

Efeitos do uso de semaglutida como opção farmacológica para o emagrecimento em adultos com IMC >25 Kg/m²: uma revisão de escopo

Effects of the use of semaglutide as a pharmacological option for weight loss in adults with BMI > 25 Kg/m²: a scoping review

Efectos del uso de semaglutida como opción farmacológica para la pérdida de peso en adultos con IMC > 25 Kg/m²: revisión del alcance

Recebido: 09/03/2023 | Revisado: 24/03/2023 | Aceitado: 25/03/2023 | Publicado: 01/04/2023

Guilherme Couto Pimentel Lopes de Freitas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7074-5313>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: guilhermecoutomedicina@gmail.com

Maria Clara de Holanda Vieira Vasconcelos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-8360>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: claraholandamed@gmail.com

Antônia Iva Sampaio Bisneta

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9203-5486>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: antoniasampaio.med@gmail.com

Rosaria Luy Oliveira Parra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8444-9950>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: rosaria.luyparra@upe.br

Maria Eduarda Barroso Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6009-7156>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: mariaeduarda.pereira@upe.br

Maria Eduarda Lopes Negreiros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8750-3644>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: dudalopes0506@outlook.com

Matheus Bifano Toledo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6537-6063>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: matheusbifano1@gmail.com

Gabriel Carneiro Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9627-3203>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: gabriel.carneiroa@upe.br

Francisco Expedito Ramos Aguiar Sobrinho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6340-609X>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: francisco.aguiar@upe.br

Resumo

Introdução: A obesidade consiste em uma doença crônica resultante do comprometimento metabólico funcional do organismo, cuja consequência principal são as doenças cardiovasculares secundárias, apresentando, então, como fator de risco o sobrepeso em adultos. Diante disso, tornou-se imprescindível a busca de uma abordagem farmacológica em auxílio às mudanças de hábitos alimentares e de rotina de atividades físicas, a fim de minimizar as chances de desenvolvimento e recidiva da enfermidade. **Objetivo:** avaliar o potencial medicamentoso da semaglutida como terapia adjuvante para o emagrecimento em adultos que demonstram valores de índice de massa corporal acima de 25. **Metodologia:** trata-se de uma Revisão de Escopo, elaborada de setembro a outubro de 2022, mediante pesquisa na base de dados MEDLINE mediante os Mesh Terms utilizados na busca pela plataforma PubMed. Para a revisão, selecionou-se 20 artigos, os quais obedeceram aos critérios de elegibilidade. **Resultados:** os achados principais evidenciaram os benefícios do medicamento para perda de peso sustentada em pacientes obesos, redução de risco cardiometabólico e melhora do controle glicêmico. Além de efeitos natriuréticos e diuréticos, que promovem diminuição da pressão arterial e melhora em processos inflamatórios. **Conclusão:** embora não haja consenso definitivo na comunidade científica sobre os possíveis efeitos associados ao uso da semaglutida, as literaturas confluem na mesma direção no que concerne à

consolidação da semaglutida como uma droga promissora no processo de emagrecimento de adultos com sobrepeso e obesidade.

Palavras-chave: Adulto; Peptídeo semelhante ao glucagon 1; Obesidade.

Abstract

Introduction: Obesity is a chronic disease resulting from the functional metabolic impairment of the body, whose main consequence is secondary cardiovascular diseases, presenting, therefore, overweight as a risk factor in adults. Therefore, it became essential to search for a pharmacological approach to help change eating habits and routine physical activities, in order to minimize the chances of development and recurrence of the disease. *Objective:* to evaluate the drug potential of semaglutide as an adjuvant therapy for weight loss in adults who demonstrate body mass index values above 25. *Methodology:* this is a Scope Review, carried out from September to October 2022, through a survey in the MEDLINE database using the Mesh Terms used in the search using the PubMed platform. For the review, 20 articles were selected, which met the eligibility criteria. *Results:* the main findings evidenced the benefits of the drug for sustained weight loss in obese patients, reduction of cardiometabolic risk and improvement of glycemic control. In addition to natriuretic and diuretic effects, which reduce blood pressure and improve inflammatory processes. *Conclusion:* although there is no definitive consensus in the scientific community on the possible effects associated with the use of semaglutide, the literature converges in the same direction regarding the consolidation of semaglutide as a promising drug in the weight loss process of overweight and obese adults.

Keywords: Adult; Glucagon-like peptide 1; Obesity.

Resumen

Introducción: La obesidad es una enfermedad crónica resultante del deterioro metabólico funcional del organismo, cuya principal consecuencia son las enfermedades cardiovasculares secundarias, presentando, por tanto, el sobrepeso como factor de riesgo en los adultos. Por lo tanto, se hizo imprescindible la búsqueda de un abordaje farmacológico que ayude a modificar los hábitos alimentarios y la rutina de actividad física, con el fin de minimizar las posibilidades de desarrollo y recurrencia de la enfermedad. *Objetivo:* evaluar el potencial farmacológico de la semaglutida como terapia adyuvante para la pérdida de peso en adultos que demuestran valores de índice de masa corporal superiores a 25. *Metodología:* se trata de una Revisión de Alcance, realizada de septiembre a octubre de 2022, a través de una encuesta en el Base de datos MEDLINE utilizando los términos de malla utilizados en la búsqueda utilizando la plataforma PubMed. Para la revisión se seleccionaron 20 artículos, que cumplieron con los criterios de elegibilidad. *Resultados:* los principales hallazgos evidenciaron los beneficios del fármaco para la pérdida sostenida de peso en pacientes obesos, reducción del riesgo cardiometabólico y mejora del control glucémico. Además de efectos natriuréticos y diuréticos, que reducen la presión arterial y mejoran los procesos inflamatorios. *Conclusión:* aunque no existe un consenso definitivo en la comunidad científica sobre los posibles efectos asociados al uso de semaglutida, la literatura converge en la misma dirección respecto a la consolidación de semaglutida como un fármaco promisorio en el proceso de pérdida de peso de adultos con sobrepeso y obesidad.

