A EFICÁCIA E FARMACOLOGIA DA SEMAGLUTIDA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE

THE EFFICACY AND PHARMACOLOGY OF SEMAGLUTIDE IN THE TREATMENT OF OBESITY

Carlos Eduardo Cruz Machado, Isabella de Souza Silva, Milena Nascimento dos Santos, Renata Santa Rosa Dias, José Eduardo Pandini Cardoso Filho

Universidade Santa Cecília, Faculdade de Ciências da Saúde, Curso de Farmácia
E-mail para contato: renatasrdias@hotmail.com

RESUMO – A obesidade é uma epidemia global, ligada a comorbidades como doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2. O tratamento eficaz depende de um estilo de vida saudável, com dieta equilibrada e exercícios físicos, complementados por medicamentos. A semaglutida, recentemente aprovada, mostrou-se promissora, reduzindo o peso em mais de 15% quando associada a mudanças no estilo de vida. Ela atua nos receptores GLP-1 do hipotálamo, diminuindo o apetite e aumentando a saciedade. Seus efeitos colaterais mais comuns são os problemas gastrointestinais. Portanto, a semaglutida teve eficácia significativa no tratamento da obesidade, sendo uma alternativa viável para pacientes que não tiveram sucesso com meios para perda de peso convencionais.

Palavras-chave: Obesidade; Semaglutida; Agonista do receptor GLP-1; Redução de peso.

ABSTRACT – Obesity is a global epidemic, linked to comorbidities such as cardiovascular diseases and type 2 diabetes. Effective treatment depends on a healthy lifestyle, with a balanced diet and physical exercise, complemented by medications. Semaglutide, recently approved, has shown promise, reducing weight by more than 15% when combined with lifestyle changes. It acts on GLP-1 receptors in the hypothalamus, decreasing appetite and increasing satiety. Its most common side effects are gastrointestinal issues. Therefore, semaglutide has shown significant efficacy in obesity treatment, offering a viable alternative for patients who have not succeeded with conventional weight loss methods.

Keywords: Obesity; Semaglutide; GLP-1 receptor agonist; Keyword 4; weight reduction.

Tipo do trabalho: (X) Iniciação científica ( ) Iniciação tecnológica ( ) Extensão

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma epidemia global ligada a comorbidades como doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2, impactando a saúde pública e a economia. [1] Ela pode ser causada por diversos fatores e é diagnosticada pelo índice de massa corporal (IMC), sendo classificada como sobrepeso acima de 25 kg/m² e obesidade acima de 30 kg/m². [2] Um estudo de 2019 estimou o total de 654 milhões de dólares, em custos diretos, gastos no ano em tratamentos de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) referentes à obesidade. [3] A semaglutida, um agonista do receptor GLP-1, foi aprovada como tratamento para obesidade em 2021, [4] mostrando eficácia na redução de peso ao aumentar a saciedade e reduzir o apetite e esvaziamento gástrico, conforme demonstrado em estudos como o STEP (*Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity*). [5] O presente trabalho tem como objetivo reunir informações sobre o fármaco semaglutida no tratamento de pacientes com obesidade, analisando sua relação com a perda de peso e apresentando resultados clínicos que comprovam sua eficácia e segurança.

2 MATERIAS E MÉTODOS

O presente estudo é uma revisão da literatura. Foram realizadas buscas nas plataformas PubMed, Google Acadêmico, ResearchGate e Semantic Scholar, utilizando os termos “semaglutida”, “obesidade”, “semaglutida e obesidade”, “GLP-1”, “mecanismo de ação do GLP-1”, suas correspondências em inglês. Também foi examinado o programa STEP (Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity) de nº 2, 5 e 8, que investiga o efeito da semaglutida na perda de peso. Para a busca dos artigos, foram aplicados filtros para texto completo, acesso gratuito e publicações dos últimos 10 anos. Os critérios de inclusão consideraram artigos que discutissem semaglutida e GLP-1 em relação à perda de peso, obesidade e impactos financeiros, excluindo aqueles que não abordavam a redução de peso associada à semaglutida e estudos focados apenas no uso da semaglutida para diabetes tipo 2. Dentre os artigos analisados, foram escolhidos 28 para serem utilizados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O STEP 1 foi um ensaio clínico duplo-cego de 68 semanas que comparou semaglutida a um placebo. Durante o estudo, todos os participantes seguiram uma dieta baixa em calorias e praticaram atividade física. Os resultados da redução de peso estão mostrados na Tabela 1. [6,7]

