

LIRAGLUTIDA E OUTROS ANÁLOGOS DO GLP-1: NOVA PERSPECTIVA NO TRATAMENTO DO SOBREPESO E OBESIDADE



Gabriel Garcia Cunha Lopes. Acadêmico do Curso de Medicina do Centro Universitário de Anápolis – UniEVANGÉLICA, gabrielgclopes@gmail.com, (62) 9 9668-1390. Endereço: Rua Joaquim Propício de Pina, nº 100, Bairro Jundiá, Anápolis, Goiás.

Evellyn de Andrade Pullig. Acadêmica do Curso de Medicina do Centro Universitário de Anápolis – UniEVANGÉLICA, evellynpullig@yahoo.com.br, (62) 9 9925-9960

Artigo Original

Geraldo Porto Magalhães Netto. Acadêmico do Curso de Medicina do Centro Universitário de Anápolis – UniEVANGÉLICA, geraldoportonetto@gmail.com, (62) 9 9865-1616

Isadora Coelho Matos. Acadêmica do Curso de Medicina do Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA; isadoracoelhom@hotmail.com, (62) 9 9124-3474

Juliana Moreira Ribeiro. Acadêmica do Curso de Medicina do Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA; med.ribjuliana@hotmail.com; (62) 9 8591-5553

Alisson Martins de Oliveira. Doutor em Farmacologia pela Universidade de São Paulo, docente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Anápolis – UniEVANGÉLICA, alissonmartini@yahoo.com.br; (62) 9 9434-7575

Resumo

Objetivo: Analisar as atuais evidências acerca da atuação da liraglutida e outros análogos do GLP-1 na promoção de perda de peso. **Métodos:** Foi realizada pesquisa bibliográfica para elaboração de revisão integrativa de literatura nas bases de dados: MEDLINE, SciELO e LILACS. Os descritores utilizados para pesquisa foram: liraglutida; perda de peso; obesidade; sobrepeso; tratamento farmacológico. **Resultados:** Em vista do crescimento da população com excesso de peso no Brasil e no mundo, têm-se buscado um tratamento efetivo para o sobrepeso e a obesidade, além do incentivo à mudança de estilo de vida. Nesse contexto, um grupo evidências têm mostrado que os análogos do GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon), atualmente utilizados no tratamento do diabetes mellitus do tipo 2, apresentam propriedades promissoras no manejo do sobrepeso e da obesidade. De fato, os estudos mais recentes sugerem que tais medicamentos atuam no sistema nervoso central modulando o apetite e estimulando a saciedade. Portanto, esta revisão integrativa buscou, por meio da análise de ensaios clínicos, discutir os resultados da utilização dessas substâncias na promoção de perda de peso e, assim, enaltecer o potencial dessa classe de fármacos no manejo do sobrepeso e obesidade. **Conclusões:** Diante dos dados clínicos analisados, conclui-se que os análogos do GLP-1 são potencialmente promissores na perda de peso. Contudo, estudos adicionais são necessários para consubstanciar essas evidências clínicas, a fim de analisar a relação risco-benefício quanto ao emprego desses medicamentos no sobrepeso e obesidade a curto e a longo prazo, como também suas contraindicações e efeitos adversos de maior relevância.

Palavras-chave: Liraglutida. Perda de peso. Sobrepeso. Obesidade. Tratamento Farmacológico.

Abstract

Objective: To analyze the recent researches about liraglutide and other analogues of GLP-1 in the promotion of weight loss. **Methods:** A literature review was carried out to prepare an integrative literature review in the following databases: MEDLINE, SciELO and LILACS. The descriptors used for the research were: liraglutide; weight loss; obesity; overweight; drug therapy. **Results:** In view of the growth of the overweight in population in Brazil and worldwide, effective treatment has been sought for overweight and obesity, as well as the incentive to change lifestyle. In this context, amount evidences have shown that GLP-1 (glucagon-like peptide) analogues currently used in the treatment of type 2 diabetes mellitus have promising properties in the management of overweight

and obesity. In fact, studies more recent suggests that these drugs acts in the central nervous system modulating appetite and stimulating satiety. Thus, this integrative review sought, through the analysis of clinical trials to discuss the results of the use of these substances in the promotion of weight loss and thereby enhance the potencial of this drug class in the management of overweight and obesity. **Conclusions:** In face of clinical data analyzed, it is possible concluded that GLP-1 analogues are potentially promisors in the body weight loss. However, additional studies are needed to substantiate these clinical evidences in order to analyze the risk-benefit relationship regarding the use of these drugs in short and long term overweight and obesity, as well as their contraindications and major relevant adverse effects.