Palabras clave: Adulto; Péptido 1 similar al glucagón; Obesidad.

1. Introdução

A obesidade é uma doença classificada como crônica, apresentando também uma elevada chance de recidiva. Tal enfermidade tem impactos sobre todo o funcionamento metabólico do corpo, sendo um dos principais fatores de risco para o surgimento de doenças cardiovasculares. Diante disso, a obesidade requer uma abordagem multifacetada, a qual inclui melhoria na alimentação cotidiana e atividades físicas rotineiras (Tak & Lee, 2021).

Em pessoas com sobrepeso e obesidade, a manutenção da perda de peso a longo prazo é um grande desafio, devido tanto às alterações metabólicas quanto às dificuldades encontradas na mudança do estilo de vida, necessárias ao emagrecimento (Rubino et al., 2021). Assim, a recuperação de peso mostra-se como um dos principais obstáculos no tratamento de pessoas obesas (Lundgren et al., 2021).

Para pacientes com IMC>25, a perda de peso sustentada é indicada, sendo possível que haja o uso de terapia farmacológica adjuvante objetivando otimizar os resultados. Todavia, os medicamentos atuais ainda têm eficácia moderada, resultando em uma perda de peso apenas 3% a 8% maior, em comparação com tratamentos de mudança de hábitos sem terapia medicamentosa (Rubino et al., 2021).

Nesse contexto, no universo médico e farmacêutico, inicialmente, foram testadas e utilizadas drogas que elevam diretamente a taxa metabólica basal, incluindo hormônio tireoideano, anfetaminas, que tem ação também na diminuição do apetite, e dinitrofenol, uma substância comumente utilizada como pesticida. Como esperado, os efeitos colaterais foram inúmeros, muito além do que seria considerado aceitável, tendo como exemplos de eventos adversos a potencial dependência de anfetaminas e os riscos cardiovasculares associados à terapia com hormônios da tireoide (Bersoux et al., 2017).

Dessa forma, o padrão-ouro para o tratamento da obesidade continuou sendo a cirurgia bariátrica. Entretanto, a comunidade científica manifestou grande expectativa após o surgimento de resultados positivos relacionados ao uso de agonistas GLP-1r específicos, como a liraglutida e a semaglutida, na perda de peso. Ambos os medicamentos são direcionados para o tratamento de Diabetes Mellitus e obesidade devido ao seu papel na homeostase glicêmica, possuindo, entretanto, a possibilidade de efeitos adversos principalmente no trato gastrointestinal. Contudo, existem algumas diferenças consideráveis entre semaglutida e liraglutida, sendo algumas delas o fato de a primeira ser usada semanalmente e a liraglutida diariamente, além de que, durante estudos, a semaglutida apresentou maiores efeitos colaterais, enquanto a liraglutida mostrava menor resultado na perda de peso (Tak & Lee, 2021).

A Semaglutida, medicamento em foco neste trabalho, é um agonista dos receptores de GLP-1, ou seja, é um estimulante dos receptores desse hormônio regulando a produção de insulina, o metabolismo de carboidratos, a desaceleração do esvaziamento gástrico e o aumento da sensação de saciedade. Assim, esse medicamento faz com que os pacientes sintam-se satisfeitos mais rapidamente e comam em menor quantidade, resultando em uma redução da glicose sérica e em uma considerável ajuda no processo de emagrecimento (Singh et al., 2022; Ryan, 2021).

Fica cristalino, dessa forma, o potencial da terapia medicamentosa no processo de emagrecimento, embora se trate de uma questão ainda pouco explorada, sem contornos bem definidos. Este artigo reflete um estudo de revisão de escopo proposto com o intuito de apresentar e discutir o estado de conhecimento acerca do uso de medicamentos no tratamento do sobrepeso e da obesidade, especialmente sobre a ação da semaglutida. Mais especificamente, espera-se que possamos responder à seguinte questão: Há relação entre o uso de semaglutida como opção farmacológica e o emagrecimento em adultos com IMC > 25?

2. Metodologia

2.1 Protocolo e registro

Para construção desta revisão de escopo foi utilizada a estrutura metodológica de Arksey e O'Malley (2002) e as melhorias recomendadas por Levac, Colquhoun e O'Brien (2010), baseado nos itens do checklist PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses) disponível em '<http://www.prisma-statement.org/>'. Diante disso, a pesquisa foi realizada em seis etapas: 1) Identificação da problemática da pesquisa, 2) Identificação de estudos relevantes no contexto do problema de pesquisa, 3) Seleção dos estudos identificados, 4) Mapeamento dos estudos selecionados, 5) Agrupamento, resumo e relato dos resultados obtidos, 6) Referências fornecidas pelo contribuidor. Desse modo, tal estudo é classificado como observacional retrospectivo quantitativo, nele se objetivou localizar estudos primários e revisões. Ademais, construiu-se um problema de pesquisa seguindo o formato PICO: (p) pacientes adultos com IMC > 25 (de acordo com critérios da OMS), (i) uso de semaglutida como opção farmacológica, (c) sem critérios de comparação, (o) efeitos para o emagrecimento. Logo, definiu-se a pergunta de pesquisa: "Há relação entre o uso de semaglutida como opção farmacológica e o emagrecimento em adultos com IMC > 25?".

