

Lízie Oliveira Baptista

Efeitos dos agonistas do recetor GLP-1 no tratamento da obesidade

Ciências da Nutrição

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto 2022



Lízie Oliveira Baptista

Efeitos dos agonistas do recetor GLP-1 no tratamento da obesidade

Ciências da Nutrição

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto 2022

Lízie Oliveira Baptista

Efeitos dos agonistas do recetor GLP-1 no tratamento da obesidade

Declaro para os devidos efeitos ter atuado com integridade na elaboração deste Trabalho de Projeto, atesto a originalidade do trabalho, confirmo que não incorri em plágio e que todas as frases que retirei de textos de outros autores foram devidamente citadas ou redigidas com outras palavras e devidamente referenciadas na bibliografia.

*Lízie Oliveira Baptista*

---

(Lízie Oliveira Baptista)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de licenciado em Ciências da Nutrição

Orientadora:

Professora Doutora Adriana Pimenta

## **I. Dedicatória**

À minha família, principalmente à minha irmã Priscília e aos meus avós Joaquim e Maria por todo o amor, por estarem sempre ao meu lado durante este percurso difícil para mim.

A todos os amigos de longa data, aos amigos da faculdade, aos que se tornaram e são família e a todos os que tive o gosto de conhecer durante a vida académica. Um forte agradecimento pela felicidade que me proporcionaram.

## II. Índice

<b>IV. Resumo</b> .....	9
<b>V. Abstract</b> .....	X
2. Metodologia.....	4
3. GLP-1 e agonistas do recetor de GLP-1.....	5
3.1. GLP-1.....	5
3.2. Farmacocinética .....	5
3.3. Mecanismo de ação .....	6
4. Agonistas duplos dos recetores GIP/GLP-1 .....	8
5. Discussão .....	10
6. Conclusão .....	14
7. Agradecimentos .....	16
8. Bibliografia.....	17

### **III. Abreviaturas**

EMA- *European Medicines Agency*

FDA- *Food and Drug Administration*

GIP- *Glucose- dependente Insulinotropic Polypeptide*

GLP-1- *Glucagon-Like Peptide 1*

IMC- Índice de Massa Corporal

LEAD- *Liraglutide Effect and Action in Diabetes*

SCALE- *Satiety and Clinical Adiposity –Liraglutide Evidence*

SNC- Sistema Nervoso Central

Efeitos dos agonistas GLP-1 no tratamento da obesidade

Effects of GLP-1 receptor agonists in the treatment of obesity

Lízie Baptista<sup>1</sup>; Adriana Pimenta<sup>2</sup>

1. Estudante finalista do 1º ciclo de Ciências da Nutrição da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa.

2. Professora Associada da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa.

Lízie Oliveira Baptista

E-mail: 36704@ufp.edu.pt

Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa

Morada: Rua Carlos da Maia, 296. 4200-150, Porto

Contagem de palavras: 4669

Número de figuras/tabelas: 2

Número de referências bibliográficas: 41

Conflito de interesses: não houve



#### **IV. Resumo**

**Introdução:** A obesidade é uma doença de origem multifatorial e está associada a doenças crónicas. O peptídeo semelhante ao glucagon-1/ *Glucagon Like Peptide-1* (GLP-1) e o *Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide* (GIP) são hormonas incretinas. Os fármacos agonistas do recetor GLP-1 e agonistas duplos dos recetores GIP/GLP-1 são apresentados, sendo discutido os seus efeitos na obesidade.

**Métodos:** A revisão foi conduzida pelo motor de busca PUBMED, com as MeSH (Medical Subject Headings): (“GLP-1 AND obesity” or “liraglutide e semaglutide AND obesity”) e posteriormente com MeSH (“twincretin” ou “tirzepatide”). Selecionou-se artigos que compreendiam o período de tempo de 2010-2022, referentes a seres humanos e de caráter de revisão.

**Resultados:** Um dos ensaios clínicos mostrou que o liraglutido promove a redução de 5% do peso corporal em indivíduos sem diabetes (63,2%) e com diabetes (54,3%). A comparação da eficácia do semaglutido vs liraglutido mostra que 14% e 8% dos pacientes, respetivamente, tiveram perdas significativas do peso. A percentagem de peso perdido com tirzepatida (5 mg; 10 mg; 15 mg) situa-se entre 5% a 15%, sendo mais elevada na dose maior.

**Conclusão:** O liraglutido, está aprovado para o tratamento da diabetes e obesidade, apresentando outros benefícios. O semaglutido, apresenta resultados mais promissores em relação aos fármacos da mesma classe, incluído o liraglutido. A tirzepatida, um agonista duplo GIP/GLP-1 atualmente aprovado para a diabetes, está a ser estudada para o tratamento da obesidade. Os resultados foram superiores a outros agonistas do recetor GLP-1 estudados.

**Palavras-chaves:** Obesidade; Agonistas GLP-1; Agonistas duplos dos recetores GLP-1/GIP Recetor; Liraglutido; Semaglutido; Tirzepatida;

## V. Abstract

**Introduction:** Obesity is a disease of multifactorial origin and is associated with chronic diseases. Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1) and Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) are incretin hormones. GLP-1 receptor agonists and dual GIP/GLP-1 receptor agonists are presented, and their effects on obesity are discussed.

**Methods:** The review was conducted using the PUBMED search engine, with the MeSH (Medical Subject Headings): (“GLP-1 AND obesity” or “liraglutide e semaglutide AND obesity”) and later with MeSH (“twincretin” or “tirzepatide”). Articles covering the time period 2010-2022, referring to human beings and of review nature, were selected.

**Results:** One of the clinical trials showed that liraglutide promotes a 5% reduction in body weight in subjects without diabetes (63.2%) and with diabetes (54.3%). Comparison of the efficacy of semaglutide vs liraglutide shows that 14% and 8% of patients, respectively, experienced significant weight loss. The percentage of weight lost with tirzepatide (5 mg; 10 mg; 15 mg) ranges from 5% to 15%, being higher at the highest dose.

