

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

**FISIOLOGIA DOS HORMÔNIOS INCRETÍNICOS E SUA APLICAÇÃO
TERAPÊUTICA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE**

José Henrique Pereira Santos Tavares

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientador(a):

Prof.(a). Dr(a) Carla Roberta de Oliveira
Carvalho

São Paulo

2022

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas	3
RESUMO	5
ABSTRACT.....	6
INTRODUÇÃO.....	7
OBJETIVOS.....	10
METODOLOGIA.....	10
RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	11
CONCLUSÃO.....	35
REFERÊNCIAS.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ABESO	Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica
AMH	Hormônio Anti-Mülleriano
cAMP	Monofosfato de adenosina cíclico
cAMP-GEFFII	Fator de troca de nucleotídeo de guanina regulado por cAMP II
CCL2	Ligante de Quimiocina 2
CCL8	Ligante de Quimiocina 8
CVO	Órgão Circunventricular
DCV	Doença Cardiovascular
DHGNA	Doença Gordurosa Hepática Não Alcoólica
DIO	Obesidade Induzida por Dieta
DMT2	Diabetes Mellitus Tipo 2
DOU	Diário Oficial da União
DPP-4	Dipeptidil Peptidase-4
DXA	Densitometria de Raios-X de Dupla Energia
EA	Efeitos Adversos
FDA	Food and Drug Administration
FGF-21	Fator de Crescimento de Fibroblastos 21
GcgR	Receptor de Glucagon
GIP	<i>Glucose-dependent insulinotropic polypeptide</i> ou Polipeptídeo Insulinotrópico Dependente de Glicose
GIPR	Receptor do GIP
GLP-1	<i>Glucagon Like Peptide 1</i> ou Peptídeo Semelhante ao Glucagon 1
GLP-1R	Receptor de GLP-1
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HFD	Dieta Hiperlipídica
HOMA-IR	Resistência à Insulina Usando Modelo Homeostático
IC	Intervalo de Confiança

IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LTP	Potenciação de Longa Duração
MD	Diferença média
MTT	Teste de Tolerância à Refeição Mista
NAFLD	Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
NO	Óxido Nítrico
OGTT	Teste de Tolerância Oral à Glicose
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pancreatite Aguda
PC	Pancreatite Crônica
PCOS	Polycistic Ovary Syndrome
PCR	Reação em Cadeia de Polimerase
PTH	Paratormônio
PYE	Pacientes-ano de Exposição
RCT	Ensaio Clínico Randomizado
SDRA	Síndrome Respiratória Aguda
SHBG	Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais
SLGT-1	Proteína de transporte sódio-glicose
SMI	Índice de Músculo Esquelético
SNC	Sistema Nervoso Central
SOP	Síndrome dos Ovários Policísticos
STEP	The Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity
TAG	Triglicerídeos Dietéticos
TEAE	Eventos Adversos Emergentes do Tratamento
TGI	Trato Gastrointestinal
WAT	Tecido Adiposo Branco

RESUMO

TAVARES, J. H. P. S. T. **Fisiologia dos hormônios incretínicos e sua aplicação terapêutica no tratamento da obesidade**. 2022. no. 43. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

Palavras-chave: Incretinas, Obesidade, Análogos de GLP-1.