2.2 Critérios de elegibilidade

Para utilização na pesquisa foram escolhidos estudos que após submissão a avaliação por pares continham características ou resultados de interesse para a resolução da pergunta de pesquisa e que obrigatoriamente se relacionassem as palavras chaves: adulto, obesidade e peptídeo semelhante ao glucagon 1. Foram considerados para a pesquisa tanto estudos

qualitativos quanto quantitativos, podendo ser eles pagos ou não. Os artigos selecionados precisavam ser publicados em português, inglês ou espanhol - devido a limitação linguística dos pesquisadores - entre 2017 e 2022, visto que as últimas atualizações sobre a temática seriam publicadas nesse período. Além disso, estudos que não se relacionaram as três palavras-chave do estudo foram excluídos.

2.3 Fontes de informação e busca

Os pesquisadores realizaram uma pesquisa sistemática de literatura utilizando a seguinte plataforma como fonte de dados: Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online). A pesquisa foi realizada utilizando os termos MeSh (Medical Subheading) na plataforma Medline.

Na plataforma pesquisou-se no dia cinco de outubro por artigos em português, inglês ou espanhol nos últimos cinco anos (2017 a 2022), em caso de dúvidas os pesquisadores entrariam em contato com os respectivos autores via e-mail. As buscas realizadas por plataforma foram as seguintes:

- a) Pubmed/MEDLINE: “(“Adult”[Mesh]) AND “Obesity”[Mesh]) AND “Glucagon-Like Peptide 1”[Mesh] AND (english [la] OR portuguese [la] OR spanish [la]) AND 2017:2022 [dp]”

2.4 Coleta e extração de dados

Inicialmente, foi realizada uma avaliação primária de resumo e título para averiguar a adequação ao tema, em seguida os artigos encontrados foram analisados por completo com foco principalmente nos resultados, metodologia, palavras-chave e resumo. Essa avaliação foi realizada individualmente entre os pesquisadores, sendo que cada texto foi analisado por no mínimo dois pesquisadores. Em caso de desacordos entre a seleção ou não do artigo foram realizadas discussões até que se chegasse a um consenso. Os dados foram recolhidos por um único autor e ratificados pelos demais autores. O passo seguinte para a seleção foi o desenvolvimento de um modelo de questionário o qual foi preenchido com informações relevantes sobre cada um dos artigos selecionados. O preenchimento de tais questionários possibilitou a obtenção de um resumo dos principais tópicos de cada estudo. Ademais, foi definida a estratégia PICO por ter sido utilizada em todos os estudos. Além disso, as informações encontradas nos estudos foram confirmadas pela análise das referências bibliográficas específicas e, posteriormente, pela aplicação do questionário STROBE (Subsídios para a Comunicação de Estudos Observacionais) e a escala RoB 1 (Risk of Bias) da plataforma Cochrane (von Elm, 2007).

2.5 Risco e vieses do estudo

É evidente que a revisão de escopo já tende a carregar consigo alguns vieses de seleção e de informação. Visando diminuir os riscos de serem levados em conta aspectos subjetivos do pesquisador no momento da incorporação ou não de algum artigo na revisão, a seleção dos artigos na pesquisa não foi feita individualmente, mas sim por uma avaliação em pares dos artigos selecionados. Já a respeito da informação, pode-se observar no artigo vieses de interpretação dos pesquisadores ou inerentes aos próprios artigos. Além disso, é válido ressaltar que esta revisão de escopo possui certas limitações, baseadas na linguagem, visto que os pesquisadores, em sua maioria, têm fluência em inglês, espanhol e português, não podendo incluir trabalhos de qualquer outra língua.

2.6 Medidas de sumarização e síntese de resultados

As informações extraídas das pesquisas foram sumarizadas em uma planilha Excel®. Primeiramente, a planilha foi utilizada para a construção do trajeto de pesquisa nas diversas plataformas, e em um segundo momento para a identificação das características e realização do checklist PRISMA nos artigos para avaliar a seleção ou não dos mesmos. Ademais, nota-se que os artigos foram agrupados em primeiro momento pelo autor, segundo: tipo, resultados, relevância (segundo qualis da revista em que foi publicado) e número de participantes.

3. Resultados

Quadro 1 - Síntese de resultados acerca dos estudos sobre a Semaglutida e sua aplicação terapêutica no emagrecimento.