Tabela 1. Resultados registrados ao final da semana 68

	Semaglutida	**Placebo**
Grupo total de análise (nº)	1.306	655
Massa corporal		
Valor inicial (kg)	105,4	105,2
Mudança (kg) em relação ao valor inicial	-15,3	-2,6
Indivíduos (%) que tiveram redução de peso ≥ 15%	47,9	4,8

O STEP 5 foi um estudo com duração de 2 anos que randomizou indivíduos com obesidade ou sobrepeso para receber semaglutida ou placebo. No fim da pesquisa, os indivíduos que receberam a dose de 2,4 mg de semaglutida apresentaram uma variação média de peso de -15,2%, com 59,2% dos indivíduos perdendo pelo menos 10% do peso e 49,7% perdendo pelo menos 15%. [7,8]

O STEP 8 realizou um estudo comparando semaglutida 2,4 mg, liraglutida 3 mg e placebo. Os resultados obtidos ao final do estudo estão apresentados na Tabela 2. [7,9]

Tabela 2. Resultados da comparação entre semaglutida e liraglutida

	Semaglutida	**Liraglutida**
Grupo total de análise (nº)	126	127
Massa corporal		
Valor inicial (kg)	102,5	103,7
Mudança (kg) em relação ao valor inicial	-15,3	-6,8
Indivíduos (%) que tiveram redução de peso ≥ 15%	54,0	13,4

Os efeitos colaterais mais comuns foram hipoglicemia e problemas gastrointestinais, como vômitos (3,79%), náuseas (2,82%) e constipação (2,66%). Distúrbios cardiovasculares e psicológicos não diferiram do placebo. Um subgrupo mostrou maior hipoglicemia sem intervenção no estilo de vida, e o grupo com tratamento prolongado teve mais eventos adversos e interrupção. [8]

3.1. Mecanismo de Ação e Farmacocinética

O GLP-1 é um hormônio peptídico, parte das incretinas, produzido pelas células L no intestino delgado. [10] O GLP-1 age em receptores acoplados à proteína G, localizados no

pâncreas, trato gastrointestinal e sistema nervoso. [11] Após a ingestão de alimentos, o GLP-1 aumenta a insulina e inibe o glucagon, retardando o esvaziamento gástrico e reduzindo o apetite. [10] Como análogo do GLP-1, a semaglutida apresenta todos esses efeitos, mas suas ações no cérebro se destacam especialmente no tratamento da obesidade. Os receptores de GLP-1 (RGLP-1) estão presentes em várias áreas neurais, como o núcleo do trato solitário (NTS), que controla o balanço energético e a ingestão alimentar. A ativação desses receptores pode reduzir a motivação para comer e retardar o esvaziamento gástrico, aumentando a saciedade. No hipotálamo, o RGLP-1 regula o apetite e peso corporal, enquanto no núcleo parabraquial (NPB) controla a saciedade e o consumo de alimentos. Assim, o GLP-1 e seus análogos desempenham um papel importante na perda de peso, agindo em múltiplas vias neurais. [12]

A semaglutida tem meia-vida prolongada de cerca de 1 semana, permitindo administração subcutânea semanal. Isso ocorre devido à adição de uma cadeia de ácido graxo na posição 26, que melhora a ligação à albumina, reduzindo o clearance renal e protegendo a molécula de degradação. A troca de alanina por ácido alfa-aminoisobutírico na posição 8 também a torna menos vulnerável à enzima DPP-4. [13,7]