INTRODUÇÃO: Os hormônios enteroendócrinos GLP-1 (*Glucagon Like Peptide 1*) e GIP (*Glucose-dependent insulinotropic polypeptide*), definidos como incretinas, demonstraram inicialmente em modelos animais possuir um papel fisiológico fundamental em decorrência da sua capacidade de estimular a secreção de insulina de maneira dependente da glicemia em níveis fisiológicos. Embora já exista uma base científica consolidada sobre os efeitos das incretinas, diversos estudos ainda estão em curso para entender seus efeitos fisiológicos em outros tecidos/sistemas, e avaliar continuamente seu papel terapêutico no tratamento de doenças como o diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) e a obesidade, sendo que atualmente já existem fármacos análogos do GLP-1 aprovados por agências regulatórias e com evidências experimentais que suportam sua aplicação no tratamento das doenças citadas acima, como no caso da Liraglutida. **OBJETIVO:** Desta forma, considerando que a obesidade é uma questão de impacto na saúde pública prevalente, o presente estudo busca apresentar uma revisão narrativa da fisiologia das incretinas e a fundamentação técnico-científica para descrever os mecanismos pelos quais o uso da terapia incretínica tem aplicação terapêutica substanciada para o tratamento da obesidade, avaliando sua eficácia e segurança, e discutindo as principais tendências ou perspectivas futuras do uso da terapia incretínica no tratamento da obesidade. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foi realizada uma revisão narrativa da literatura clássica e de artigos científicos acessados através de plataformas, tais como SciELO, Google Acadêmico, ClinicalTrials e PubMed. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A literatura indica que os análogos de GLP-1, sendo a Liraglutida o único aprovado no Brasil, demonstram eficácia e segurança em diversos estudos clínicos com adultos e adolescentes obesos na redução e controle de peso. Outro análogo do GLP-1, a Semaglutida, mostrou efeitos superiores à Liraglutida na redução e controle de peso. O potencial terapêutico e o mecanismo de ação das incretinas vem sendo explorado em estudos realizados em modelos pré-clínicos e clínicos, indicando que as incretinas podem ter aplicações em doenças associadas à obesidade e DMT2, como SOP (Síndrome dos Ovários Policísticos), infertilidade e DHGNA (Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica). **CONCLUSÃO:** A eficácia e segurança clínicas do uso de análogos de GLP-1 está bem fundamentada e suportada pela literatura clínica. Tratando-se das perspectivas futuras e novas aplicações terapêuticas, muitos dados ainda são preliminares, sendo realizados apenas em modelos pré-clínicos, e necessitam de estudos controlados e bem desenhados para explorar e desenvolver ainda mais as aplicações terapêuticas das incretinas na busca por terapias multifuncionais e direcionadas.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The enteroendocrine hormones GLP-1 (Glucagon Like Peptide 1) and GIP (Glucose-dependent insulinotropic polypeptide), defined as incretins, initially demonstrated in animal models to have a fundamental physiological role due to their ability to stimulate insulin secretion from glucose-dependent manner at physiological levels. Although there is already a consolidated scientific basis on the effects of incretins, several studies are still ongoing to understand their physiological effects on other tissues/systems, and to continuously evaluate their therapeutic role in the treatment of diseases such as type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity, and currently there are already GLP-1 analogue drugs approved by regulatory agencies and with experimental evidence that support their application in the treatment of the diseases mentioned above, as in the case of Liraglutide. **OBJECTIVE:** With that, considering that obesity is a prevalent public health impact issue, the present study seeks to present a narrative review of incretin physiology and the technical-scientific basis to describe the mechanisms by which the use of incretin therapy has application substantiated for the treatment of obesity, evaluating its efficacy and safety and discussing the main trends or future perspectives of the use of incretin therapy in the treatment of obesity. **MATERIALS AND METHODS:** A narrative review of classic literature and scientific articles accessed through platforms such as SciELO, Google Scholar, ClinicalTrials and PubMed was performed. **RESULTS AND DISCUSSION:** The literature indicates that GLP-1 analogues, being Liraglutide the only one approved in Brazil, demonstrate efficacy and safety in several clinical studies with obese adults and adolescents in weight reduction and control. Another GLP-1 analogue, Semaglutide, has shown superior effects to Liraglutide in weight reduction and weight control. The therapeutic potential and mechanism of action of incretins have been explored in studies carried out in preclinical and clinical models, indicating that incretins may have applications in diseases associated with obesity and T2DM, such as PCOS (Polycystic Ovary Syndrome), infertility and NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease). **CONCLUSION:** The clinical efficacy and safety of the use of GLP-1 analogues is well supported by the clinical literature. Regarding future perspectives and new therapeutic applications, many data are still preliminary, being performed only in pre-clinical models, and need controlled and well-designed studies to explore and further develop the therapeutic applications of incretins in the search for multifunctional and directed therapies.

1. INTRODUÇÃO

O estudo sobre as incretinas passou por um grande crescimento nos últimos 50 anos, culminando no uso da terapia incretínica para tratar a obesidade e o diabetes tipo 2 (DMT2), dois grandes problemas globais de saúde pública. O conceito de efeito incretínico refere-se à diferença matemática da insulinemia diante de estímulo com glicose via oral ou via endovenosa. Assim, em 1932, definiu-se que um fator endógeno liberado pelo intestino seria denominado incretina, pois seria capaz de diminuir a glicemia em resposta a uma refeição (REHFELD, 2018).