Título do Artigo	Autor(es)	Ano de Publicação	Idioma do Artigo	Metodologia	Objetivo de Estudo	Principais Achados
Glucagon-Like Peptide-1: Actions and Influence on Pancreatic Hormone Function	Davis, E. M.; & Sandoval, D.A.	2020	Inglês	Revisão sistemática	Discutir o papel e os mecanismos associados à sinalização do GLP-1 e do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1r) na regulação da secreção do hormônio pancreático e consequentemente na homeostase da glicose. Considera-se também o seu papel na cirurgia bariátrica e o estado atual dos produtos farmacêuticos GLP-1.	Os agonistas de GLP-1r são terapias seguras e eficazes para obesidade e DM2 e continuarão sendo uma área ativa de exploração.
Long-Term Efficacy and Safety of Anti-Obesity Treatment: Where Do We Stand?	Tak, Y. J.; & Lee, S. Y.	2021	Inglês	Revisão Sistemática	Fornecer uma visão geral da eficácia e segurança dos medicamentos antiobesidade que gerenciam a obesidade a longo prazo.	Os dados das metanálises mais recentes mostraram a redução geral de peso subtraída do placebo (%) com o uso de medicamentos antiobesidade por pelo menos 12 meses variou de 2,9 a 6,8%: fentermina/topiramato (3 ensaios, 6,8%) liraglutida (4 ensaios, 5,4%), naltrexona/bupropiona (5 ensaios, 4,0%) e orlistat (17 ensaios, 2,9%). É necessário selecionar esses medicamentos antiobesidade que tenham eficácia comprovada a longo prazo e sejam seguros.
Pharmacotherapy for obesity: What you need to know.	Bersoux, S.; Byun, T. H.; Chaliki, S. S.; & Poole, K. G.	2017	Inglês	Revisão de Literatura	Revisar a eficácia, os efeitos adversos e a utilização clínica dos medicamentos para perda de peso.	A Liraglutida, sendo um agonista do receptor peptídeo-1, retarda o esvaziamento gástrico, regula o glucagon pós-prandial e reduz a ingestão de alimentos.
Healthy Weight Loss Maintenance with Exercise Liraglutide, or Both Combined	Lundgren, J. R.; Janus, C.; Jensen, S. B. K.; Juhl, C. R.; Olsen, L. M.; Christensen, R. M. ... & Torekov, S. S.	2021	Inglês	Ensaio clínico	Comparar a mudança de peso corporal (ponto final primário) e na porcentagem de gordura corporal (ponto final secundário) entre grupos com exclusivamente prática de exercícios físicos ou uso de liraglutida ou ambos combinados.	Mais que qualquer um dos tratamentos isolados (atividade física ou terapia medicamentosa) a combinação da liraglutida à prática regular de exercícios físicos melhorou consideravelmente a perda de peso saudável.
Semaglutide 2· 4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a	Davies, M.; Færch, L.; Jeppesen, O. K.; Paksersht, A.; Pedersen, S. D.;	2021	Inglês	Ensaio Clínico	Avaliar a eficácia e segurança de uma vez por semana por via subcutânea semaglutida 2,4 mg versus semaglutida 1,0 mg (a dose aprovada para tratamento do diabetes) e	Para adultos com excesso de peso ou obesidade e diabetes tipo 2, a administração semanal de semaglutida 2,4 mg como adjuvante da intervenção no estilo de vida levou a uma perda de peso corporal

randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial.	Perreault, L. ... & STEP 2 Study Group.				placebo para controle do peso corporal em adultos com excesso de peso ou obesidade e diabetes tipo 2.	que foi 6,2% maior do que com placebo e 2,7% maior do que com semaglutida 1,0 mg (que seria a dose aprovada para tratamento de diabetes). Eventos adversos graves foram relatados em 40 (9,9%) de 403 pacientes com semaglutida 2,4 mg, 31 (7,7%) de 402 com semaglutida 1,0 mg e 37 (9,2%) de 402 com placebo.
Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): a 56-week, open-label, randomized clinical trial	Ahmann, A. J.; Capehorn, M.; Charpentier, G.; Dotta, F.; Henkel, E.; Lingvay, I. ... & Aroda, V. R.	2018	Inglês	Ensaio Clínico	Comparar a eficácia e segurança de semaglutida 1,0 mg sc uma vez por semana com exenatida de liberação prolongada (ER) 2,0 mg sc em indivíduos com diabetes tipo 2.	O tratamento com semaglutida resultou em uma mudança média pronunciada no peso corporal – uma redução de 5,6 kg durante o período de tratamento de 1 ano – que foi quase três vezes maior do que a que ocorreu com exenatida ER (1,9 kg). Uma proporção maior de Efeitos Adversos relacionados ao GI foi relatada com semaglutida (41,8%) do que com exenatida ER (33,3%).
Pharmacological Treatment for Obesity in Adults: An Umbrella Review	Khalil, H.; Ellwood, L.; Lord, H.; & Fernandez, R.	2020	Inglês	Revisão Sistemática	Sintetizar as evidências de revisões sistemáticas de ensaios clínicos investigando a eficácia de terapias farmacológicas aprovadas pela Australian Therapeutic Goods Administration e pela US Food and Drug Administration para o controle da obesidade em adultos.	Nove revisões sistemáticas envolvendo três farmacoterapias, liraglutida, orlistat e naltrexona-bupropiona foram identificadas. Os resultados indicam que as farmacoterapias reduziram o peso quando comparadas ao placebo. Orlistat foi eficaz na redução significativa da glicemia de jejum, HbA1c, colesterol total, triglicérides e sangue sistólico e diastólico pressão. Todas as revisões discutiram a presença ou risco de efeitos adversos gastrointestinais, incluindo diarreia, vômito e náuseas relacionadas ao orlistat e liraglutida.
Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial	Rubino, D.; Abrahamsson, N.; Davies, M.; Hesse, D.; Greenway, F. L.; Jensen, C. ... & STEP 4 Investigators	2021	Inglês	Ensaio Clínico	Comparar o tratamento contínuo uma vez por semana com semaglutida subcutânea, 2,4 mg, com mudança para placebo para manutenção do peso (ambos com intervenção no estilo de vida) em adultos com sobrepeso ou obesidade após um período de 20 semanas com semaglutida subcutânea titulada em 2,4 mg semanalmente.	O ponto final principal foi a mudança percentual no peso corporal da semana 20 para a semana 68; os pontos finais secundários confirmatórios foram mudanças na circunferência da cintura, pressão arterial sistólica e funcionamento físico (avaliados usando o Short Form 36 Version 2 Health Survey, Acute Version [SF-36]).
Semaglutide as a promising antiobesity drug	Christou, G. A.; Katsiki, N.; Blundell, J.; Fruhbeck, G.; & Kiortsis, D. N.	2019	Inglês	Revisão de literatura	Esta revisão narrativa discute a eficácia da perda de peso da semaglutida e seu potencial como uma droga antiobesidade.	A utilização de semaglutida subcutânea uma vez por semana é superior à quaisquer outros agonistas de receptores de GLP-1 administrados semanalmente, com um perfil de segurança similar.