Key words: *Liraglutide. Weight Loss. Overweight. Obesity. Drug Therapy.*

Introdução

Nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, a obesidade é a desordem nutricional de maior prevalência e relevância, atingindo até 21% da população.^{1,2} A obesidade é um processo patológico que ocorre com acúmulo de tecido adiposo, resultante de um balanço energético positivo, o que a torna um fator de risco de grande impacto para alterações articulares, cardiovasculares e metabólicas. O diagnóstico é puramente clínico: feito por meio da avaliação do Índice de Massa Corpórea (IMC), que parte da razão entre o peso corporal e a estatura (ao quadrado). Em adultos, valores acima de 24,99 kg/m² designam sobrepeso, todavia, valores iguais ou superiores a 30 kg/m² indicam obesidade. Em crianças e adolescentes, os valores índices do IMC são avaliados de acordo com a idade e o sexo específico do paciente.³ Nos últimos anos houve um aumento no número de obesos do Brasil, tanto na faixa etária infantil quanto adulta. Em contrapartida, o número de desnutridos tem entrado em declínio acelerado. Esse processo pode ser compreendido pela chamada “transição nutricional”, caracterizada pela modificação dos hábitos alimentares e adoção de um estilo de vida ocidental, marcada pelo sedentarismo e péssimos hábitos alimentares.⁴ Em 2013, no Brasil, cerca de 57,3% dos homens e 59,8% das mulheres se encontravam com excesso de peso.¹ A alimentação, o estilo de vida, o gasto energético, a herança genética e o controle neuro-hormonal do metabolismo são fatores determinantes para o equilíbrio do balanço energético. Logo, a harmonia entre essas variáveis torna-se crucial para a prevenção dos distúrbios metabólicos associados ao sobrepeso e a obesidade, que possuem como importante ponto de intersecção, o balanço energético positivo. De fato, esses estados metabólicos alterados têm ganhado notoriedade clínica nas últimas décadas, em virtude do progressivo e significativo au-

mento na prevalência global, configurando assim, como um importante problema de saúde pública. No ano de 2013, os inquéritos epidemiológicos estimaram que 57% da população mundial apresentava sobrepeso. Além do aspecto de epidêmico, o excesso de peso é fator de risco para o desenvolvimento de múltiplas doenças, o que torna essa condição um desafio para todos os níveis de atenção à saúde na atualidade.^{1,5} A ingestão alimentar, mecanismo essencial para o metabolismo energético, é regulada por complexos arranjos hormonais, sensoriais e nervosos, que se estendem desde a percepção do odor, gosto e aspecto do alimento, levando à vontade de comer (efeito orexígeno), até a sinalizações endócrinas pós-digestivas, que inibem o apetite, através da ativação de aferências nervosas periféricas que projetam-se para o sistema nervoso central (SNC). O SNC recebe e processa as informações provenientes das aferências periféricas, e logo produz respostas (eferências) condizentes com a demanda corporal. A interpretação dos estímulos periféricos e geração da sinalização eferentes, etapa imprescindível no controle metabólico, é realizada pelo hipotálamo e pelo tronco encefálico (porção caudal).^{6,7} O hipotálamo é o centro integrador de sinais periféricos, já os centrais estão sob comando do tronco encefálico e sistema límbico, resultando assim na modulação da função estimuladora ou inibidora do apetite. Não obstante, evidências complementares sugerem que, no núcleo arqueado concentra-se os centros da fome e da saciedade do organismo humano.⁸ No período pré-prandial, prandial e pós-prandial, vários fatores e sinais se integram para estimular os centros do núcleo arqueado para regular o apetite. A mais potente sinalização orexígena é proveniente da grelina, secretada pelas células oxínticas do estômago quando em privação de nutrientes. Após a ingestão, o primeiro sinal é o proveniente de receptores de distensão do

estômago, via nervo vago, estimulando o centro da saciedade. A colecistocinina (CCK) e o peptídeo YY (PYY), juntamente com as incretinas, tais como o peptídeo inibidor de gastrina (GIP) e o peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1), todos secretados no trato digestório em resposta a estimulação dos nutrientes na parede intestinal, têm efeitos anorexígenos. Também a leptina, secretada pelos adipócitos, tem potente papel anorexígeno, e induz bloqueio do NPY.⁸ Ademais, um grupo de estudos têm mostrado que o neuropeptídeo Y (NPY) e a proteína relacionada ao gene Agouti (AgRP) no centro da fome estimulam a produção do ácido gama aminobutírico (GABA), substância capaz de inibir o centro da saciedade, e com isso facilitar a ativação dos mecanismos orexígenos. Por outro lado, o centro da saciedade é composto por neurônios do pró-ópio-melanocortina (POMC) e também dos transcritos relacionados à anfetamina e cocaína (CART), esta última com papel anoréxico direto. A POMC, por sua vez, atua sendo precursora de várias substâncias que atuam em receptores de melanocortina (principalmente o MC4R), resultando em efeito anorexígeno.^{6,7,8}