Pouco mais que 4 décadas depois, em 1979, foram determinados os critérios necessários para classificar uma substância endógena como incretina: (1) ser um fator gastrointestinal, (2) ser liberado por nutrientes e (3) ser capaz de estimular a secreção de insulina de maneira dependente da glicemia em níveis fisiológicos. Até o momento, o GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide* ou polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose) e o GLP-1 (*glucagon like peptide-1* ou peptídeo semelhante ao glucagon) são os únicos hormônios enteroendócrinos a satisfazer estes critérios (CHIA e EGAN, 2020). A glicose é um dos nutrientes que estimulam a secreção de GIP e GLP-1, entretanto, outros nutrientes, incluindo os triglicerídeos e alguns aminoácidos também são responsáveis por aumentar a concentração circulante dessas incretinas (MICHAŁOWSKA; MILLER-KASPRZAK; BOGDAŃSKI, 2021).

O GLP-1 é um peptídeo de 30 aminoácidos secretado pelas células L epiteliais intestinais como resposta à presença de nutrientes no lúmen do intestino delgado (CHIA e EGAN, 2020). Sua ação está relacionada ao metabolismo da glicose. Ele reduz a secreção de glucagon pelas células alfa pancreáticas e, consequentemente, a gliconeogênese hepática, além de estimular a excreção de insulina pelas células beta, contribuindo no controle da glicemia. Concomitantemente, retarda o esvaziamento gástrico e diminui o apetite (COSTA et al., 2021).

O GIP é um peptídeo de 42 aminoácidos, inicialmente conhecido como peptídeo gástrico inibitório, por conta de sua propriedade em inibir a secreção de ácido e pepsina em cachorros (BROWN; MUTT; PEDERSON, 1970). Posteriormente, o GIP mostrou ser um potencializador da secreção de insulina glicose dependente em humanos e roedores. Assim, o nome alternativo deste hormônio foi definido como “polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose” (AHRÉN; YAMADA; SEINO, 2020). O GIP é produzido por células K enteroendócrinas no duodeno e jejuno. O

gene da expressão do GIP já foi detectado em glândulas salivares de mamíferos, olhos e cérebro (CHIA e EGAN, 2020).

Em relação aos efeitos fisiológicos do GIP, os estudos têm mostrado resultados divergentes e ainda não existe uma clareza sobre seu potencial terapêutico. Pesquisas recentes têm destacado o papel relevante no eixo GIP/GIPR (Receptor de GIP) e demonstraram o efeito do GIP em aumentar a lipogênese induzida por insulina, inibir a ação lipolítica do glucagon e estimular a atividade da lipase de lipoproteína (LPL). Foi demonstrada uma sinalização defectiva do eixo GIP/GIPR no tecido adiposo derivado de pacientes com obesidade, caracterizada pela diminuição da expressão de GIPR no depósito adiposo subcutâneo. Em relação ao efeito do GIP no metabolismo da glicose, já foram descritos efeitos miméticos e sensibilizadores da insulina, dependendo das condições experimentais (CEPERUELO-MALLAFRÉ, 2014).

Enquanto os análogos de GLP-1 são utilizados no tratamento da obesidade e diabetes tipo 2, o GIP não induz efeito de saciedade como o GLP-1 e o efeito insulinotrópico em pacientes com DMT2 é fraco (GASBJERG et al., 2018). Resultados de estudos feitos em sua maioria com modelos animais apontam que o antagonismo do GIPR, ou a redução dos níveis de GIP circulante, possui efeito benéfico no tratamento da obesidade (CEPERUELO-MALLAFRÉ, 2014). Porém, peptídeos quiméricos, combinando elementos de ambos os peptídeos (GIP e GLP-1) e capazes de ativar ambos os receptores, demonstraram recentemente terem efeitos consideráveis na perda de peso e diminuição da glicose em indivíduos obesos com DMT2. Ao mesmo tempo, antagonistas do receptor de GIP mostraram reduzir o ganho de peso em experimentos animais, incluindo primatas (HOLST e ROSENKILDE, 2020).