**Conclusion:** Liraglutide is approved for the treatment of diabetes and obesity and has other benefits. Semaglutide shows more promising results compared to drugs of the same class, including liraglutide. Tirzepatide, a GIP/GLP-1 dual agonist currently approved for diabetes, is being studied for the treatment of obesity. The results were superior to other GLP-1 receptor agonists studied.

**Keywords:** Obesity; GLP-1 agonists; GIP/GLP-1 dual agonist receptors; Liraglutide; Semaglutide; Dulaglutide; Tirzepatide;

## 1. Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a obesidade é definida pela acumulação de gordura ou excesso de gordura na zona abdominal, apresentando risco para a saúde (1). Uma ferramenta para avaliar o tipo de obesidade e o risco elevado de obesidade é o Índice de Massa Corporal (IMC), que representa a razão entre o peso e a estatura ao quadrado ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).

De acordo com a OMS, estudos epidemiológicos realizados desde 1980 até aos dias de hoje, demonstram que a prevalência da obesidade na população global tem vindo a crescer acentuadamente. Dessa forma, a questão da obesidade passou a ser um problema epidémico, uma vez que mais de 4 milhões de pessoas morreram por ano (2). A obesidade infantil é um grande problema atual, dado que a prevalência de obesidade entre crianças e adolescentes com as idades 5 a 19 anos o valor quadruplicou passando de 4% a 18% por todo o mundo desde 1975 a 2016 (2).

De acordo com a classificação do IMC, um indivíduo é considerado obeso quando o  $\text{IMC} \geq 30 \text{kg}/\text{m}^2$  (Tabela 1). Para esses indivíduos, ou indivíduos com  $\text{IMC} \geq 25 \text{kg}/\text{m}^2$  com patologias associadas, por exemplo: *diabetes melitus* tipo 2, hipertensão, hipercolesterolemia, a perda de peso é fundamental. Portanto é recomendado a estas pacientes intervenções dietéticas (dieta pobre em gordura saturada, em açúcares e rica em frutos e vegetais) e alterações do estilo de vida, como a prática de atividade física regular. No entanto, as intervenções nutricionais nem sempre são eficazes, obrigando o doente a ser submetido a outros meios de perda de peso. A redução do consumo energético e o aumento do gasto de energia provocam respostas fisiológicas que são incompatíveis com a perda de peso, ou seja, o organismo vai se adaptar as novas condições provocando o aumento de apetite (3).

Tabela 1: Classificação do IMC para adultos

	$\text{Kg}/\text{m}^2$
Baixo peso	< 18,5
Peso normal	18,5-24,9
Excesso de peso	25-29,9

Obesidade	$\geq 30$
• tipo 1	30-34,9
• tipo 2	35-39,9
• tipo3	$\geq 40$

Tendo em consideração os factos descritos anteriormente, as intervenções cirúrgicas são um mecanismo eficaz para alcançar reduções significativas de massa corporal em doentes com obesidade mórbida ou com patologias adjacentes. No entanto, só são usadas em último recurso, uma vez que se trata de um processo com riscos e com possibilidade do aparecimento de efeitos secundários a longo prazo (4,5).

Como as intervenções cirúrgicas só são aconselhadas em caso de último recurso, a terapia farmacológica pode ser uma possibilidade no combate à obesidade. Os primeiros fármacos aprovados para o tratamento da obesidade foram: fentermina, dietilpropiona, fendrimetazina e cloridrato de benzfetamina. Todos eram usados por um tempo curto e recomendava-se que o seu uso não fosse superior a 3 meses. Atuam sobre o Sistema Nervoso Central (SNC) suprimindo o apetite (6). Dos fármacos referidos, apenas a fentermina está disponível no mercado, os outros foram retirados devido ao aumento da incidência de doenças cardiovasculares, principalmente regurgitação mitral e aórtica (6,7).

A Food and Drug Administration (FDA) e a Agência Europeia do Medicamento (EMA) aprovam medicamentos para esta patologia que seguem critérios rígidos. Entre estes inclui-se a indução de perda de peso de pelo menos 5% do peso corporal e a apresentação de evidências de melhoria dos biomarcadores metabólicos, por exemplo: colesterol, glicemia e pressão arterial. Entre os fármacos comercializados contam-se: o orlistato, que foi aprovado pela FDA em 1999 e somente em 2008 pela EMA, que reduz a absorção de gorduras no trato gastrointestinal, pela inibição das lípases pancreáticas e gástricas; a combinação de fentermina/topiramato, aprovada em 2012 pela FDA, a fentermina é um simpaticomimético que aumenta o gasto energético em repouso e suprime o apetite e o topiramato foi inicialmente aprovado para o tratamento de epilepsia e profilaxia da enxaqueca, tendo os ensaios clínicos determinado a perda de peso em

indivíduos obesos e melhorias no controlo da glicemia, lípidos e pressão sanguínea; o conjunto bupropion/naltrexona, aprovado em 2014, em que a naltrexona é um antagonista dos recetores opioides e o bupropion é um inibidor da recaptação de dopamina/norepinefrina e as suas ações combinadas causam a libertação de uma hormona estimuladora que atua no hipotálamo sobre as áreas responsáveis pela alimentação e controle de peso corporal. Por fim, o liraglutido, aprovado pela FDA em 2014 e pela EMA em 2015, é um agonista do recetor GLP-1 que reduz a ingestão energética e o apetite (3,8). O semaglutido subcutâneo foi aprovado pela FDA para o tratamento da obesidade em junho de 2021 (9,10).

De realçar que a utilização destes fármacos é aconselhada aos doentes obesos ou doentes com excesso de peso associado a uma comorbilidade. No entanto, para além da toma de medicamentos que facilitam a perda de peso, continua a ser indispensável o acompanhamento com uma dieta saudável e atividade física diária.