As incretinas são hormônios ainda alvos de novos estudos, haja vista que têm demonstrado papel fundamental na regulação do apetite. Sabe-se hoje que são produzidas e liberadas pelo trato digestório em resposta à estimulação de nutrientes na parede intestinal. A principal incretina é o GLP-1, secretada pelas células L no íleo e cólon, e o GIP, secretado pelas células K no duodeno e jejuno. Atualmente os fármacos que mimetizam a ação das incretinas são utilizados para o tratamento do diabetes melito do tipo 2 (DM2), uma vez comprovados seus efeitos benéficos nas células beta pancreáticas, ao estimular a proliferação, regeneração, gênese dessas células.⁹ Evidências complementares têm mostrado que o GLP-1 também age no SNC como sacietógeno interferindo, portanto, no controle do apetite.^{9,10} Vrang et al. (2003) sustentam a hipótese de que há a liberação do GLP-1 em neurônios cerebrais, em decorrência do estímulo mecânico associado a distensão estomacal. Desse modo, juntamente com o GLP-1 intestinal, o GLP-1 neuronal atua no núcleo arqueado hipotalâmico, promovendo a sensação de saciedade.^{11,12} Além das ações supracitadas, o GLP-1 retarda o esvaziamento gástrico, aumentando assim seu efeito na saciedade, uma vez que, esse retardo permite a maior atuação de re-

ceptores químicos e mecânicos na regulação do apetite.⁹ Nesse cenário, essa revisão integrativa da literatura propõem discutir as atuais evidências acerca da atuação dos análogos do GLP-1 na redução do peso e controle do apetite, bem como o possível papel terapêutico das incretinas no tratamento de sobrepeso e obesidade por meio da regulação dos centros da fome e da saciedade.¹³

Metodologia

No presente estudo foi realizada uma revisão integrativa da literatura, visto que, esse método possibilita, de forma mais ampla e abrangente a compreensão de um determinado assunto, além do que auxilia no apontamento das lacunas do conhecimento estudado, e propicia um substrato científico relevante para a realização de novos estudos. Portanto, realizou-se uma pesquisa bibliográfica nas seguintes bases de dados: MEDLINE (Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica, do inglês Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), SciELO (Biblioteca Científica Eletrônica Online, do inglês Scientific Electronic Library Online) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Desse modo, para a pesquisa e seleção dos artigos científicos utilizou-se o seguintes descritores/MeSH (Medical Subject Headings) e palavras-chaves: liraglutida, perda de peso, obesidade, sobrepeso e tratamento farmacológico, liraglutide, loss weight, obesity, overweight and pharmacology treatment, de modo isolado ou combinados através do uso de operadores booleanos. Os critérios de inclusão assumidos para a seleção dos artigos foram: estudos clínicos retrospectivos, artigos de pesquisa original e revisões integrativa ou sistemática de literatura. Os critérios de exclusão foram os seguintes: estudos com mais de 25 anos de publicação. Priorizou-se, durante o processo de seleção dos artigos, trabalhos internacionais, em revistas de impacto e Qualis/CAPES A ou B1/B2, publicados nos últimos 10 anos. O primeiro passo da pesquisa foi o levantamento dos artigos nas bases de dados elegíveis respeitando os descritores elencados, em seguida procedeu-se a leitura e seleção dos artigos. No final do processo de eleição dos trabalhos científicos foram incluídos 22 artigos considerados relevantes para a proposta desse estudo. A Figura 1 representa toda a sequência de eventos para identificação, triagem e seleção dos artigos.

