

O USO DE AGONISTA DO RECEPTOR GLP-1, SEMAGLUTIDA, COMO TERAPIA PARA EMAGRECIMENTO EM PACIENTES OBESOS

USE OF A GLP-1 RECEPTOR AGONIST, SEMAGLUTIDE, AS THERAPY FOR SLIMMING IN OBESE PATIENTS

MARINA COELHO DE PAULO¹, JOÃO PAULO DE LANES BASTOS¹, ISADORA FARIA SILVA¹, JULIANA CARDOSO DA SILVA¹, RODRIGO QUINETE GUIMARÃES², FREDERICO BERNARDO SAPORI MOREIRA², LAURA MOREIRA ALMEIDA², BERNARDO CARNEIRO DE SOUSA GUIMARÃES^{3*}

1. Acadêmico(a) do curso de graduação do curso de Medicina do Centro Universitário de Valença (UNIFAA); 2. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Minas (FAMINAS-BH); 3. Médico, formado na Faculdade de Minas (FAMINAS-BH).

*Faculdade de Minas (Faminas-BH) - Avenida Cristiano Machado, 12001, Vila Clóris, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 31744-007. drbernardocs@gmail.com

Recebido em 21/03/2021. Aceito para publicação em 18/05/2021

RESUMO

Os candidatos à terapia medicamentosa para a perda de peso é recomendada para aqueles indivíduos com índice de massa corporal ≥ 30 kg/m² ou IMC de 27 a 29,9 kg/m² com comorbidades relacionadas ao peso, que não atingiram o peso metas de perda, perda de pelo menos 5% do peso corporal total em 3 a 6 meses. As opções farmacológicas para o tratamento da obesidade incluem liraglutida, orlistat, combinação de topiramato de liberação estendida de fentermina, combinação de bupropiona, naltrexona, fentermina, benzfetamina, fendimetrazina, e dietilpropiona. A liraglutide, um agonista do receptor GLP-1 aprovado para o tratamento da obesidade, tem efeitos benéficos sobre a glicemia, além de eficácia comprovada na perda de peso, pode ser usado em pacientes com ou sem diabetes, a semaglutida, outro agonista do GLP-1, tem demonstrado eficácia na redução de peso, bem como melhora na glicemia e lipídios, disponível e aprovado para o tratamento do diabetes tipo 2, ambos medicamentos apresentam benefícios cardiovasculares.

PALAVRAS-CHAVE: Liraglutida; Receptor do Peptídeo Semelhante ao Glucagon 1; Obesidade.

ABSTRACT

Candidates for drug therapy for weight loss are recommended for those individuals with a body mass index ≥ 30 kg / m² or BMI of 27 to 29.9 kg / m² with weight-related comorbidities, who have not reached weight loss goals, loss of at least 5% of total body weight in 3 to 6 months. Pharmacological options for the treatment of obesity include liraglutide, orlistat, and combination of topiramate extended-release phentermine, combination of bupropion, naltrexone, phentermine, benzphetamine, phendimetrazine, and diethylpropion. Liraglutide, a GLP-1 receptor agonist approved for the treatment of obesity, has beneficial effects on blood glucose. In addition, to its proven

effectiveness in weight loss, can be used in patients with or without diabetes, semaglutide, another LPG agonist -1, has been shown to be effective in reducing weight, as well as improving blood glucose and lipids, available and approved for the treatment of type 2 diabetes, both drugs have cardiovascular benefits.

KEYWORDS: Liraglutide; Glucagon-Like Peptide-1 Receptor; Obesity.

1. INTRODUÇÃO

Diversos medicamentos são aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos para o tratamento de sobrepeso ou obesidade, associados em conjunto com alimentação saudável, atividade física e modificação de comportamento. A decisão de iniciar a terapia medicamentosa em indivíduos com sobrepeso deve ser tomada após a consideração dos riscos e benefícios¹, e os objetivos da terapia medicamentosa devem ser claros. O objetivo de qualquer terapia medicamentosa para indivíduos com sobrepeso é a redução de peso a longo prazo e a melhoria da saúde geral².