Fonte: Autores (2022).

4. Discussão

4.1 A eficácia do tratamento com semaglutida para obesidade e fatores associados

A Obesidade é uma doença crônico-degenerativa inflamatória, que decorre de fatores metabólicos, má alimentação, sedentarismo, problemas genéticos, além de fatores hormonais e psicológicos. É importante frisar que essa condição faz parte de um grupo diversificado de alterações metabólicas e demais complicações que têm origem no excesso de peso, os indivíduos que sofrem de obesidade costumam ter um metabolismo lento, de modo a sobrecarregar as reações catabólicas, que são reações de degradação que produzem energia, como a digestão, acarretando a Síndrome Metabólica. Ela traz fatores de risco cardiometabólico, aumento da gordura no fígado, diabetes tipo 2, entre outros, influenciando de forma negativa na qualidade de vida daqueles que convivem com a doença.

Além disso, o seu aparecimento tem tornado-se cada vez mais frequente, no Brasil e no mundo, a prevalência de obesidade aumentou vertiginosamente. Segundo a OMS, o excesso de peso e obesidade já atingiu cerca de dois bilhões de pessoas, de modo que faz-se necessário encontrar alternativas eficazes para auxiliar essa parcela da população. Nesse sentido, o papel terapêutico da semaglutida no tratamento da obesidade tem sido bastante discutido pela sociedade científica atual. Os estudos e ensaios mais recentes indicam significativas melhorias associadas à utilização da semaglutida como forma de tratamento, não só na perda de peso, mas também observou-se seus impactos sobre outras condições.

Dentre os estudos analisados, Davies et al. (2021) e Wadden et al. (2021) compararam e pontuaram que a administração de 2,4mg de semaglutida uma vez por semana alcançou uma redução superior e clinicamente significativa no peso corporal em comparação com placebo. Em Davies et al. (2021), a redução de peso em pelo menos 5% foi atingida por 69% dos pacientes com semaglutida 2,4 mg, 57% com semaglutida 1,0 mg e 28% com placebo. Aspectos os quais favoreceram significativamente a semaglutida 2,4 mg versus placebo foram também observados para alterações na circunferência da cintura e pressão arterial sistólica, além das melhorias observadas no perfil lipídico, em fatores de risco cardiometabólicos e em marcadores inflamatórios. No que diz respeito a eventos adversos, problemas gastrointestinais, vide náuseas, vômitos, diarreia e constipação, aparecem no topo da lista, sobretudo transitórios e de forma leve ou moderada. Mais pacientes recebendo semaglutida do que placebo descontinuaram o tratamento por causa de efeitos adversos, principalmente devido a esses eventos gastrointestinais.

Já Ahmann et al. (2018), fazendo um comparativo entre resultados obtidos por um grupo submetido ao tratamento com semaglutida e outro que utilizava exenatida ER (liberação prolongada), outro agonista do receptor (RA) do GLP-1, apontou que a mudança média no peso corporal foi quase três vezes maior no primeiro grupo, o qual ainda obteve uma resposta de perda de peso significativa em mais indivíduos (52% versus 17%). O tratamento com semaglutida seguiu um caminho de aumento de dose fixo: 0,25 mg por 4 semanas, depois 0,5 mg por 4 semanas, depois uma dose de manutenção de 1,0 mg por 48 semanas, enquanto que a exenatida ER foi administrada em 2,0 mg do início ao fim, seguindo as recomendações de dosagem padrão. Ademais, Neste estudo, a semaglutida levou a maiores melhorias tanto na glicose de jejum, quanto na pós-prandial do que a exenatida ER, bem como melhorias em uma série de parâmetros glicêmicos, incluindo glucagon, insulina, pró- insulina e peptídeo C. Uma diminuição significativa na resistência à insulina foi maior encontrada em indivíduos tratados com semaglutida em comparação com indivíduos tratados com exenatida ER. Por fim, corroborando o que foi atestado por Davies et al. (2021), também relatou que a maior parte dos efeitos adversos foi relacionada a distúrbios gastrointestinais passageiros e leve ou moderados, com uma prevalência 8,5% maior nos indivíduos que fizeram uso de semaglutida. Esses avanços terapêuticos que se valem de GLP-1 RAs com administração semanal única tendem a melhorar a adesão do paciente em comparação com formulações diárias, como demonstrado para pacientes com outras doenças crônicas (Ahmann et al., 2018).

Nesse sentido, através do que foi exposto, é possível indicar os fatores associados ao uso de semaglutida. De um modo geral, são eles: perda de peso, melhora do risco cardiometabólico e melhora do controle glicêmico.

4.1.1 Perda de peso

Peptídeos semelhantes ao glucagon-1, como a semaglutida, têm mostrado, repetidamente, como exposto até então, resultados promissores no que diz respeito à redução de peso em pacientes obesos com ou sem diabetes (Singh, Krauthamer & Bjalme-Evans, 2021; Khalil, Ellwood, Lord, & Fernandez, 2020). No entanto, por mais que seus efeitos na perda de peso sejam bem conhecidos, o mecanismo por trás de tais efeitos permanece em debate entre a comunidade científica. O mecanismo mais notável de que se tem conhecimento está ligado com o sistema nervoso central e periférico através de uma ativação direta do hipotálamo e rombencéfalo ou de uma ativação indireta via nervo vago, que resulta na diminuição do apetite e, conseqüentemente, em um menor consumo de alimentos. Apesar da explicação deste possível mecanismo, fica evidente que essa temática não se encontra completamente esclarecida, o que torna necessária a realização de mais estudos aprofundados para compreendê-la melhor.