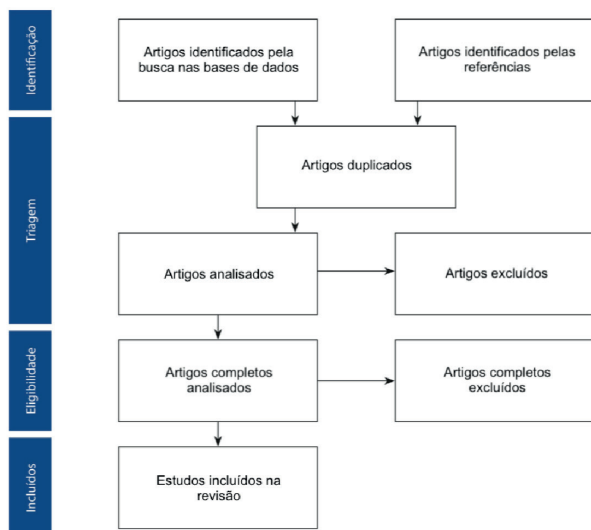


Figura 1. Fluxo do processo de seleção dos estudos para a revisão integrativa da literatura.

Resultados e Discussão

A etiologia da obesidade é multifatorial, e engloba fatores extrínsecos (históricos, sociais, culturais e socioeconômicos) e intrínsecos (biológicos e genéticos), sendo os fatores extrínsecos responsáveis por até 95% do surgimento dessa afecção.¹⁴ Assim, o sedentarismo e a ingestão alimentar tornam-se alvos significativos na terapêutica e prevenção desse quadro mórbido. Atualmente, utilizam-se de terapias farmacológicas, dietéticas e comportamentais para o tratamento da obesidade.¹⁵ E é nesse sentido que surge o interesse de se utilizar a liraglutida como agente terapêutico. A liraglutida é um incretinomimético desenvolvido inicialmente para o tratamento de DM2, uma vez reconhecidos seus mecanismos antidiabetogênicos no pâncreas. É uma substância sintética que apresenta 97% de homologia com seu análogo, o GLP-1. Em 2016, no Brasil, começou também a ser comercializada com objetivo de promover a perda de peso. Com essa aplicação, o uso da liraglutida justifica-se pela ativação dos receptores de GLP-1, controlando o apetite e retardando o esvaziamento gástrico.³ Diante desse cenário, vários estudos têm surgido nos últimos anos, a fim de analisar os efeitos da liraglutida para promover perda de peso. Nesse contexto, Pi-Sunyer et al. (2015) realizaram um ensaio clínico ao longo de 56 semanas envolvendo a liraglutida. O estudo duplo-cego compreendeu 3.731 pacientes não diabéticos, dos cinco continentes, com o objetivo principal de analisar a quantidade de peso perdido com o uso de liraglutida. Para isso, dividiu-se a amostra em um grupo experimental (2.487 pacientes) e um grupo controle (1.244 pacientes). Além das injeções sub-

cutâneas do fármaco, o grupo experimental recebeu orientações acerca da alimentação e da prática de exercícios físicos. Os pacientes tinham idade entre 33 e 57 anos, e todos apresentavam IMC maior que 30 kg/m², ou 27 kg/m² se já houvesse tido alguma intervenção terapêutica relacionada à dislipidemia e/ou hipertensão. Dentre os pacientes, 78,5% eram mulheres, e 21,5% eram homens. Todos pesavam entre 84,8 e 127,4 quilogramas. Completaram o estudo 72% dos pacientes do grupo da liraglutida, e 64% do grupo placebo.¹⁵ Após 56 semanas de estudo, os pacientes que receberam liraglutida perderam, em média, 8% de peso corporal (aproximadamente 8,4 kg), em contraste com o outro grupo, que perdeu, em média, 2,6% (2,8 kg). No total, apenas 65% dos pacientes do placebo conseguiram perder peso, enquanto no grupo da liraglutida, 92% obtiveram resultados positivos na perda de peso. Os pacientes do grupo tratado com liraglutida também tiveram melhores resultados na redução do IMC e na medida da circunferência abdominal.¹⁵ Numa outra perspectiva, Kim et al. (2013) realizaram um ensaio clínico semelhante, com pré-diabéticos entre 40 a 70 anos, e IMC entre 27-40 kg/m². Trata-se de um estudo duplo-cego, randomizado, que também utilizou placebo e liraglutida. Os participantes do estudo receberam orientações quanto à alimentação e a prática de exercício. Dentre os 35 pacientes que estavam no grupo da liraglutida, 11 não terminaram o estudo devido aos efeitos adversos que ocorreram no grupo experimental. No grupo placebo, 9 deixaram o estudo antes de finalizá-lo. Ao contrário do estudo de Pi-Sunyer et al., foi relatada com maior ênfase à influência no ensaio dos efeitos adversos da liraglutida (intolerâncias gastrointestinais, reações no local de aplicações, pneumonia, coledoclitíase e desmaio), que afetaram até 79% dos indivíduos tratados, em comparação com 46% daqueles tratados com placebo.^{15,16} Nesse estudo, constatou-se que indivíduos pertencentes ao grupo da liraglutida perderam uma média de 4 kg a mais do que os indivíduos do grupo controle. Cerca de 88% dos pacientes tratados com liraglutida perderam 5% do peso corporal inicial, e apenas 22% conseguiram o mesmo efeito no grupo placebo. Perda de 10% do peso corporal foi vista apenas no grupo da liraglutida – cerca de 17% dos pacientes.¹⁶ O estudo de Davies et al. (2015), do mesmo modo, teve como objetivo investigar a eficácia e segurança de liraglutida como um suplemento à dieta e ao exercício para controle de