Se o objetivo é melhorar a saúde, o sucesso pode ser medido pelo grau de perda de peso e melhora mensurável ou percebida na função física, comorbidades ou sensação de bem-estar. A perda de peso deve exceder 2 kg durante o primeiro mês de terapia medicamentosa, cair mais de 4 a 5% abaixo da linha de base entre três a seis meses e permanecer neste nível para ser considerado eficaz. Uma perda de peso de 5 a 10% pode reduzir substancialmente o desenvolvimento de diabetes em pessoas com pré-diabetes e reduzir a pressão arterial e os fatores de risco para doenças cardiovasculares em pacientes com fatores de risco cardiovascular. A melhora do estado de

saúde após a perda de peso é um critério importante na determinação de continuar a terapia medicamentosa³.

Os benefícios potenciais da perda de peso devem ser considerados à luz dos riscos potenciais da terapia com medicamentos. O mais longo ensaio clínico examinando a segurança e eficácia da farmacoterapia para perda de peso utilizou orlistat por quatro anos. Assim, em pacientes que desejam usar medicamentos anti-obesidade por mais de quatro anos, a falta de dados de segurança em longo prazo deve ser divulgada. Um componente importante da avaliação inicial de pacientes com sobrepeso ou obesidade é a avaliação das condições de comorbidade relacionadas ao peso, como diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensão, doença cardíaca, apneia do sono e osteoartrite sintomática. Para pacientes com comorbidades específicas, preferimos uma abordagem centrada no peso para o gerenciamento de doenças crônicas, tentando, se possível, selecionar os medicamentos para tratar a comorbidade que pode causar perda de peso, em vez de ganho de peso⁴.

Os candidatos à terapia medicamentosa incluem aqueles indivíduos com índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² ou IMC de 27 a 29,9 kg/m² com comorbidades relacionadas ao peso, que não atingiram o peso metas de perda, perda de pelo menos 5% do peso corporal total em três a seis meses, com uma intervenção abrangente no estilo de vida sozinha. A decisão de iniciar a terapia medicamentosa deve ser individualizada, pesando os riscos e benefícios de todas as opções de tratamento, estilo de vida, farmacológico, dispositivo, cirúrgico.

As opções farmacológicas para o tratamento da obesidade incluem liraglutida, orlistat, combinação de topiramato de liberação estendida de fentermina, combinação de bupropiona-naltrexona, fentermina, benzfetamina, fendimetrazina, e dietilpropiona. Para pacientes que são candidatos à terapia farmacológica, a escolha de medicamentos anti-obesidade geralmente é governada pelas comorbidades e contra-indicações relativas presentes no paciente. A liraglutide, um agonista do receptor GLP-1 aprovado para o tratamento da obesidade, é administrado como uma injeção subcutânea uma vez ao dia, tem efeitos benéficos sobre a glicemia, além de eficácia comprovada na perda de peso, pode ser usado em pacientes com ou sem diabetes, mas é o medicamento preferido em pacientes com diabetes tipo 2 e, particularmente, naqueles com doença cardiovascular, devido à redução demonstrada de eventos cardiovasculares nessa população.

A semaglutida, outro agonista do GLP-1, é administrado como uma injeção subcutânea uma vez por semana. Tem demonstrado eficácia na redução de peso, bem como melhora na glicemia e lipídios⁵. Embora disponível e aprovado para o tratamento do diabetes tipo 2, ainda não foi aprovado para o tratamento da obesidade. Semelhante ao liraglutide, a dose aprovada pela FDA para diabetes tipo 2 também demonstrou benefícios cardiovasculares.