Por conta de seu efeito incretínico, as terapias baseadas em GLP-1 estão cada vez mais sendo utilizadas no tratamento de DMT2. GLP-1 e GIP são imediatamente (dentro de minutos) inativados pela enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). Portanto, inibidores de DPP-4 administrados oralmente foram desenvolvidos e a terapia incretínica é vastamente utilizada no tratamento da diabetes com potencial eficácia, segurança e simplicidade (HIRA; PINYO; HARA, 2020).

Tratando-se da obesidade, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a extensão e a gravidade da crise da obesidade são comparadas apenas à negligência e ao estigma enfrentados pelas pessoas com obesidade. No mundo,

sobre peso e obesidade afetam mais de 2 bilhões de adultos, e a prevalência quase triplicou em 40 anos. Em 2016, mais de 1,9 bilhão de adultos, com 18 anos ou mais, estavam acima do peso. Desses, mais de 650 milhões tinham obesidade. A preocupação com os riscos à saúde associados ao aumento da obesidade tornou-se quase universal; os estados membros da OMS introduziram uma meta voluntária para interromper o aumento da obesidade até 2025 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Dentre as limitadas opções farmacológicas para o tratamento da obesidade, estão os análogos de GLP-1, sendo os mais conhecidos a liraglutida, a albiglutida, a dulaglutida, a exenatida e a lixisenatida, fármacos que possuem meia vida maior que a do hormônio endógeno. A Liraglutida, é comumente prescrita para o tratamento do DMT2 e para o controle de peso quando utilizada em dose única diária de 3,0 mg. Este fármaco trata-se de 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, tendo seu uso indicado em associação a uma dieta hipocalórica e aumento do exercício físico para controle crônico de peso em adultos de acordo com o Índice de Massa Corporal (SAXENDA® LIRAGLUTIDA, 2019).

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 lipídios. Embora disponível e aprovado para o tratamento do DMT2, ainda não foi aprovado para o tratamento da obesidade no Brasil (PAULO et al., 2021). Além disso, o mecanismo de ação dos agonistas de GLP-1 está sendo discutido por conta de um possível efeito protetor capaz de evitar um curso clínico mais sério entre os pacientes com DMT2 infectados com SARS-CoV-2 (MONDA et al., 2020).

Desta forma, considerando que a obesidade é uma questão de impacto na saúde pública prevalente, sendo amplamente discutida no contexto atual por ser uma comorbidade para uma série de doenças crônicas ou infecciosas, como a COVID-19, o presente trabalho busca apresentar uma revisão narrativa da fisiologia das incretinas e a fundamentação para sua aplicação no tratamento da obesidade, além de discutir as perspectivas futuras do uso das terapias incretínicas como opção farmacológica no tratamento da obesidade.

2. OBJETIVO(S)

Descrever a base técnico-científica dos efeitos fisiológicos das incretinas e apresentar sua aplicação clínica no tratamento da obesidade, com foco nas terapias incretínicas a base de análogos de GLP-1, além de trazer uma descrição das perspectivas futuras dessas terapias no tratamento da obesidade.

3. METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma revisão narrativa de literatura científica publicada em plataformas para pesquisa de publicações científicas da área da saúde. Seguem os principais fatores que foram considerados para delimitar a escolha dos materiais a serem utilizados na elaboração do presente trabalho:

(01) Foram consultadas plataformas de pesquisa tais como SciELO, Google Acadêmico, ClinicalTrials e PubMed;

(02) A busca foi realizada utilizando palavras-chave como “incretins”, “GLP-1 analogues”, “obesity”, “liraglutide”, “lipidomic”, “lipophagy”, termos técnicos diretamente ligados ao tema proposto;

(03) Foram priorizados os trabalhos publicados nos últimos 3 anos, para contemplar as discussões mais recentes sobre o assunto e quais são as tendências e perspectivas da área;

(04) Os materiais e publicações considerados para elaboração do projeto são estudos clínicos, meta-análises, revisões bibliográficas, revisões sistemáticas, guias governamentais publicados e guias de práticas clínicas e tratamento desenvolvidos por organizações independentes;

(05) Foram considerados apenas materiais em língua portuguesa ou inglesa;

(06) Não foram consideradas publicações de periódicos não revisados por pares, dados em pôsteres ou resumos, declarações de opinião publicadas ou comentários editoriais e relatos de caso ou depoimentos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 História das Incretinas

Apesar do nome “incretina” ter aparecido pela primeira vez em 1932, a discussão da ideia do conceito de incretina iniciou-se na segunda metade do século XIX, quando fisiologistas europeus começaram a focar nos mecanismos internos e externos de secreção do pâncreas. Neste período inicial, buscava-se entender o motivo de uma maior quantidade de glicose poder ser ingerida por via oral do que intravenosamente sem ter como efeito a glicosúria (REHFELD, 2018).