peso. Assim, o estudo foi realizado em adultos com excesso de peso ou obesidade portadores de DM2. O ensaio foi randomizado, duplo cego, com duração de 56 semanas, e seus participantes foram aleatoriamente divididos em 3 grupos: liraglutida 3,0 mg (423 indivíduos), liraglutida 1,8 mg (211 indivíduos) ou placebo (212 indivíduos). Os critérios de inclusão foram IMC de 27 kg/m² ou maior, idade igual ou superior a 18 anos, em uso de até 3 agentes antidiabéticos orais. A liraglutida foi administrada uma vez ao dia por via subcutânea e os participantes utilizaram, simultaneamente, uma dieta com no máximo de 30% de energia de base lipídica, aproximadamente 20% de energia proteica e aproximadamente 50% de energia a base de carboidratos, buscando uma perda de 500 kcal/dia com base nos gastos totais estimados.¹⁷ Nesse estudo, a proporção de participantes que completaram o período de tratamento de 56 semanas foi maior com liraglutida 3,0 mg (76,6%) e liraglutida 1,8 mg (77,7%) do que com placebo (66,0%). A partir de uma média de peso corporal inicial de 105,7 kg para liraglutida 3,0 mg, 105,8 kg para liraglutida 1,8 mg e 106,5 kg para placebo, a média de perda de peso foi de 6,0% (6,4 kg), 4,7% (5,0 kg) e 2,0% (2,2 kg), respectivamente. Assim, a perda de peso também foi significativamente maior nos grupos experimentais do que no grupo controle. Além disso, uma proporção significativamente maior de participantes perderam 5% ou mais do peso corporal, em alguns pacientes até mais de 10%, do peso corporal, com liraglutida em comparação com o placebo, assim como obtiveram reduções significativas no perímetro médio da cintura e IMC. A liraglutida 3,0 mg melhorou significativamente os níveis de colesterol total, VLDL-C, HDL-C e triglicérides em comparação com o placebo. Os níveis da proteína C-reativa foram melhoradas com ambas as doses de liraglutida e o nível de fibrinogênio foi ligeiramente aumentado com liraglutida (3,0 mg) em relação ao placebo.¹⁷ Portanto, esses resultados estão em consonância com o observado no estudo de Pi-Sunyer et al. (2015).¹⁵ No estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado de Van Can et al. (2014) foram recrutados 62 participantes de ambos os sexos, com faixa etária entre 18 e 75 anos e índice de massa corporal 30-40 kg/m². Os principais critérios de exclusão incluíam diagnóstico de diabetes tipo 1 ou tipo 2, uso de farmacoterapia aprovada para a redução de peso nos últimos 3 meses, cirurgia pré-obesidade prévia, doenças