O orlistat tem benefícios comprovados em relação à glicemia, lipídios e pressão arterial. Existem ensaios de longa duração com orlistat que demonstram seu perfil de segurança. Infelizmente, frequentemente causa efeitos colaterais gastrointestinais e muitas vezes não é tolerado pelos pacientes. Devido à sua tolerabilidade limitada e à segurança e benefícios estabelecidos de outros agentes disponíveis, incluindo liraglutida, o orlistat não é a farmacoterapia de primeira linha. A combinação de fentermina-topiramato (liberação prolongada) é uma opção para homens ou mulheres na pós-menopausa com obesidade sem hipertensão ou doença coronariana, particularmente aqueles que não toleram orlistat ou liraglutida. A eficácia para a perda de peso do topiramato de liberação estendida de fentermina parece ser maior do que para o orlistat, mas pode ter mais efeitos colaterais. Pode ser uma opção aceitável para um paciente com comorbidade relacionada à obesidade, como apneia do sono, que não tem nenhuma doença cardiovascular. A presença de topiramato nesta combinação pode aumentar o risco de malformações fetais e, portanto, deve ser usada com cautela em mulheres com potencial para engravidar. Essas pacientes devem ser avisadas sobre o potencial teratogênico do medicamento, aconselhadas a usar métodos contraceptivos confiáveis e devem fazer um teste de gravidez antes do início da terapia e depois mensalmente.

A combinação de bupropiona-naltrexona produz perda de peso semelhante ao orlistat, mas tem mais efeitos colaterais e contra-indicações. A benzfetamina, a fendimetrazina e a dietilpropiona são aprovadas apenas pela *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos para uso em curto prazo, 12 semanas, têm mais efeitos colaterais e potencial para abuso. No entanto, alguns médicos e seus pacientes optam por usar fentermina por períodos mais longos de tempo, devido à experiência clínica de longo prazo com este medicamento. Após o início da terapia farmacológica, monitora-se a perda de peso, a pressão arterial e a frequência cardíaca a cada seis semanas. Se os pacientes não perderem 4 a 5% do peso corporal após 12 semanas de terapia, o medicamento deve ser reduzido gradualmente e descontinuado. A perda de peso pode causar hipoglicemia em pacientes que tomam medicamentos para diabetes, especialmente insulina ou secretagogos de insulina e, em tais pacientes, a automonitorização da glicose no sangue (SMBG) deve ser realizada mais frequentemente por segurança. A SMBG deve ser realizada pelo menos diariamente em pessoas com diabetes tipo 2 tratadas com insulina ou secretagogos de insulina durante o início e titulação da dose de medicamentos para perda de peso. Em pacientes com diabetes bem controlado, também pode ser aconselhável reduzir as doses de sulfonilureias ou meglitinidas durante as primeiras quatro semanas de tratamento com um medicamento anti-obesidade e ajustar conforme necessário com base nos valores de glicose no sangue.

O presente estudo tem como objetivo informar sobre o efeito do uso de agonista do receptor GLP-1, semaglutida, como terapia para emagrecimento em pacientes obesos, a fim de evitar que profissionais da saúde prescrevam medicamentos de forma indiscriminada que possam ocasionar efeitos colaterais indesejáveis aos pacientes e que podem não oferecer o resultado desejado.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática de literatura com metanálise, realizado de forma descritiva. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Cochrane e Uptodate, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): Liraglutide, Glucagon-Like Peptide-1 Receptor and Obesity. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 18 artigos, sendo estes limitados a publicação entre os anos de 2004 a 2021, publicados originalmente na língua inglesa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas e estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por analisarem sobre o efeito do uso de agonista do receptor GLP-1, semaglutida, como terapia para emagrecimento em pacientes obesos. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste *in vitro* foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de publicação estabelecido e publicações na língua que não inglesa também não foram selecionados.