4.1.2 Risco cardiometabólico

Doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no mundo e a associação da obesidade como um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento dessas doenças já é algo amplamente conhecido, seguindo esse raciocínio de maneira oposta tratamentos que produzem uma efetiva e durável perda de peso, estariam, dessa forma, relacionados com a redução do risco cardiovascular. Nessa ótica, surgem os medicamentos utilizados para promover uma perda sustentada e efetiva de peso, como é o caso em estudo da semaglutida, sabe-se que peptídeos semelhantes ao glucagon-1 têm outros efeitos que são potencialmente benéficos em uma perspectiva relacionada ao risco cardiovascular, incluindo natriurese, diurese, redução da pressão arterial e melhorias na inflamação. Alinhados a isso, receptores agonistas destes peptídeos têm demonstrado redução no risco de desenvolvimento de eventos de aterosclerose cardiovascular em diversos resultados de testes cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2 (Ryan et al, 2020; Christou et al., 2019). Há um ensaio clínico designado para explorar a superioridade do uso semanal de semaglutida 2.4mg versus algum placebo para a redução de eventos cardiovasculares em pacientes com doença cardiovascular estabelecida, sobrepeso ou obesidade, mas sem diabetes tipo 2, portanto, para avaliar a eficácia da semaglutida nessa conjuntura, deve-se buscar meios para realização deste ensaio clínico, ou de outros ensaios que sigam a mesma premissa. Desse modo, é correto afirmar que mais pesquisas são necessárias para elucidar os mecanismos relevantes dos receptores análogos do peptídeo semelhante ao glucagon-1 em um contexto de possível obtenção de benefícios cardiovasculares (Nauck & Quast, 2021).

4.1.3 Controle glicêmico

O sobrepeso e a obesidade são os principais fatores que levam a diabetes tipo 2, uma doença crônica e progressiva, relacionada, na maioria dos casos, em sua origem com a resistência periférica à insulina. Proteínas e peptídeos recombinantes humanos, como o peptídeo semelhante ao glucagon-1 receptor agonista e análogos da insulina, têm ampliado a rede de opções para o tratamento da diabetes, o emprego da semaglutida nesses casos resulta em um melhor controle glicêmico. O sucesso na obtenção desse controle se dá a partir do estímulo da secreção de insulina ao mesmo tempo em que se dá a inibição da secreção do glucagon, com um baixo risco de hipoglicemia (Davies et al., 2017). A utilização de 1mg de semaglutida via subcutânea foi capaz de reduzir a hemoglobina glicada entre 1,5% e 1,8% depois de 30 a 56 semanas, o que é significativamente maior que o alcançável com liraglutida e sitagliptina, por exemplo (Meier, 2021). Diante dessa potencialidade, é interessante ampliar a investigação acerca da semaglutida para entender a fundo suas propriedades terapêuticas e especificidades de ação no controle que ela promove.

4.2 Os mecanismos de ação da semaglutida em seu uso terapêutico na obesidade

A semaglutida é um análogo do GLP-1, possuindo 94% de homologia com a sequência peptídica. Devido a algumas de suas diferenças estruturais com o peptídeo 1 do tipo glucagon nativo, ela possui um tempo de meia-vida de 165 horas, enquanto o GLP-1 nativo tem uma meia-vida de 1- 2 minutos. Dessa forma, a ação da semaglutida é de longa duração, permitindo que ela seja administrada por via subcutânea apenas uma vez por semana (Ryan, 2021). Além disso, ela atua como um dos agonistas do receptor (RAs) do GLP-1, ativando o receptor ao se ligar seletivamente a ele (Ahmann et al., 2018). Nesse sentido, vários estudos estão sendo feitos a respeito do uso da semaglutida no tratamento da obesidade e da diabetes tipo 2, já que promovendo a ativação do GLP-1R, receptor de peptídeo-1 tipo glucagon, atua na redução da glicose sanguínea e na redução da ingestão de energia, aumentando a saciedade e reduzindo a fome.

Quanto ao mecanismo de redução da glicemia promovido por esse medicamento, atua inibindo a secreção de glucagon e aumentando a secreção de insulina das células β pancreáticas de maneira dependente da glicose. Ao ser transportada para a célula β , a glicose fornece energia em forma de ATP para o fechamento dos canais de potássio sensíveis ao ATP (KATP) e, conseqüentemente, o aumento do cálcio intracelular, que é necessário para a exocitose da insulina. A ativação do GLP-1r, promovida pela semaglutida, produz cAMP e, assim, promove a ativação de PKA e EPAC2, que potencializa a liberação de insulina estimulada por glicose. No entanto, durante o jejum a semaglutida torna-se um secretagogo de insulina fraco, tendo em vista que, quando os níveis de ADP são reduzidos com o metabolismo da glicose, a PKA fosforila uma subunidade do canal KATP levando ao fechamento e despolarização do canal (Davis & Sandoval, 2020). Além disso, a semaglutida também atua reduzindo a secreção de glucagon pelas células alfa pancreáticas e, conseqüentemente, a gliconeogênese hepática. No entanto, a atuação da semaglutida na redução da glicemia depende do estado nutricional, assim em momentos de hipoglicemia ela não irá inviabilizar a secreção de glucagon.