cardiovasculares e hormônio estimulante da tireoide fora do intervalo de referência. O ensaio clínico consistiu em duas fases de tratamento, cada uma com duração de 5 semanas em casa e 2 dias na clínica. O tratamento fundamentou-se na administração noturna e diária de injeções subcutâneas de liraglutida 1,8 mg, 3,0 mg ou de placebo, à semelhança da pesquisa de Davies et al. (2015).^{17,18} Dos participantes, 44 completaram o estudo. Após 5 semanas, o esvaziamento gástrico e o apetite foram avaliados durante um teste de refeição de 5 horas. Os resultados desse estudo confirmaram a hipótese de equivalência de liraglutida de 1,8 a 3,0 mg durante o teste de refeição de 5 horas após 5 semanas de tratamento (em concentrações estacionárias de liraglutida) em indivíduos obesos sem DM2. Observaram-se perdas ponderais médias estimadas de 2,1 kg (liraglutida 1,8 mg) e 2,5 kg (liraglutida 3,0 mg) em comparação com o placebo. As doses de liraglutida aumentaram de forma semelhante às taxas médias de saciedade e plenitude pós-prandial, reduziram a fome e o consumo de alimentos em potencial e diminuíram a ingestão energética. As reduções associadas à liraglutida no gasto energético foram parcialmente explicadas pela diminuição do peso corporal. Os resultados do estudo demonstraram que a dose de 3,0 mg de liraglutida foi estatisticamente mais eficaz na perda de peso, do que o medicamento orlistate (para redução de peso corporal) ou apenas dieta e exercício físico, quando utilizada por tempo mínimo de 20 semanas.¹⁸ Não obstante, Rasmussen e Lindenberg (2014) analisaram o efeito da liraglutida em mulheres com síndrome de ovários policísticos (SOP). Grande parte das mulheres portadoras de SOP têm diagnóstico de sobrepeso ou obesidade. Devido a frequência de casos de mulheres com a síndrome que apresentam resistência insulínica, hiperinsulinemia compensatória, tolerância a glicose diminuída ou alto risco para desenvolver DM2, considera-se que a SOP seja um estágio pré-diabético. Todas as pacientes não conseguiram perder peso com o tratamento com metformina e mudança no estilo de vida por 6 meses. A metformina que era usada para tratar a resistência insulínica foi mantida após o início das doses de liraglutida. A perda de peso foi auto relatada e a dose inicial de liraglutida utilizada foi de 0,6 mg administrada por via subcutânea uma vez por dia. A dose era aumentada se não houvesse nenhum efeito sobre o peso.¹⁹ Nesse estudo, a liraglutida foi prescrita a 105 mulheres, sendo que

4 delas nunca iniciaram o tratamento. Das 101 que iniciaram, 4 pararam o tratamento devido a efeitos colaterais nas primeiras 4 semanas, 8 faltaram na data de retorno final e 5 interromperam o seguimento antes de 4 semanas. Apenas 84 mulheres fizeram o tratamento pelo tempo mínimo de 4 semanas. Após o início do tratamento com liraglutida, as mulheres com SOP mostraram uma significativa queda no peso, e consequentemente no IMC. No total, 67 mulheres perderam 5% de peso em relação ao peso do início do tratamento e 27 mulheres perderam mais de 10%. Duas pacientes não perderam peso, mas nenhuma teve ganho de peso. A perda de peso média foi de 9,4%. 19 mulheres relataram efeitos colaterais, entre eles: náuseas, vômitos, diarreia, constipação, dor ou desconforto abdominal, prurido e desconforto geral. Em 9 delas, a dose precisou de ser reduzida devido aos efeitos colaterais. 19 Apesar dos efeitos positivos observados com uso da liraglutida, os dados desse estudo tornam-se difíceis de serem analisados sem um grupo placebo, pelo fato de haver auto-relato da perda de peso e por ter ocorrido grande variação no modo de tratamento entre as mulheres do estudo. No estudo clínico, multicêntrico, duplo-cego, placebo controlado de Kelly et al. (2013), com duração de três meses foram recrutados adolescentes entre 12 e 19 anos, com obesidade (IMC \geq percentil 95 ou IMC \geq 35). Foram selecionados 28 pacientes para o estudo e por critérios de exclusão ou por abandono durante os três meses, 22 continuaram até a finalização. Os critérios de exclusão utilizados foram: diabetes mellitus (tipo 1 ou 2), uso de medicamentos associados à perda ou ganho de peso dentro de 3 meses após o rastreamento, história de cirurgia bariátrica, início de uma nova terapia medicamentosa dentro de 30 dias, hipotireoidismo, hipertrigliceridemia não controlada e histórico de gravidez. Diferentemente dos demais estudos analisados, foi estudado o uso de duas injeções subcutâneas diárias de exenatida (também incretinomimética), em que se iniciou com a dose de 5 μ g no primeiro mês e aumentou para 10 μ g nos dois meses subsequentes.²⁰ Os resultados desse ensaio clínico mostraram que 3 meses de tratamento com exenatida foi suficiente para a redução do IMC em aproximadamente 5%, melhora dos marcadores de resistência à insulina e da função da célula beta pancreáticas em adolescentes com obesidade grave que não possuíam diabetes.