Neste trabalho serão abordados os de fármacos do agonista GLP-1 para o tratamento da obesidade, nomeadamente liraglutido e semaglutido, e também um novo fármaco agonista duplo dos recetores GIP/GLP-1, a tirzepatida.

## 2. Metodologia

Neste projeto foi realizado uma revisão da literatura, visto que este método facilita de forma mais ampla e abrangente a compreensão de um determinado tema, além de que coadjuva no apontamento das lacunas do conhecimento estudado, e proporciona uma base científica relevante para a realização de novos estudos.

Esta revisão da temática foi conduzida pelo motor de busca PUBMED e foram incluídas todas as publicações com as MeSH (Medical Subject Headings): (“GLP-1 AND obesity” or “liraglutide e semaglutide AND obesity”) com uma seleção de artigos que compreendiam o período de tempo de 2010-2020, que só fossem referentes a estudos em seres humanos e de caráter de revisão. Inicialmente foram encontrados 180 artigos que posteriormente foram reduzidos a 40, por terem sido excluído artigos focados noutras doenças (não estivesse ligada à obesidade ou excesso de peso), bem como trabalhos de finalização de curso.

O primeiro passo da pesquisa foi o levantamento dos artigos nas bases de dados elegíveis respeitando os assuntos definidos, em seguida procedeu-se a leitura e seleção dos artigos. No processo de eleição dos trabalhos científicos foram incluídos 20 artigos considerados relevantes para a proposta desse estudo.

Por último rescreveu-se ao PUBMED e incluiu-se “twincretin” e “tirzepatide” na pesquisa. Foram selecionados 4 artigos relevantes, a partir de 2020, inclusive.

### 3. GLP-1 e agonistas do recetor de GLP-1

#### 3.1. GLP-1

O GLP-1 foi identificado pela primeira vez em 1983 por Graham Bell como parte da sequência do pré-proglucagon (11). O GLP-1 é produzido pelas células L existentes no intestino, acredita-se que a sua estimulação está diretamente ligada à presença de nutrientes após a ingestão da refeição (12). O GLP-1 é uma hormona intestinal que coordena várias funções metabólicas prandiais e pós-prandiais, controla a concentração de glicose plasmática, uma vez que quando a concentração de glicose está com valores superiores aos desejados, o GLP-1 estimula a libertação de insulina ao se ligar aos recetores existentes nas  $\beta$ -células do pâncreas e simultaneamente, também se liga as  $\alpha$ -células do pâncreas reduzindo a secreção de glucagon. Mas, quando o organismo se encontra numa situação de hipoglicemia, o GLP-1 estimula a libertação de glucagon e reduz a secreção da insulina de modo a estabilizar os níveis de glicémicos (13,14). Além disso, o GLP-1 reduz o apetite induzindo a saciedade endógena (12).

#### 3.2. Farmacocinética

O GLP-1 endógeno é rapidamente degradado pela enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP4), que quebra a ligação dos grupos amina do péptido formando metabolitos inativos, condicionando o seu tempo de semivida plasmática, com uma duração aproximadamente de 2 minutos (14–16). Por esse motivo, tornou-se fundamental a criação de agonistas do recetor GLP-1 que tivessem mais resistência à enzima e com maior tempo de semivida. Após anos de investigação conseguiu-se desenvolver agonistas do recetor de GLP-1, que apresentam diferenças farmacocinéticas entre eles, tendo sido divididos em dois grupos: curta duração e de longa duração (15).

Os de ação curta levam a uma ativação do recetor de GLP-1 intermitente, ou seja, os seus níveis de concentração variam ao longo do dia, como é o caso do lixisenatido. Por outro lado, os fármacos de longa duração têm uma concentração mais estável permitindo a ação prolongada, isso é possível devido a modificações moleculares ou graças à tecnologia farmacêutica de entrega de fármacos. O exenatido de libertação prolongada é uma formulação de injeção subcutânea que incorpora microesferas poliméricas biodegradáveis

que aprisionam a ingrediente ativo e proporcionam a sua libertação prolongada; o albiglutido é uma proteína de fusão recombinada que consiste em duas cópias de uma sequência de 30 aminoácidos do péptido semelhante ao glucagon-1 humano modificado geneticamente fundido em séries com a albumina humana (17); o dulaglutido é um homodímero formado por duas cadeias peptídicas idênticas ligadas por dissulfureto, cada uma das quais contém uma sequência de análogo do GLP-1 humano modificado, ligado de forma covalente, por um pequeno elo peptídico, a um fragmento da cadeia pesada (Fc) de imunoglobulina G4 (IgG4) humana modificada (18); o liraglutido forma uma ligação a uma cadeia de ácido gordos permitindo assim uma ligação reversível com albumina. Quanto maior o tempo de semivida, maior o intervalo entre as administrações (15).

Os agonistas do recetor de GLP-1 apresentam diferenças estruturais e dimensionais. O liraglutido, albiglutido e dulaglutido mostram homologia com o GLP-1 humano, enquanto o lixisenatido e exenatido são análogos de uma substância existente na saliva do lagarto *H. suspectum*. Por esse motivo, nestes últimos ocorre uma maior formação de anticorpos (15). Quanto maior o tamanho molecular destes compostos mais complicada será a passagem pela barreira hematoencefálica, sendo esta passagem importante para atingir o centro hipotalâmico que regula a sensação de apetite (15).

### 3.3.Mecanismo de ação

O GLP-1 e os agonistas do recetor de GLP-1 atuam em diferentes locais do organismo (figura 1): ao nível do sistema nervoso central (SNC) promovendo a saciedade e ao nível gastrointestinal promovendo o atraso do esvaziamento gástrico (13).