3. DESENVOLVIMENTO

Os peptídeos de incretina (peptídeo-1 semelhante ao glucagon [GLP-1] e polipeptídeo insulínico dependente de glicose, também chamado de polipeptídeo inibitório gástrico [GIP]) são peptídeos gastrointestinais que estimulam a secreção de insulina dependente de glicose. O GLP-1 também inibe a liberação de glucagon e o esvaziamento gástrico. Os agonistas do receptor de GLP-1 ligam-se ao receptor de

GLP-1 e estimulam a liberação de insulina dependente de glicose das ilhotas pancreáticas. Eles são usados em combinação com metformina ou outro agente oral para pacientes com diabetes tipo 2 que falham na terapia inicial com um ou dois agentes orais, particularmente quando a perda de peso é uma consideração primária, a perda de peso é comum com agonistas do receptor de GLP-1.

A liraglutida é uma versão quimicamente modificada do GLP-1 humano, está disponível nos Estados Unidos e na Europa em uma dose mais elevada, 3 mg por dia, do que a usada no diabetes para o tratamento da obesidade em adultos com índice de massa corporal ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² com pelo menos uma morbidade relacionada ao peso, como hipertensão, diabetes tipo 2 e dislipidemia⁶. Entre os pacientes com sobrepeso ou obesidade e diabetes, a liraglutida é continuada na dose máxima tolerada, ≤ 3 mg por dia, necessária para atingir o controle glicêmico objetivo e perda de peso. Da mesma forma, para pacientes com sobrepeso ou obesidade, mas sem diabetes, prescreve-se e continua-se a dose máxima tolerada de liraglutida, desde que a meta de perda de peso seja atingida, a meta de perda de peso pode ser alcançada com uma dose de 1,8 mg por dia.

A liraglutida é administrado por via subcutânea no abdômen, coxa ou braço uma vez ao dia, a dose inicial é de 0,6 mg por dia durante uma semana. A dose pode ser aumentada em intervalos semanais (1,2, 1,8, 2,4 mg) para a dose recomendada de 3 mg⁶. A liraglutida é contra-indicado durante a gravidez e em pacientes com história pessoal de pancreatite ou história pessoal ou familiar de câncer medular da tireoide ou neoplasia endócrina múltipla 2A ou 2B. Além disso, para pacientes que tomam liraglutida concomitantemente com insulina ou um secretagogo de insulina, a glicose no sangue deve ser monitorada e uma redução da dose de insulina ou sulfonilureia pode ser necessária para evitar hipoglicemia⁷.

A semaglutida é um agonista do receptor de GLP-1 de longa ação que pode ser administrado como uma dose subcutânea uma vez por semana ou uma dose oral uma vez ao dia, a semaglutida demonstrou eficácia na perda de peso em estudos envolvendo pacientes com diabetes tipo 2. Embora aprovado para o tratamento do diabetes, ainda não foi aprovado para o controle da obesidade. A semaglutida demonstrou reduzir os principais eventos de doença cardiovascular em adultos com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida ou doença renal crônica, embora a dose de semaglutida usada tenha sido menor do que a dose recomendada para perda de peso⁸. Os resultados cardiovasculares com a semaglutida estão sendo investigados em pessoas com obesidade que não têm diabetes, tal como acontece com outros agonistas do receptor de GLP-1, os efeitos adversos são comuns, os principais efeitos adversos são gastrointestinais, incluindo náuseas, diarreia e vômitos.

As recomendações de dosagem de semaglutida para o tratamento da obesidade ainda não estão disponíveis,

dependendo da aprovação da Food and Drug Administration dos Estados Unidos, a dose prevista será de 2,4 mg por injeção subcutânea uma vez por semana, embora esta dose ainda não esteja disponível. Tal como acontece com outros agonistas do receptor de GLP-1, um esquema de titulação da dose provavelmente será recomendado, aumentando em intervalos semanais para a dose máxima tolerada. A semaglutida é contra-indicada durante a gravidez e em pacientes com história pessoal de pancreatite ou história pessoal ou familiar de câncer medular da tireoide ou neoplasia endócrina múltipla 2A ou 2B. Além disso, para pacientes que tomam semaglutida concomitante com insulina ou um secretagogo de insulina (por exemplo, uma sulfonilureia), a glicose no sangue deve ser monitorada e uma redução da dose de insulina ou sulfonilureia pode ser necessária para evitar a hipoglicemia.