Entretanto, como o estudo incluiu um pequeno número de pacientes, realizou-se uma avaliação mais rigorosa dos efeitos da terapia com agonistas do receptor GLP-1 em adolescentes com obesidade grave, no contexto de um estudo randomizado placebo controlado, e observou-se uma redução significativa do IMC e do peso corporal nesses adolescentes. De modo geral, a utilização da exenatida foi bem tolerada no ensaio clínico. Os eventos adversos relatados (náuseas, dor abdominal, diarreia, cefaleia e vômitos) foram transitórios, de intensidade leve a moderada e foram consistentes com os relatos da literatura em adultos. Nenhum dos adolescentes do estudo interrompeu a sua participação devido a efeitos adversos gastrointestinais, e a adesão do regime de injeção duas vezes ao dia foi excelente.²⁰ Por fim, o estudo de Sun et al. (2015) realizou uma revisão sistemática e uma metanálise sobre os análogos do GLP-1, a fim de proporcionar uma visão atualizada sobre os efeitos desses fármacos no controle do peso em pacientes com DM2. Para isso, separou-se uma amostra de 51 artigos entre os anos de 2002 a 2013, os quais avaliaram ao todo 17.521 participantes e 13 tipos de terapêuticas comparativas envolvendo análogos do GLP-1 e outros fármacos antidiabéticos (insulina, metformina, sulfoniluréias, sitagliptina e tiazolidinedionas) ou placebo com dados completos sobre o peso corporal. Desde 2005, a exenatida e a liraglutida estão disponíveis no mercado norteamericano aprovados pelo Food and Drug Administration (FDA) e ambos podem ser utilizados em combinação com antidiabéticos orais tais como metformina, tiazolidinedionas ou sulfonilureias. São indicados para os pacientes portadores de DM2 após a falha terapêutica no controle glicêmico com os hipoglicemiantes tradicionais. Os estudos demonstraram vantagem dos análogos de GLP-1 em relação a esses fármacos hipoglicemiantes tradicionais no controle e redução do peso. Os estudos demonstraram que, quando comparado ao placebo, o tratamento convencional resultou em um aumento significativo do peso corporal, com mudança de 2,60 kg para 3,37 kg. Em contrapartida, o uso de exenatida (10 μ g duas vezes ao dia) e liraglutida 1,8 mg por dia evidenciaram uma diminuição significativa do peso corporal, com alterações de 1,92 kg e 0,98 kg, respectivamente.²¹ Portanto, os principais resultados dos estudos avaliados por essa revisão integrativa da literatura podem ser encontrados na Tabela 1.

Autores	Metodologia	Resultado
Kim <i>et al.</i>	Ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, placebo-controlado	Grupo experimental perdeu, em média, 4 kg a mais que grupo placebo
Kelly <i>et al.</i>	Ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, placebo-controlado	Grupo experimental reduziu, em média, 5% do IMC em 3 meses
Van Can <i>et al.</i>	Ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, placebo-controlado	Grupo experimental perdeu, em média, 2,1-2,5 kg em 5 semanas
Rasmussen e Lindenberg	Estudo observacional em mulheres com SOP	Perda de peso média de 9,4%
Pi-Sunyer <i>et al.</i>	Ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, placebo-controlado	Grupo experimental apresentou melhores resultados quanto a perda ponderal, diminuição do IMC e da CA
Davies <i>et al.</i>	Ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, placebo-controlado	Grupo experimental apresentou maior perda ponderal ante grupo placebo
Sun <i>et al.</i>	Revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos de pacientes diabéticos	Grupo experimental apresentou maior perda ponderal ante grupo com tratamento convencional

Legenda: CA: Circunferência Abdominal; IMC: Índice de Massa Corporal; SOP: Síndrome dos Ovários Policísticos

Considerações Finais

Diante do analisado, percebe-se que os estudos atuais apresentaram resultados otimistas em relação à inserção de liraglutida e outros análogos do GLP-1 como terapêutica de escolha no controle de peso, devido a notável redução de massa corporal e do IMC na maior parte dos pacientes estudados. Contudo, estudos adicionais devem ser realizados com o objetivo de analisar a relação do benefício versus prejuízo desses medicamentos, como também suas contraindicações e efeitos adversos a curto e a longo prazo. Em suma, os resultados são promissores e tendem a fomentar a utilização de tais fármacos como grandes aliados nos tratamentos da obesidade e sobrepeso, além é claro dos efeitos benéficos em outras condições patológicas associados a esses distúrbios metabólicos. Apesar do uso ainda reduzido no Brasil, os análogos do GLP-1 tendem a se tornarem os fármacos de escolha para o tratamento de distúrbios de excesso de peso, e espera-se que se tornem acessíveis para toda a população no futuro. O conhecimento mais extenso das aplicabilidades terapêuticas dessa classe de fármacos também é um objetivo a ser alcançado, a fim de incrementar ainda mais o uso clínico de tais medicamentos.