No século XX, com a descoberta da secretina, primeiro hormônio, e a fundamentação da endocrinologia, mais cientistas buscaram entender a influência da mucosa duodenal na concentração de glicose plasmática (REHFELD, 2018). Foi em 1932 que La Barre criou o conceito de incretina para descrever fatores humorais desconhecidos que são liberados em resposta a uma refeição e diminuem a glicemia (CHIA e EGAN, 2020). La Barre relatou em 1930 que no processamento *in vitro* de extratos duodenais foram obtidas duas frações interessantes: uma com secretina bruta, que em experimentos sofisticados de circulação cruzada em cães estimulou a secreção do pâncreas exócrino, e outro que reduziu as concentrações de glicose no sangue sem efeito sobre a secreção do pâncreas exócrino. Sugeriu-se também que o efeito de diminuição da glicemia era devido ao estímulo de secreção de insulina (REHFELD, 2018). Entretanto, foi apenas com o desenvolvimento da tecnologia de radioimunoensaio que foi possível demonstrar o fenômeno de que para a mesma quantidade de glicose, a via oral induzia uma maior secreção de insulina (CHIA e EGAN, 2020).

O polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose GIP foi descoberto em 1973 como um polipeptídeo inibidor da secreção de ácido gástrico, com base em estudos em cães com bolsas de Heidenhahn, as quais são bolsas extirpadas da curvatura maior do estômago e, portanto, são inherentemente desnervadas. A administração de GIP aos cães inibiu a secreção ácida das bolsas. De qualquer forma, em estudos humanos, o efeito de quantidades fisiológicas de GIP na secreção de ácido gástrico não puderam ser detectadas sob condições controladas (HOLST, 2016).

Então, o GIP foi estabelecido como um promotor eficaz da secreção de insulina, também em humanos. O foco, portanto, mudou para este aspecto do GIP e,

como consequência, o peptídeo foi renomeado para polipeptídeo insulilnotrópico dependente de glicose e foi claramente demonstrado em cuidadosos estudos de clamp (HOLST, 2016), método para a quantificação da sensibilidade das células beta à glicose (técnica do clamp hiperglicêmico) e da sensibilidade do tecido à insulina (técnica do clamp euglicêmico) (DEFRONZO; TOBIN; ANDRES, 1979), seu potencial para secreção de insulina induzida por glicose. No entanto, os primeiros estudos preliminares com GIP suíno indicaram que o GIP não afetou a secreção de insulina em pessoas com DMT2, reduzindo o entusiasmo por este peptídeo (HOLST, 2016).

O GLP-1, a segunda incretina, foi descoberta mais tarde em 1987 (CHIA e EGAN, 2020). Os estudos com GLP-1 foram promissores e terapias para tratamento de DMT2 e obesidade foram desenvolvidas baseadas em seus efeitos fisiológicos, que serão descritos nos próximos itens.

3.2 Fisiologia das Incretinas

3.2.1 Aspectos Gerais e Mecanismo Clássico

O GLP-1 e o GIP são peptídeos de 42 e 30 aminoácidos, respectivamente, e são secretados por células endócrinas do tipo aberto do epitélio intestinal, as chamadas células K e L. A densidade das células K é muito alta no duodeno e jejunum proximal, enquanto as células L são mais numerosas mais distalmente, e são encontradas em altas densidades no cólon (HOLST, 2019).

Apesar disso, a secreção dos dois hormônios geralmente aparece ao mesmo tempo, e experimentos em ratos mostraram que a metade superior do intestino delgado pode produzir GLP-1 com a mesma cinética e em quantidades semelhantes às do intestino delgado distal. Os dois tipos de células são do tipo aberto, o que significa que um processo apical das células equipadas com microvilosidades atinge o lúmen intestinal (HOLST, 2019).