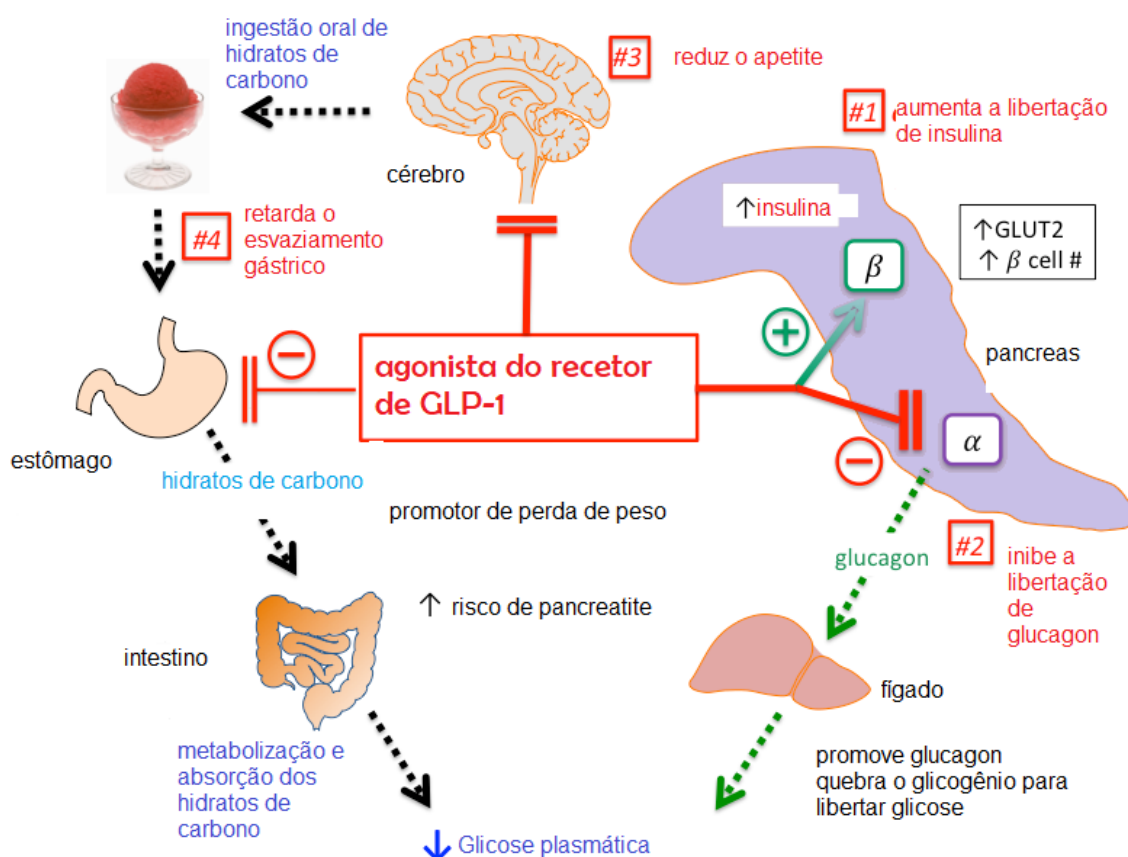


Figura 1 : Mecanismo de ação do agonista do recetor GLP-1; adaptado de Tulane U. (2021) (19)

A ação dos agonistas GLP-1 que tem sido mais estudada é o controle da glicemia nos indivíduos com *diabetes mellitus tipo 2*. No entanto, estes fármacos mostraram resultados positivos no que toca à perda de peso corporal nestes pacientes, o que impulsionou a utilização destes para o tratamento da obesidade. Como foi mencionado anteriormente, o GLP-1 é uma hormona intestinal que é secretada pelas células endócrinas da mucosa intestinal após a ingestão da refeição. Esta hormona, por sua vez, promove a secreção de insulina nas  $\beta$ -células do pâncreas e diminui a liberação de glucagon. Esse efeito traduz-se na desaceleração do esvaziamento gástrico, na diminuição da ingestão de alimentos e do apetite, induzindo saciedade e reduzindo a vontade de comer (desejos alimentares). Os agonistas do recetor de GLP-1 ligam-se aos recetores no hipotálamo e reduzem a ingestão calórica por meio do atraso do esvaziamento gástrico, impedindo que a glicose chegue rapidamente a circulação sanguínea (2,13,20). Após a ativação dos recetores do agonista GLP-1 no hipotálamo, ocorre uma sensação de saciedade intensa. A ativação dos recetores

GLP-1 reduz a ingestão alimentar e diminui o peso corporal sem alteração comportamentos e simultaneamente sem causar mal-estar (21).

Acredita-se que os agonistas GLP-1 promovam a perda de peso devido ao seu efeito inibitório na ingestão de alimentos (22), acompanhando uma crescente diminuição de massa gorda, principalmente gordura visceral e subcutânea, as mais importantes para determinar o nível de obesidade (13).

Há numerosos efeitos centrais descritos para o GLP-1 e para alguns agonistas GLP-1 que incentivam futuros ensaios clínicos explorando mecanismos adicionais que possam estar na base dos efeitos benéficos com esta classe de fármacos (22).

Para além dos efeitos glicémicos acredita-se que os agonistas GLP-1 possam ter outros efeitos benéficos. Eles podem reduzir o risco de doença cardiovascular graças aos seus efeitos na redução da pressão arterial e na prevenção da aterosclerose, logo têm um papel protetor cardiovascular. Por fim, é necessária cautela na prescrição destes medicamentos para evitar efeitos potencialmente nocivos e ao mesmo tempo disponibilizar uma oportunidade de melhoria de saúde dos pacientes (23).