Ademais, a atuação da semaglutida na redução da ingestão de energia na forma de alimentos está relacionada à ativação GLP-1r promovida por meio de mecanismos centrais e periféricos (Tak & Lee, 2021). Pelo mecanismo central, promove a redução do apetite e do consumo de alimentos, atuando no hipotálamo, sistema límbico/recompensa e córtex. O GLP-1 é considerado um neuropeptídeo com propriedades fisiológicas e que possui efeitos relevantes na ingestão de alimentos e peso corporal (Knudsen & Lau, 2019). Nesse contexto, a semaglutida atua ativando os GLP-1r presentes nos neurônios gabaérgicos, nos neurônios dopaminérgicos e nos neurônios POMC/CART, esses últimos localizando-se no núcleo arqueado (Tak & Lee, 2021). No mecanismo periférico, a semaglutida promove a ativação dos GLP-1r localizados no estômago, pâncreas e intestino. Nesse contexto, ela retarda o esvaziamento gástrico, assim, ajudando na perda de peso através do déficit calórico. Além disso, os receptores do GLP-1 também têm efeito sobre os lipídios plasmáticos, promovendo a redução das concentrações de colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (VLDL) e de triglicéridos em jejum (Davis & Sandoval, 2020).

4.3 As projeções do uso da semaglutida para o futuro como tratamento para a obesidade

Diversos estudos têm sido feitos acerca da relação entre a semaglutida e a perda de peso. Davies et al., (2021) verificou que a redução de peso em pelo menos 5% foi conseguida por 69% dos pacientes que utilizaram semaglutida 2,4 mg uma vez por semana, ao passo que no grupo placebo apenas 28% das pessoas perderam pelo menos 5% do peso corporal. No mesmo sentido, Singh et. al identificou que peptídeos semelhantes ao glucagon-1, como a semaglutida, têm mostrado resultados promissores no que concerne à redução de peso em pacientes obesos com ou sem diabetes. Wilding et al. (2021) acompanhou a perda de 14,9% do peso corporal ao longo de 68 semanas em pessoas sob uso de semaglutida 2,4 mg em dose única semanal, enquanto aqueles do grupo placebo perderam em média 2,4%. Ademais, as terapias que se valem de GLP-1 RAs, como a semaglutida, auxiliam no controle e na prevenção de doenças comuns na obesidade, reduzindo o risco cardiovascular, a pressão arterial e o estado

inflamatório, além de contribuir na regulação do perfil lipídico e no controle glicêmico. Desse modo, fica evidente que a semaglutida é uma alternativa promissora para o tratamento da obesidade.

O tratamento medicamentoso convencional da obesidade muitas vezes não cumpre o objetivo de normalizar o IMC do paciente, sendo muitas vezes seguido pelo tratamento cirúrgico. A sibutramina, por exemplo, é contraindicada em casos de diabetes tipo 2, doença cardiovascular prévia e hipertensão arterial descontrolada, o que já exclui parte significativa dos pacientes na medida em que essas patologias são mais comuns na obesidade. Além disso, a utilização de pílulas diárias (tratamento convencional) reduz de modo relevante a adesão do paciente ao tratamento quando comparada com a administração semanal em dose única (GLP-1 RAs), como demonstrado em pacientes com doenças crônicas (Ahmann et al., 2018). Portanto, nota-se que a semaglutida é uma opção promissora no tratamento medicamentoso da obesidade relativamente às opções tradicionalmente utilizadas.

No entanto, apesar do conhecimento dos efeitos da semaglutida na perda de peso, o mecanismo que possibilita tais efeitos ainda não está completamente esclarecido. Uma possível hipótese estaria relacionada ao sistema nervoso, por meio da ativação do hipotálamo e bulbo, que resultaria na redução do apetite e consequente perda de peso por menor ingestão calórica. Por mais que essa explicação seja razoável, fica claro que ainda são necessários melhores esclarecimentos acerca dessa questão, de maneira que estudos mais aprofundados poderiam elucidar esse mecanismo. É importante ressaltar que a semaglutida é o agente farmacológico mais recentemente aprovado da sua classe, e o único receptor análogo do peptídeo semelhante ao glucagon disponível em ambas as formas, subcutânea e oral (Smits & Van Raalte, 2021). Reforça-se a partir disso o quão recente é o seu uso, assim espera-se que no futuro, com a elucidação de questões importantes, a semaglutida se consolide como uma opção eficiente no tratamento medicamentoso da obesidade, reduzindo a necessidade de recorrer ao tratamento cirúrgico e melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

5. Conclusão

Diante da revisão de escopo realizada e das evidências apresentadas, percebe-se que a literatura converge no que diz respeito ao uso de Semaglutida como opção farmacológica para perda de peso sustentada em pacientes obesos com ou sem diabetes. Ademais, estudos e ensaios clínicos recentes também relataram efeitos benéficos associados à redução do risco cardiometabólico e melhora do controle glicêmico. No entanto, o mecanismo por trás de tais efeitos permanece em debate entre a comunidade científica. Nesse sentido, a presente revisão encontrou como mecanismos mais relevantes a atuação da semaglutida no Sistema Nervoso Central e Periférico.

Dessa forma, tendo em vista os estudos analisados, destacam-se os efeitos positivos associados à redução de apetite e o consumo de alimentos, bem como no retardo do esvaziamento gástrico, provocando uma saciedade pós-prandial. Outrossim, alterações no perfil lipídico também foram ressaltadas, evidenciando uma redução das concentrações de colesterol, de lipoproteínas de baixa densidade (VLDL) e de triglicéridos em jejum. A literatura ainda sugere as repercussões da semaglutida sobre o aumento da secreção insulínica acompanhado da inibição do glucagon, o que promoveria uma regulação dos níveis glicêmicos, que têm sido estudados a fim de ampliar a rede de opções para o tratamento da diabetes.