Após administração de 2,4 mg, a concentração média em estabilidade foi de 75 nmol/L, com exposição estável. A biodisponibilidade é de 89%, com volume de distribuição médio de 12,4 L. A metabolização é feita por clivagem proteolítica e beta-oxidação da cadeia lateral do ácido graxo, sendo a enzima endopeptidase neutra (NEP) envolvida no processo. A eliminação é principalmente urinária e fecal. O clearance em pacientes obesos foi de 0,05 L/h, e a semaglutida permanece na circulação por até 7 semanas após a última dose. [7]

4 CONCLUSÃO

A semaglutida demonstrou eficácia significativa no tratamento da obesidade, sendo utilizando 2,4 mg semanalmente. Como agonista do receptor GLP-1, modula vias neuroendócrinas que controlam apetite e saciedade, melhorando o controle glicêmico e reduzindo a ingestão calórica. Além disso, a semaglutida traz benefícios para comorbidades associadas à obesidade, como diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares. Os efeitos adversos mais comuns incluem náuseas e vômitos, e seu uso deve ser monitorado por um médico.

5 REFERÊNCIAS

1. Jia W, Liu F. Obesity: causes, consequences, treatments, and challenges. Journal of Molecular Cell Biology [Internet]. 2021 [Acesso em 18 Fev 2024]. Disponível em:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8530518/ Andrade MM. Introdução à metodologia do trabalho científico: elaboração de trabalhos na graduação. São Paulo: Atlas, 2005. Q180/A658i/. 2007.
2. WHO. Obesity and overweight [Internet]. World Health Organization. 2024 [Acesso em 18 Fev 2024]. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact sheets/detail/obesity-and-overweight Balbino EE, Dias MF. Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. Revista Brasileira de Farmacognosia. 2010 Dec;20(6):992-1000.
3. Ferrari G, Giannichi B, Resende B, Paiva L, Rocha R, Falbel F, et al. The economic burden of overweight and obesity in Brazil: perspectives for the Brazilian Unified Health System. Public Health. 2022 Jun;207:82–7.
4. CRF-PR. Orientação ao farmacêutico: semaglutida injetável é aprovada para tratamento da obesidade [Internet]. 2024 [Acesso em 22 Jan 2024]. Disponível em: https://www.crf-pr.org.br/noticia/view/9161/orientacao-ao-farmaceuticosemaglutida-injetavel-e-aprovada-para-tratamento-da-obesidade
5. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. The New England Journal of Medicine [Internet]. 2021 [Acesso em 16 Fev 2024]. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2032183
6. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo controlled, phase 3 trial. The Lancet [Internet]. 2021 [Acesso em 13 Mar 2024]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33667417/
7. Novo Nordisk. Wegovy: bula do profissional de saúde [bula de remédio]. São Paulo: Novo Nordisk; 2024.
8. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. Nature Medicine [Internet]. 2022 [Acesso em 14 Mar 2024]. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41591-022-02026-4
9. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide Vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults with Overweight or Obesity without Diabetes. JAMA [Internet]. 2022 Jan 11. Disponível em: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2787907
10. Hall, John E. Tratado de fisiologia médica. 13ª. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2017. Português.
11. Ladenheim E. Liraglutide and obesity: a review of the data so far. Drug Design, Development and Therapy [Internet]. 2015 [Acesso em 14 Mar 2024]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4386791
12. Kanoski SE, Hayes MR, Skibicka KP. GLP-1 and weight loss: unraveling the diverse neural circuitry. American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology [Internet]. 2016 [Acesso em 17 Ago 2024]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27030669/
13. Singh G, Krauthamer M, Bjalme-Evans M. Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management. Journal of Investigative Medicine [Internet]. 2021 [Acesso 14 Mar 2024]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8717485