#### **4. Agonistas duplos dos recetores GIP/GLP-1**

O *glucose-dependent insulintropic polypeptide* (GIP) é uma hormona incretina, assim como o GLP-1, sendo um polipeptídeo de 42 aminoácidos. Descoberto pela primeira vez em preparações de estômagos de cães na década de 1960, mais tarde, em 1970, foi reconhecido pelo seu potencial inibidor do esvaziamento gástrico (24). O GIP em monoterapia não tem capacidade de controlo da glicose sanguínea, mas estudos validaram que a terapêutica GIP/GLP-1 tem efeitos sinérgicos, o que significa aumento da libertação de insulina (25). Dessa forma, foram desenvolvidos agonista duplos dos recetores GIP/GLP-1, também conhecidos com “*twincresin*”.

Um *twincresin* foi aprovado para o tratamento da *diabetes mellitus tipo 2*. Os recentes ensaios clínicos realizados em pacientes obesos diabéticos, relataram perdas de peso significativas, tendo logo surgido um interesse na comunidade científica para averiguar se é possível a sua utilização para o tratamento da obesidade (9).

O GIP atua em diferentes órgãos, como pâncreas e o tecido adiposo. No pâncreas insere funções nas células beta e alfa, nas  $\beta$ - células aumenta a síntese e a liberação de insulina, já nas  $\alpha$ - células aumenta a secreção de glucagon. No tecido adiposo provoca um aumento da lipólise e da síntese de ácidos gordos (25).

Neste projeto será abordado o tirzepatida, agonista duplo dos recetores GIP/GLP-1, desenvolvido para a diabetes e, em desenvolvimento para o tratamento da obesidade e da esteatose hepática não alcoólica. Ensaios clínicos em diabéticos obesos provaram que a tirzepatida melhora os *outcomes*, comparativamente aos agonistas do recetor GLP-1 (26).

## 5. Discussão

A etiologia da obesidade abrange vários fatores: extrínsecos (históricos, sociais, culturais e socioeconômicos) e intrínsecos (biológicos e genéticos), sendo os extrínsecos responsáveis até 95% do surgimento dessa patologia (27). A prevenção desta passa por contornar o sedentarismo e controlar a ingestão alimentar. Para o seu tratamento recorre-se a intervenções cirúrgicas, terapia farmacológica, dietas nutricionais e alterações do estilo de vida.

Os agonistas do recetor GLP-1 são agentes terapêuticos que atrasam o esvaziamento gástrico e induzem a sensação de saciedade, promovendo a perda de peso, tal como anteriormente descrito no ponto 3.3. Neste trabalho irá ser abordado o liraglutido e semaglutido como agonistas do recetor GLP-1, uma vez que, até a data foram os únicos aprovados.

Vários autores (4,5,28) avaliaram a eficácia do liraglutido realizando estudos em duas amostras populacionais, em que numa amostra os participantes tinham  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$  ou  $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$ , mas sem *diabetes mellitus* tipo 2, e numa outra amostra os participantes tinham  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$  ou  $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$ , mas foram diagnosticados com *diabetes mellitus* tipo 2. No ensaio clínico *Satiety and Clinical Adiposity –Liraglutide Evidence* (SCALE) avaliou-se a percentagem de participantes com perdas de peso significativas, durante 56 semanas, sendo que 63,2% os indivíduos sem diabetes e 54,3% dos indivíduos com diabetes, obtiveram uma redução de 5% do peso corporal (4,5). O estudo *Liraglutide Effect and Action in Diabetes* (LEAD) avaliou os efeitos na perda de peso, usando as doses aprovadas pela FDA para o tratamento da diabetes tipo 2, e concluiu que liraglutido 1,2 mg reduziu 1,01 kg, enquanto, que liraglutido 1,8 mg reduziu 1,51 kg. Concluiu-se que a percentagem de peso perdido era dependente da dose.(28)

Os autores *Sun et al*, estimaram os efeitos do liraglutido, em diferentes doses, sobre o perímetro da cintura (PC) em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2, e concluíram que liraglutido 1,8 mg e liraglutido 1,2 mg estão associados a uma redução significativa no perímetro da cintura. No entanto a dose mais baixa testada (0,6 mg) não produz os efeitos desejados (29). *Pilitsi et al*, refere que o liraglutido (3,0 mg) apresenta efeitos positivos na diminuição do PC em pacientes obesos e com sobrepeso, mas sem diabetes tipo 2 (30). Com

estes estudos verifica-se que este fármaco diminui a obesidade abdominal, um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

O liraglutido é, atualmente, um agonista dos recetores GLP-1 aprovado e comercializado pela FDA e pela EMA para o tratamento da obesidade. Diante dos medicamentos aprovados (combinado fentermina/topiramato; combinado bupropion/naltrexona; orlistat; liraglutido e fentermina) não houve nenhum estudo desenvolvido que os relacionasse diretamente, logo não é possível afirmar qual é o mais indicado para o tratamento. A decisão está ao encargo do médico que indica o fármaco adequado tendo em conta o estado de saúde, os efeitos adversos, a aceitação e o custo (6,8,31–33).

Uma das razões para os pacientes interromperem a terapêutica está relacionada com efeitos adversos. De todos os efeitos mencionados pelos pacientes, os mais comuns foram os efeitos gastrointestinais (náuseas, vômitos, obstipação, diarreia) reportados nos estágios iniciais da terapêutica (2,13,34). Para além dos descritos anteriormente, também foram relatados: hipoglicemia em doentes com *diabetes mellitus* do tipo 2; dor de cabeça; diminuição do apetite; tontura; fadiga; dor abdominal e aumento da lipase (34). A possibilidade de ocorrer um aumento da lipase poderá estar associada ao desenvolvimento da pancreatite aguda como consequência do uso prolongado do fármaco (2). Outro estudo relata que há possibilidade de o fármaco estar implicado no cancro na tiroide, uma vez que experiências em ratos mostraram o aparecimento deste carcinoma. O tratamento com liraglutido está contraindicado em pacientes com histórico individual ou familiar de cancro e grávidas (2,35). As limitações deste tratamento devem ser consideradas, nomeadamente a reduzida adesão à terapêutica, associada ao custo elevado e à necessidade de injeções diárias (7).