Acredita-se que as membranas luminais são equipadas com cotransportadores SGLT-1, o que permite a entrada de glicose nas células. Acredita-se que a entrada simultânea de íons de sódio causa uma despolarização do potencial de membrana levando à abertura de canais de cálcio e exocitose de grânulos com hormônio pela membrana basolateral. Assim, a inibição desses canais de cálcio dependentes de voltagem com nifedipina bloqueia o efeito da glicose luminal. Desta forma, a secreção

está acoplada à absorção, o que explica a relação entre os perfis de absorção de glicose e liberação hormonal (HOLST, 2019).

O GLP-1 e o GIP exercem seu efeito ligando-se aos seus receptores específicos, GIPR e GLP-1R, os quais pertencem à família de receptores ligados à proteína G (MICHAŁOWSKA; MILLER-KASPRZAK; BOGDAŃSKI, 2021) e são altamente expressos em células beta (HOLST, 2019). A estimulação de GIPR e GLP-1R ativa a adenilato ciclase e resulta no aumento cAMP, levando à ativação da PKA e cAMP-GEFII. Essas duas proteínas regulam a liberação de insulina pela formação de ATP, fechamento de canais de potássio sensíveis ao ATP, despolarização da célula beta, abertura de canais de cálcio voltagem dependentes, com influxo de íons e elevação da concentração intracelular de cálcio, o que resulta na exocitose de grânulos de insulina (MICHAŁOWSKA; MILLER-KASPRZAK; BOGDAŃSKI, 2021).

Além da ação insulinotrópica, os hormônios incretínicos também afetam a liberação de glucagon, em que o GLP-1 inibe a secreção de glucagon (especialmente em concentrações altas de glicose), enquanto o GIP estimula a liberação de glucagon. O efeito glucanostático do GLP-1 leva a uma redução da produção hepática de glicose (MICHAŁOWSKA; MILLER-KASPRZAK; BOGDAŃSKI, 2021).

Além disso, ambos os hormônios parecem ativar a transcrição de genes requeridos para a produção de insulina, exercer ações tróficas em células beta jovens e inibir a apoptose de células beta induzida por citocinas e ácidos graxos (HOLST, 2019). GIP e GLP-1 são inativados pela DPP-4 e excretados pelo rim (MICHAŁOWSKA; MILLER-KASPRZAK; BOGDAŃSKI, 2021). A observação de que GLP-1 e GIP são rapidamente degradados por DPP-4 promoveu o desenvolvimento de inibidores de DPP-4, os quais são utilizados no tratamento de DMT2 (KAZAKOS, 2011).

O GLP-1 é um hormônio gastrointestinal liberado em resposta à ingestão de alimentos e aumenta a secreção de insulina das células beta pancreáticas. Em vários estudos com humanos, a resposta de secreção de GLP-1 à glicose oral ou a uma refeição são diminuídas em indivíduos com obesidade, intolerância à glicose ou diabetes, quando comparado com indivíduos saudáveis (HIRA; PINYO; HARA, 2020).

A secreção do GLP-1 é induzida por nutrientes luminais imediatamente (dentro 15 a 30 minutos em humanos e roedores) depois da ingestão de uma refeição. O GLP-1 estimula a secreção de insulina das células beta pancreáticas, fazendo com que a glicose seja absorvida através do epitélio intestinal para ser captada pelos

tecidos periféricos por meio da ação da insulina. O efeito estimulatório do GLP-1 é também chamado de efeito incretínico, o qual é dependente da concentração de glicose no plasma. Além disso, os hormônios incretínicos possuem um papel indispensável na homeostase da glicose pós-prandial (HIRA; PINYO; HARA, 2020).

Os ácidos graxos, peptídeos e aminoácidos também são potentes estimuladores da secreção de GLP-1. Transportadores de glicose sódio dependentes 1 e o metabolismo intracelular de glicose são responsáveis pela secreção de GLP-1 induzida por glicose. Em adição aos nutrientes, vários fatores endógenos (hormônios, citocinas, ácidos biliares e endocanabinóides) já foram relatados por estimular a secreção de GLP-1 através de receptores específicos (HIRA; PINYO; HARA, 2020).