4. DISCUSSÃO

Em ensaios clínicos de curto prazo, 6 a 12 meses, que avaliam a terapia medicamentosa, a perda de peso de 4 a 8% é típica⁹. Após o início da medicação anti-obesidade, nem todo medicamento funciona para todos os pacientes, as respostas individuais variam amplamente, quando o efeito terapêutico máximo é alcançado, um platô é alcançado e a perda de peso cessa e quando a terapia medicamentosa é descontinuada, pode-se esperar ganho de peso. Alcançar e manter a perda de peso é dificultado por muitos fatores, incluindo mudanças induzidas pela perda de peso no gasto de energia e mediadores hormonais do apetite, que favorecem a recuperação do peso¹⁰. Portanto, favorece o uso de medicamentos anti-obesidade de longo prazo para manutenção da perda de peso se eles forem bem tolerados e os indivíduos tiverem alcançado uma perda de peso superior a 5% enquanto os tomam.

As opções farmacológicas para o tratamento da obesidade incluem liraglutida, orlistat, combinação de topiramato de liberação estendida de fentermina, combinação de bupropiona-naltrexona, fentermina, benzfetamina, fendimetrazina, e dietilpropiona. Em metanálises de estudos randomizados comparando a terapia farmacológica com placebo, todas as intervenções medicamentosas ativas são eficazes na redução de peso em comparação com o placebo^{9,11}. Muitos dos ensaios nas metanálises têm limitações sérias, no entanto, incluindo curta duração do estudo, altas taxas de atrito, heterogeneidade e relatórios inadequados de desfechos clínicos importantes, como desfechos cardiovasculares¹². Além disso, existem poucos testes diretos comparando as terapias individuais, e é incerto se as pessoas que não respondem a uma terapia responderão a outra.

Em ensaios de diabetes, o liraglutida, 1,8 ou 3 mg por dia, foi associado a uma redução significativa no peso, 2 a 4 kg, quando comparado com placebo ou glimepirida. A perda de peso também foi relatada em pacientes sem diabetes que receberam liraglutida,

em um ensaio clínico randomizado de 20 semanas comparando liraglutida, administrado por via subcutânea em uma de quatro doses diárias: 1,2, 1,8, 2,4 ou 3 mg por dia, placebo e orlistat aberto, 120 mg por via oral três vezes ao dia, em 564 pacientes com IMC médio de 35 kg/m², a perda de peso aumentou com o aumento das doses de liraglutida, com perda de peso média variando de 4,8 a 7,2 kg¹³. Os pacientes designados aleatoriamente para qualquer dose de liraglutida perderam significativamente mais peso do que aqueles designados para o placebo, nos quais a perda de peso média foi de 2,8 kg. Os pacientes que tomaram as duas doses mais altas de liraglutida, 2,4 e 3,0 mg, perderam significativamente mais peso do que aqueles atribuídos ao orlistato, 6,3, 7,2 e 4,1 kg, respectivamente. Em uma extensão de dois anos, com apenas 50% dos pacientes permanecendo em dois anos, os resultados foram semelhantes¹⁴.