Referências

1. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Pesquisa Nacional de Saúde (2013): Percepção do Estado de Saúde, Estilo de Vida e Doenças Crônicas. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2014. 181 p.
2. MORANTE, Y. M.; GALENDE, S. B. Mecanismo de ação da liraglutida em pacientes acometidos por diabetes mellitus tipo 2. *Revista Uningá Review*, v. 25, n. 1, p. 74-78, 2018.

3. LANDEIRO, F. M.; QUARANTINI, L. C. Obesidade: controle neural e hormonal do comportamento alimentar. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 10, n. 3, p. 236-245, 2011.
4. WANDERLEY, E. N.; FERREIRA, V. A. Obesidade: uma perspectiva plural. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 15, p. 185-194, 2010.
5. HALPERN, Z. S. C.; RODRIGUES, M. D. B.; DA COSTA, R. F. Determinantes fisiológicos do controle do peso e apetite. *Archives of Clinical Psychiatry*, v. 31, n. 4, p. 150-153, 2004.
6. BERTHOUD, H. R.; MORRISON, C. The brain, appetite, and obesity. *Annu. Rev. Psychol.*, v. 59, p. 55-92, 2008.
7. LENARD, N. R.; BERTHOUD, H. R. Central and peripheral regulation of food intake and physical activity: pathways and genes. *Obesity*, v. 16, n. S3, p. S11-S22, 2008.
8. DAMIANI, D.; DAMIANI, D. Sinalização cerebral do apetite. *Rev. Bras. Clin. Med.*, v. 9, n. 2, p. 138-45, 2011.
9. CHACRA, A. R. Efeito fisiológico das incretinas. *Johns Hopkins Advanced Studies in Medicine*, v. 6, n. 7B, p. 613-17, 2006.
10. SOUZA, N. B. Efeito das incretinas no tratamento do diabetes mellitus tipo 2. [dissertação na internet]. Criciúma (Brasil): Universidade do Extremo Sul Catarinense. Faculdade de Farmácia; 2012. 67p. Disponível em: <http://repositorio.unesc.net/bitstream/1/1949/1/Nicoli%20Bialeski%20de%20Souza.pdf>
11. GÖKE, R. et al. Distribution of GLP-1 binding sites in the rat brain: evidence that exendin-4 is a ligand of brain GLP-1 binding sites. *European Journal of Neuroscience*, v. 7, n. 11, p. 2294-2300, 1995.
12. VRANG, N. et al. Gastric distension induces c-Fos in medullary GLP-1/2-containing neurons. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, v. 285, n. 2, p. R470-R478, 2003.
13. BRITO, C. F. et al. Mecanismo de ação das incretinas e o potencial terapêutico de moléculas relacionadas no tratamento do diabetes mellitus tipo 2. *NOVA Revista Interdisciplinar de Ciências da Saúde*, v. 2, n. 2, p. 1-20, 2014.
14. OLIVEIRA, L. H.; ALMEIDA, P. Obesidade: aspectos gerais dos fatores, tratamento e prevenção. *Voos Revista Polidisciplinar Eletrônica da Faculdade Guairacá*, v. 4, n. 2, p. 34-46, 2013.
15. FRANCISCHI, R. P. P. et al. Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. *Revista de Nutrição*, 2000.
15. PI-SUNYER, X. et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 1, p. 11-22, 2015.
16. KIM, S. H. et al. Benefits of liraglutide treatment in overweight and obese older individuals with prediabetes. *Diabetes Care*, v. 36, n. 10, p. 3276-3282, 2013.
17. DAVIES, M. J. et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial. *Jama*, v. 314, n. 7, p. 687-699, 2015.
18. VAN CAN, J. et al. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. *International Journal of Obesity*, v. 38, n. 6, p. 784, 2014.
19. RASMUSSEN, C. B.; LINDENBERG, S. The effect of liraglutide on weight loss in women with polycystic ovary syndrome: an observational study. *Frontiers in Endocrinology*, v. 5, p. 140, 2014.
20. KELLY, A. S. et al. The effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy on body mass index in adolescents with severe obesity: a randomized, placebo-controlled, clinical trial. *JAMA Pediatrics*, v. 167, n. 4, p. 355-360, 2013.
21. SUN, F. et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of Diabetes Research*, v. 2015, 2015.