O semaglutido é um agonista de GLP-1, que compartilha 94% de homologia com o GLP-1 endógeno, que foi desenvolvido a partir da liraglutido com o objetivo de aumentar a semivida e manter os efeitos fisiológicos (36). O semaglutido subcutâneo foi aprovado pela FDA e pela EMA para o tratamento da diabetes, nos anos de 2017 e 2018 respetivamente, já semaglutido oral foi aprovada nos 2019 e 2020 pela FDA e EMA. (36,37).

O estudo SUSTAIN 1 comparou a percentagem de peso perdido obtida a partir de semaglutido subcutâneo (0,5 mg e 1,0 mg) com o placebo durante 30 semanas. O resultado

foi negativo, ou seja, a percentagem de pacientes com  $> 5\%$  do peso corporal perdido é maior nos pacientes do grupo placebo. Os ensaios SUSTAIN 2 e SUSTAIN 3 compararam a percentagem de peso perdido obtido com semaglutido subcutâneo (0,5 mg e 1,0 mg) e outros fármacos antidiabéticos, durante 56 semana, tendo obtido resultados diferentes. Ou seja, no SUSTAIN 2 outro fármaco antidiabético apresentou maior percentagem de peso perdido, enquanto no SUSTAIN 3 o resultado foi favorável para o semaglutido (12). No ensaio de fase III (SUSTAIN 6) os pacientes na dose 1,0 mg perderam 4,3 kg após 104 semanas (37). Todavia, o semaglutido em diabéticos demonstrou uma diminuição de 6 kg de peso e uma redução de ingestão energética de 24% em comparação ao placebo (30).

Num estudo de fase II durante 26 semanas com semaglutido oral administrado a pacientes com diabetes tipo 2 inferiu -se que dependendo da dose administrada a perda de peso varia diretamente com a dose, chegando a perdas de 6,9 kg para a dose 40 mg (37).

Num ensaio clínico comparou-se a eficácia, em relação à perda de peso, de semaglutido, liraglutido e placebo durante 56 semanas. Os resultados demonstraram que 14%, 8% e 2% dos pacientes, respetivamente, tiveram perdas significativas do peso (16,38). Christensen RM *et al*, também concluíram que o semaglutido originou uma perda de peso mais promissora do que o liraglutido e com um perfil de segurança semelhante, no entanto, são necessários ensaios que fortaleçam este resultado (36). A comparação de semaglutido via subcutânea com semaglutido via oral mostrou resultados equivalentes (6 kg via subcutânea e 2-7 kg via oral) (5).

Em suma, após a realização de mais testes a longo prazo, pode-se afirmar que tem um potencial superior ao liraglutido e que a segurança é semelhante. Uma vez que se encontra já disponível a formulação do fármaco para via oral, a adesão ao tratamento será capaz de aumentar (36).

Tal como o liraglutido, o semaglutido apresenta como efeitos adversos mais frequentes náuseas, vômitos, diarreia e obstipação. Também foi detetado um aumento da frequência cardíaca, não grave, mas não foi detetada pancreatite aguda. A fome e sua duração, e o tamanho das porções de refeições, assim como o desejo por alimentos em gordura diminuiram, o que são efeitos importantes e desejáveis para a terapêutica da obesidade (30,38).

A tirzepatida é composta por 39 aminoácidos e tem uma cadeia de acil diácido no carbono 20, o que permite estabelecer uma ligação com albumina, facilitando o seu potencial de interação com os recetores de GPL-1/GIP ((25,26). O fármaco tem maior afinidade com o recetor GIP, do que com o GIP, mas a sua afinidade com recetor GLP-1 é cinco vezes menor do que GLP-1 endógeno (25). A sua administração é por via subcutânea e tem um período de semi-vida de 5 dias, por esse motivo só é administrada uma vez por semana (25). Foi recentemente aprovada, em julho 2022, para o tratamento da diabetes, com as suas doses a variarem de 2,5 mg a 15 mg (39).

Num estudo de fase III, durante 40-56 semanas, a tirzepatida demonstrou capacidade de redução do peso corporal, nos pacientes obesos e com diabetes do tipo 2. Com a dose de 15 mg, 57% dos pacientes tiveram mais de 10% de peso corporal reduzido e 27% dos pacientes tiveram mais de 15% de peso corporal perdido (9).

*Jastrebf et al.* descreveram um estudo de fase III, duplamente cego, com uma duração de 72 semanas, em pacientes diabéticos e obesos ou com excesso de peso e que receberam tirzepatida (5 mg; 10 mg; 15 mg) ou placebo. Os resultados alcançados são positivos para o novo agonista duplo dos recetores GIP/GLP- 1, garantido perdas significativas do peso corporal inicial em comparação ao placebo. Ao fim das semanas de estudo, os pacientes com o tratamento tirzepatida (5 mg; 10 mg; 15 mg) ficaram com menos 15%, 20% e 21%, respetivamente, do peso corporal inicial *versus* menos 3% do peso corporal com o placebo (40).

Em outro estudo, SURPASS 2, avaliaram a eficácia da tirzepatida *versus* semaglutido, para isso, testaram as doses tirzepatida (5 mg; 10 mg; 15 mg) com semaglutido (1 mg), e os resultados foram superiores para as doses tirzepatida e a percentagem de peso perdido foram de 5% a 15%, sendo sempre melhor para os pacientes com tirzepatida (9,41). Tendo em conta os resultados obtidos no estudo descrito anteriormente será possível afirmar que a tirzepatida é mais eficaz no combate à obesidade do que semaglutido, mas serão necessários mais estudos para se afirmar com segurança.

Em relação os efeitos adversos surgidos com a toma deste fármaco, não diferem dos agonistas do recetor GLP-1, ou seja , os mais comuns são efeitos gastrointestinais (náuseas, vômitos e diarreia) (25,40,41), redução do apetite e os menos comuns: pancreatite; colecistite; reação no local de injeção; hipersensibilidade e formação de anticorpos (25).