Em um ensaio de 56 semanas comparando liraglutida 3 mg uma vez ao dia com injeção de placebo em 3.731 pacientes que tinham um IMC ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² com dislipidemia ou hipertensão, a perda de peso média foi significativamente maior em o grupo liraglutida (-8,0 versus -2,6 kg com placebo)¹⁵. Além disso, os fatores de risco cardiometabólico, a hemoglobina glicada (A1C) e a qualidade de vida melhoraram modestamente, mas significativamente. O subconjunto de indivíduos com pré-diabetes no início do estudo continuou com o tratamento randomizado, liraglutida ou placebo. Após 160 semanas, a perda média de peso foi maior no grupo de liraglutida (-6,1 versus -1,9%), e o tempo para o início do diabetes foi maior (99 versus 87 semanas). No entanto, apenas metade dos participantes completou o estudo até a semana 160.

Em um ensaio de 56 semanas comparando liraglutida 3 mg uma vez ao dia com injeção de placebo em 422 pacientes com IMC ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² com dislipidemia ou hipertensão (mas não diabetes tipo 2) que perderam $\geq 5\%$ de seu peso corporal inicial com dieta e exercícios durante uma corrida pré-teste de 4 a 12 semanas, uma proporção maior de pacientes no grupo de liraglutida manteve pelo menos 5% de perda de peso (81,4 em comparação com 48,9% no grupo de placebo)¹⁶.

A liraglutida demonstrou reduzir os principais eventos de doença cardiovascular em adultos com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular preexistente, a dose de liraglutida usada foi inferior à dose recomendada para perda de peso, os resultados cardiovasculares com liraglutida não foram estudados em pessoas com obesidade que não têm diabetes. Os efeitos colaterais gastrointestinais, incluindo náuseas e vômitos, são comuns. Nos ensaios descritos acima, as duas doses mais altas de liraglutida (2,4, 3 mg) são maiores do que as avaliadas anteriormente para o tratamento do diabetes, e uma proporção maior de pacientes que tomaram essas doses relataram náuseas (37 a 47% em comparação com 5 a 15% com placebo) e vômitos (12 a 16% em comparação com 2 a 4% com

placebo)¹⁶. Assim, a perda de peso pode ser devida, em parte, aos efeitos colaterais gastrointestinais diretamente ou pela supressão do apetite, outros efeitos colaterais incluem diarreia, baixo nível de açúcar no sangue e anorexia. Os efeitos colaterais graves, mas menos comuns, incluem pancreatite, doença da vesícula biliar e insuficiência renal. Em um ensaio, a pancreatite, embora rara, ocorreu mais frequentemente com o tratamento com liraglutida (10 casos no grupo de liraglutida versus dois casos com placebo)^{15,16}. Em estudos com roedores, o liraglutida foi associado a tumores benignos e malignos de células C da tireoide. Não está claro se algum efeito está presente em humanos porque humanos têm muito menos células C do que ratos e a expressão do receptor de GLP-1 em células C humanas é muito baixa. Em vários ensaios, não houve evidência desses tumores em humanos.

Estudos demonstraram que a semaglutida subcutânea uma vez por semana induz a perda de peso em indivíduos com sobrepeso e obesidade, com ou sem diabetes. No PASSO 1, um ensaio clínico randomizado incluindo 1961 adultos sem diabetes e um IMC de ≥ 30 kg/m² (ou ≥ 27 com ≥ 1 comorbidade relacionada ao peso), os participantes foram aleatoriamente designados para 68 semanas de tratamento com 2,4 subcutâneas uma vez por semana mg de semaglutida ou placebo, além de intervenção no estilo de vida¹⁷. A perda de peso média foi maior no grupo semaglutida em comparação com o placebo (-15,3 versus -2,6 kg; diferença de tratamento estimada -12,7 kg, IC de 95% -13,7 a -11,7). Mais participantes no grupo de semaglutida alcançaram uma redução de peso de $\geq 5\%$ (86,4 versus 31,5%), $\geq 10\%$ (69,1 versus 12,0%) e $\geq 15\%$ (50,5 versus 4,9%) em comparação com o placebo. Mais participantes no grupo da semaglutida interromperam o tratamento devido a efeitos colaterais gastrointestinais em comparação com os do grupo placebo (4,5 contra 0,8%). No ETAPA 2, um ensaio com desenho semelhante incluindo mais de 1200 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e obesidade, semaglutida 1 mg e 2,4 mg uma vez por semana foram comparados com placebo¹⁸, ambos os grupos de tratamento perderam mais peso em comparação com o placebo (6,9 kg [-7%]; -9,7 kg [-9,6%] e -3,5 kg [-3,4%], respectivamente), mas a diferença média de tratamento foi maior com semaglutida 2,4 mg (-6,21%, 95% CI -7,28 a -5,15).