Por fim, na tentativa de responder à questão: Há relação entre o uso de semaglutida como opção farmacológica e o emagrecimento em adultos com IMC > 25? conclui-se que a semaglutida de fato representa uma opção promissora no que diz respeito ao tratamento medicamentoso da obesidade, tendo em vista a promoção de uma redução substancial no peso corporal de forma sustentada. Entretanto, faz-se necessário ampliar os estudos a fim de esclarecer dúvidas ainda discutidas na comunidade científica. Assim, por meio de uma maior investigação no intuito de elucidar os mecanismos de ação e possíveis efeitos

relacionados ao uso da semaglutida, espera-se a consolidação futura de uma opção terapêutica eficiente para a obesidade e outros distúrbios associados.

Referências

- Ahmann, A. J., Capehorn, M., Charpentier, G., Dotta, F., Henkel, E., Lingvay, I. ... Aroda, V. R. (2018). Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes care*, *41*(2), 258–266.
- Arksey, H., & O'Malley, L. (2002). Scoping studies: towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology*, *8*(1), 19-32.
- Bersoux, S., Byun, T. H., Chaliki, S. S., & Poole, K. G. (2017). Pharmacotherapy for obesity: What you need to know. *Cleveland Clinic journal of medicine*, *84*(12), 951–958.
- Christou, G. A., Katsiki, N., Blundell, J., Fruhbeck, G., & Kiortsis, D. N. (2019). Semaglutide as a promising antiobesity drug. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, *20*(6), 805–815.
- Davies, M., Færch, L., Jeppesen, O. K., Pakseresht, A., Pedersen, S. D., Perreault, L. ... STEP 2 Study Group (2021). 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 (London, England)*, *397*(10278), 971–984.
- Davies, M., Pieber, T. R., Hartoft-Nielsen, M. L., Hansen, O. K. H., Jabbour, S., & Rosenstock, J. (2017). Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo and Subcutaneous Semaglutide on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, *318*(15), 1460–1470.
- Davis, E. M., & Sandoval, D. A. (2020). Glucagon-Like Peptide-1: Actions and Influence on Pancreatic Hormone Function. *Comprehensive Physiology*, *10*(2), 577–595.
- Khalil, H., Ellwood, L., Lord, H., & Fernandez, R. (2020). Pharmacological Treatment for Obesity in Adults: An Umbrella Review. *The Annals of pharmacotherapy*, *54*(7), 691–705.
- Knudsen, L. B., & Lau, J. (2019). The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. *Frontiers in endocrinology*, *10*, 155.
- Levac, D., Colquhoun, H., & O'Brien, K. K. (2010). Scoping studies: advancing the methodology. *Implementation science : IS*, *5*, 69.
- Lundgren, J. R., Janus, C., Jensen, S. B. K., Juhl, C. R., Olsen, L. M., Christensen, R. M. ... & Torekov, S. S. (2021). Healthy Weight Loss Maintenance with Exercise, Liraglutide, or Both Combined. *The New England journal of medicine*, *384*(18), 1719–1730.
- Meier, J. J. (2021). Efficacy of Semaglutide in a Subcutaneous and an Oral Formulation. *Frontiers in endocrinology*, *12*, 645617.
- Nauck, M. A., & Quast, D. R. (2021). Cardiovascular Safety and Benefits of Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes: Findings From SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Frontiers in endocrinology*, *12*, 645566.
- Rubino, D., Abrahamsson, N., Davies, M., Hesse, D., Greenway, F. L., Jensen, C. ... STEP 4 Investigators (2021). 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*, *325*(14), 1414–1425.
- Ryan, D. H. (2021). Next Generation Antiobesity Medications: Setmelanotide, Semaglutide, Tirzepatide and Bimagrumb: What do They Mean for Clinical Practice? *Journal of obesity & metabolic syndrome*, *30*(3), 196–208.
- Ryan, D. H., Lingvay, I., Colhoun, H. M., Deanfield, J., Emerson, S. S., Kahn, S. E. ... Lincoff, A. M. (2020). Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity (SELECT) rationale and design. *American heart journal*, *229*, 61–69.
- Singh, G., Krauthamer, M., & Bjalme-Evans, M. (2022). Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management. *Journal of investigative medicine: the official publication of the American Federation for Clinical Research*, *70*(1), 5–13.
- Smits, M. M., & Van Raalte, D. H. (2021). Safety of Semaglutide. *Frontiers in endocrinology*, *12*, 645563.
- Wadden, T. A., Bailey, T. S., Billings, L. K., Davies, M., Frias, J. P., Koroleva, A. ... & STEP 3 Investigators (2021). 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*, *325*(14), 1403–1413.
- Wilding, J. P. H., Batterham, R. L., Calanna, S., Davies, M., Van Gaal, L. F., Lingvay, I. ... & STEP 1 Study Group (2021). Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *The New England journal of medicine*, *384*(11), 989–1002.
- Tak, Y. J., & Lee, S. Y. (2021). Long-Term Efficacy and Safety of Anti-Obesity Treatment: Where Do We Stand? *Current obesity reports*, *10*(1), 14–30.
- von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gøtzsche, P. C., Vandenbroucke, J. P. ... & STROBE Initiative (2007). The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet (London, England)*, *370*(9596), 1453–1457.