## 6. Conclusão

A obesidade é uma doença crónica e global que afeta milhares de pessoas de diferentes faixas etárias e classe sociais, originado outras patologias crónicas, como a diabetes e dislipidemia. Como se trata de um problema crescente são necessárias intervenções emergentes, em que as melhores soluções serão a alteração do estilo de vida e da alimentação. No entanto, quando se trata de obesidade mórbida ou IMC elevado associado a outras patologias, para além da solução referida anteriormente poderá ser necessário outras terapias auxiliares, como a cirurgia bariátrica ou tratamentos farmacológicos. A intervenção cirúrgica apenas é recomendada em última instância, devido aos possíveis riscos associados, portanto outra opção será a terapêutica farmacológica.

Os recetores dos agonistas GLP-1 liraglutido e semaglutido são úteis em indivíduos com pré-obesidade e obesidade dada a redução do peso corporal conseguida.

A principal ação destes fármacos na perda de peso está relacionada com o atraso no esvaziamento gástrico, que induz a sensação de saciedade e restringe a quantidade de alimentos ingeridos às refeições. Também se determinou que o controlo de glicemia está associado a uma melhoria da obesidade abdominal.

O semaglutido apresenta resultados promissores em relação aos fármacos existentes para o combate à obesidade, e também melhores resultados de desempenho e adesão dos pacientes à terapêutica em comparação a outro análogos de GLP-1.

O liraglutido é o agonista dos recetores GLP-1 mais estudado, com maior número de publicações, talvez por ter sido o primeiro a ser aprovado para a obesidade. Outros benefícios são também associados a este fármaco, como a melhoria da pressão arterial, a diminuição do colesterol LDL e aumento do colesterol HDL, o que motivou o estudo de outros agonistas de GLP-1, que já estão aprovados para a diabetes, para o tratamento da obesidade.

A tirzepatida é um *twincrétin*, a sua ação para a perda de peso é a mesma que os agonistas de recetor GLP-1, e as suas perspetivas são grandes. O fármaco aprovado para a diabetes, está a ser estudado para o tratamento contra a obesidade, uma vez que os resultados obtidos em pacientes obesos ou com excesso de peso associada a outras



patologias foram superiores a outros agonistas do recetor GLP-1 estudados e aprovados pelas agências do medicamento mundiais.

Curiosamente a sua eficácia verifica-se tanto para obesos com diabetes quanto obesos sem diabetes, por outro lado o semaglutido mostra-se mais eficaz em obesos sem diabetes.

Concluindo, são necessários mais estudos de longo prazo e com maior número de participantes para determinar com mais exatidão a eficácia destes fármacos.

## **7. Agradecimentos**

À minha Irmã, por afastar os receios, pelo apoio e encorajamentos longo do percurso.

Aos meus Avós, pela preocupação, pelo orgulho e pelo amor.

À minha psicóloga que em apoio e me ajudou a continuar em frente, quando eu acreditava em não ser capaz. A toda a família e amigos pelo grande apoio e pela força nos momentos mais difíceis.

## 8. Bibliografia

1. Saudaveis PNP da A. Obesidade • PNPAS [Internet]. 2022 [cited 2022 May 5]. p. 1–1. Available from: <https://alimentacaosaudavel.dgs.pt/saude-e-doenca-obesidade/>
2. Ladenheim EE. Liraglutide and obesity: A review of the data so far. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:1867–75.
3. Saunders KH, Shukla AP, Igel LI, Kumar RB, Aronne LJ. Pharmacotherapy for Obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2016;45(3):521–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2016.04.005>
4. Burcelin R, Gourdy P. Harnessing glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the pharmacological treatment of overweight and obesity. *Obes Rev.* 2017;18(1):86–98.
5. Tomlinson B, Hu M, Zhang Y, Chan P, Liu ZM. Investigational glucagon-like peptide-1 agonists for the treatment of obesity. *Expert Opin Investig Drugs.* 2016;25(10):1167–79.
6. Gadde KM, Pritham Raj Y. Pharmacotherapy of Obesity: Clinical Trials to Clinical Practice. *Curr Diab Rep.* 2017;17(5).
7. Lin CH, Shao L, Zhang YM, Tu YJ, Zhang Y, Tomlinson B, et al. An evaluation of liraglutide including its efficacy and safety for the treatment of obesity. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(3):275–85.
8. Saunders KH, Umashanker D, Igel LI, Kumar RB, Aronne LJ. Obesity Pharmacotherapy. *Med Clin North Am* [Internet]. 2018;102(1):135–48. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.08.010>
9. Tan Q, Akindehin SE, Orsso CE, Waldner RC, DiMarchi RD, Müller TD, et al. Recent Advances in Incretin-Based Pharmacotherapies for the Treatment of Obesity and Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13(March):1–16.
10. Phillips A, Clements JN. Clinical review of subcutaneous semaglutide for obesity. *J Clin Pharm Ther.* 2022;47(2):184–93.
11. Knudsen LB, Secher A, Hecksher-Sørensen J, Pyke C. Long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonists have direct access to and effects on pro-opiomelanocortin/cocaine- and amphetamine-stimulated transcript neurons in the mouse hypothalamus. *J Diabetes Investig.* 2016;7(April):56–63.
12. Christou GA, Katsiki N, Blundell J, Fruhbeck G, Kiortsis DN. Semaglutide as a promising antiobesity drug. *Obes Rev.* 2019;20(6):805–15.
13. Brown E, Cuthbertson DJ, Wilding JP. Newer GLP-1 receptor agonists and obesity-diabetes. *Peptides.* 2018;100:61–7.
14. Vieira JA, Antunes J, Rocha DA. THE LIRAGLUTIDE USE IN THE TREATMENT OF TYPE TWO DIABETES AND OBESITY : LITERATURE