5. CONCLUSÃO

Os pacientes com sobrepeso devem receber aconselhamento sobre dieta, estilo de vida e metas para perda de peso, os pacientes com comorbidades específicas a abordagem deve ser centrada no peso para o gerenciamento de doenças crônicas, tentando, se possível, selecionar os medicamentos para tratar a comorbidade que pode causar perda de peso, em vez de ganho de peso. Os candidatos à terapia medicamentosa incluem aqueles indivíduos com IMC ≥ 30 kg/m², ou IMC de 27 a 29,9 kg/m² com comorbidades, que não atingiram as metas de perda de peso com uma

intervenção abrangente no estilo de vida. A decisão de iniciar a terapia medicamentosa deve ser individualizada e tomada somente após avaliação de riscos e benefícios.

Os pacientes com sobrepeso ou obesidade nos quais a terapia farmacológica é garantida para redução de peso adicional, o uso de agonista do receptor GLP-1 como a semaglutida e a liraglutida, tem como a liraglutida em vez de outros agentes o tratamento de primeira linha. A semaglutida subcutânea uma vez por semana induz a perda de peso em indivíduos com sobrepeso e obesidade, com ou sem diabetes, apesar dos estudos demonstrarem eficácia na redução de peso, bem como melhora na glicemia e nos lipídios, e embora disponível e aprovado para o tratamento do diabetes tipo 2, a semaglutida ainda não foi aprovado para o tratamento da obesidade. Portanto, a recomendação e a prescrição desse medicamento com o objetivo de promover o emagrecimento em pacientes, não é recomendado e deve ser evitado pelos profissionais da saúde.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Bray GA, Ryan DH. Medical therapy for the patient with obesity. *Circulation*. 2012; 125:1695.
- [2] Kaplan LM, Golden A, Jinnett K, et al. Perceptions of Barriers to Effective Obesity Care: Results from the National ACTION Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2018; 26:61.
- [3] Avenell A, Broom J, Brown TJ, et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol Assess*. 2004; 8.
- [4] Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JP. Management of obesity. *Lancet*. 2016; 387:1947.
- [5] Ingelfinger JR, Rosen CJ. STEP 1 for Effective Weight Control - Another First Step? *N Engl J Med*. 2021.
- [6] Weir MA, Beyea MM, Gomes T, et al. Orlistat and acute kidney injury: an analysis of 953 patients. *Arch Intern Med*. 2011; 171:703.
- [7] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375:311.
- [8] Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375:1834.
- [9] Khera R, Murad MH, Chandar AK, et al. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016; 315:2424.
- [10] Rosenbaum M, Hirsch J, Gallagher DA, Leibel RL. Long-term persistence of adaptive thermogenesis in subjects who have maintained a reduced body weight. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88:906.
- [11] Ara R, Blake L, Gray L, et al. What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of using drugs in treating obese patients in primary care? A systematic review. *Health Technol Assess*. 2012; 16.
- [12] Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA*. 2014; 311:74.
- [13] Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised,

- double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2009; 374:1606.
- [14] Astrup A, Carraro R, Finer N, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)*. 2012; 36:843.
- [15] Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015; 373:11.
- [16] Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)*. 2013; 37:1443.
- [17] Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021.
- [18] Davies M, Færch L, Jeppesen OK, 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. *Lancet*. 2021.