- REVIEW. *Brazilian J Surg Clin Res.* 2015;12:45–9.
15. Carvalho D, Nunes JS, Raposo JF, Medina JL, Jácome De Castro J, Carrilho F. Agonistas dos Receptores do GLP-1 no Tratamento da Diabetes Tipo 2 GLP-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes Treatment. *Rev Port Diabetes.* 2016;11(4):154–66.
  16. Krieger JP. Intestinal glucagon-like peptide-1 effects on food intake: Physiological relevance and emerging mechanisms. *Peptides [Internet].* 2020;131(June):170342. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2020.170342>
  17. Agency EM. Eperzan albiglutido [Internet]. 2007. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/eperzan-epar-summary-public\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/eperzan-epar-summary-public_pt.pdf)
  18. Infarmed. Relatório de Avaliação do Pedido de Participação de Medicamento para Uso Humano: Dapagliflozina [Internet]. Vol. 4. 2014. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1437513/Dulaglutido+-+Trulicity/882580fd-c6d9-4f15-8ab4-3c0c4c4d361d>
  19. Tulane U. GLP-1 Analogs. TUSOM | Pharmwiki Perm. 2021;1–7.
  20. Sun F, Chai S, Li L, Yu K, Yang Z, Wu S, 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. *J Diabetes Res.* 2015;2015.
  21. Kanoski SE, Hayes MR, Skibicka KP. GLP-1 and weight loss: Unraveling the diverse neural circuitry. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 2016;310(10):R885–95.
  22. Geloneze B, de Lima-Júnior JC, Velloso LA. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1RAs) in the Brain–Adipocyte Axis. *Drugs.* 2017;77(5):493–503.
  23. Ryan D, Acosta A. GLP-1 receptor agonists: Nonglycemic clinical effects in weight loss and beyond. *Obesity.* 2015;23(6):1119–29.
  24. Bagger JI. Physiological and pathophysiological aspects of incretin hormones and glucagon. *Dan Med J.* 2017;64(1):1–15.
  25. Min T, Bain SC. The Role of Tirzepatide, Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist, in the Management of Type 2 Diabetes: The SURPASS Clinical Trials. *Diabetes Ther [Internet].* 2020;12(1):143–57. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00981-0>
  26. Willard FS, Douros JD, Gabe MBN, Showalter AD, Wainscott DB, Suter TM, et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. *JCI Insight.* 2020;5(17):1–16.
  27. Oliveira, L.H.; Almeida P. OBESIDADE : ASPECTOS GERAIS DOS FATORES , TRATAMENTO E. *Rev Polidisciplinar Eletronica.* 2012;04(2011):34–44.
  28. Potts JE, Gray LJ, Brady EM, Khunti K, Davies MJ, Bodicoat DH. The effect of

- glucagon-like peptide 1 receptor agonists on weight loss in type 2 diabetes: A systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(6):1–14.
29. Sun F, Wu S, Guo S, Yu K, Yang Z, Li L, et al. Effect of GLP-1 receptor agonists on waist circumference among type 2 diabetes patients: a systematic review and network meta-analysis. *Endocrine*. 2015;48(3):794–803.
  30. Pilitsi E, Farr OM, Polyzos SA, Perakakis N, Nolen-Doerr E, Papathanasiou AE, et al. Pharmacotherapy of obesity: Available medications and drugs under investigation. *Metabolism [Internet]*. 2019;92:170–92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.010>
  31. Nuffer W, Trujillo JM, Megyeri J. A Comparison of New Pharmacological Agents for the Treatment of Obesity. *Ann Pharmacother*. 2016;50(5):376–88.
  32. Kishore M, Gadde KDA. The limits and challenges of antiobesity pharmacotherapy. *Physiol Behav*. 2018;176(5):139–48.
  33. Rohan Khera, Mohammad Hassan Murad, MPH, Apoorva K. Chandar, Parambir S. Dulai, Zhen Wang, Larry J. Prokop, Rohit Loomba, Michael Camilleri and SS. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *Physiol Behav [Internet]*. 2017;176(10):139–48. Available from: <file:///C:/Users/Carla%0ACarolina/Desktop/Artigos%0Apara%0Aa%0Aacrescentar%0AAna%0Aa%0Aqualifica%C3%A7%C3%A3o/The%0Aimpact%0Aof%0Aa%0Abirth%0Aweight%0Aon%0Aa%0Acardiovascular%0Adisease%0Arisk%0Ain>
  34. Fujioka K. Current and emerging medications for overweight or obesity in people with comorbidities. *Diabetes, Obes Metab*. 2015;17(11):1021–32.
  35. Chen Y. Regulation of food intake and the development of anti-obesity drugs. *Drug Discov Ther*. 2016;10(2):62–73.
  36. Christensen RM, Juhl CR, Torekov SS. Benefit-Risk Assessment of Obesity Drugs: Focus on Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. *Drug Saf [Internet]*. 2019;42(8):957–71. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00812-7>
  37. Coulter AA, Rebello CJ, Greenway FL. Centrally Acting Agents for Obesity: Past, Present, and Future. Vol. 78, *Drugs*. 2018. 1113–1132 p.
  38. Butz AM, Nicole Jung-Eun Kim, Victoria Breckwich Vásquez, Elizabeth Torrese, R. M., Bud Nicola and CK. Anorectic state of obesity medications in the United States. Are leaner times ahead? *Physiol Behav*. 2017;176(3):139–48.
  39. Eli Lilly and Company. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 28]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/215866s0001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215866s0001bl.pdf)
  40. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med [Internet]*. 2022 Jul 21 [cited 2022 Jul 28]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2206038>
  41. Jung HN, Jung CH. The Upcoming Weekly Tides (Semaglutide vs. Tirzepatide)

against Obesity: STEP or SURPASS? *J Obes Metab Syndr.* 2022;31(1):28–36.