Em adição ao efeito incretínico, o GLP-1 possui múltiplos efeitos fisiológicos, incluindo efeitos proliferativos em células beta pancreáticas, indução da saciedade, supressão do esvaziamento gástrico, cardioproteção e neuroproteção (HIRA; PINYO; HARA, 2020). O GLP-1 e o GIP são fatores de crescimento, por isso o efeito cardioprotetor e neuroprotetor de seus miméticos tem sido estudado.

3.2.2 Regulação do Apetite e Saciedade

Com relação à regulação do apetite e da saciedade, tanto a infusão intracerebroventricular quanto a periférica de agonistas de GLP-1R também inibem a ingestão de alimentos. Exames adicionais usando antagonista de GLP-1 e GLP-1R confirmam as ações inibitórias do GLP-1 endógeno na ingestão alimentar. O GLP-1R é expresso no núcleo arqueado e em outras regiões hipotalâmicas envolvidas na regulação da ingestão alimentar, e a destruição do núcleo arqueado remove o efeito inibitório do GLP-1 na ingestão alimentar. Essas linhas de evidência indicam que o GLP-1 controla a ingestão alimentar e a saciedade em humanos (SEINO; FUKUSHIMA; YABE, 2010).

O esvaziamento gástrico é ajustado por metabolismo (glicemia), neuronal (vago) e sinalização hormonal (grelina, GLP-1), atuando principalmente para retardar o processo de esvaziamento após a ingestão de alimentos (HELLSTRÖM; GRYBÄCK; JACOBSSON, 2006). Estudos sugerem que o GLP-1 regula a atividade motora na região antro piloro duodenal. Entre humanos saudáveis, a administração pós-prandial de GLP-1 inibiu o número e a amplitude das contrações antrais e duodenais, aumentou o tônus pilórico e estimulou ondas de pressão pilóricas isoladas. Contrações antrais-duodenais demonstraram estar associadas com a taxa

de esvaziamento gástrico, enquanto o tom pilórico e a pressão fásica proporcionam um mecanismo para diminuir o fluxo gástrico. Acredita-se que ambos os efeitos sejam mediados via estimulação de nervos aferentes vagais (WERNER, 2014).

3.2.3 Efeitos Cardiovasculares

Numerosos estudos pré-clínicos em roedores investigaram os mecanismos cardiovasculares da estimulação do GLP-1R. As respostas observadas incluem ativação do sistema nervoso simpático, redução da absorção de triglicerídeos, aumento da natriurese, vasorelaxamento, aumento da produção de NO, aumento da captação de glicose cardíaca e aumento da contratilidade cardíaca (OKERSON; CHILTON, 2012). A ativação da sinalização GLP-1R melhora rapidamente a função ventricular no contexto de isquemia transitória em estudos pré-clínicos e clínicos e reduz a extensão do infarto em modelos experimentais de isquemia secundária. A administração a curto prazo de agonistas de GLP-1R por algumas horas também reduz a extensão da lesão de reperfusão no miocárdio de pacientes com infarto do miocárdio com supra desnivelamento do segmento ST (BAGGIO, 2018).

3.2.4 Efeito Neuroprotetor

O GLP-1 e seus análogos têm demonstrado efeito neuroprotetor em diversos modelos de neurodegeneração, como a Doença de Alzheimer e Parkinson, por meio da ativação de vias de sinalização anti-apoptóticas (KAZAKOS, 2011). O agonista de GLP-1, exendina-4, mostrou ter efeito neuroprotetivo em modelos de animais com Doença de Parkinson. Considerando que o GIP também demonstrou em alguns estudos efeitos neuroprotetivos, um estudo realizado com um agonista duplo dos receptores de GLP-1 e GIP em modelo animal com Doença de Parkinson trouxe resultados que evidenciaram uma redução das deficiências motoras e inflamação crônica, além de reverter a diminuição do número de sinapses na substância nigra e estriado (CAO et al., 2016).

Os miméticos de incretina têm mostrado consistentemente em doses clinicamente traduzíveis eficácia em medidas de resultados neurodegenerativos, neuro inflamatórios e comportamentais em modelos pré-clínicos. Estas evidências

são reforçadas por estudos e fornecem ainda mais suporte para a seleção de um mimético de incretina para avaliar esta estratégia de tratamento em humanos (BADER et al., 2020).

3.2.5 Efeito no Tecido Adiposo

Embora se esperasse que as ações insulinotrópicas do GIP melhorassem o controle glicêmico, estudos realizados desde a sua descoberta indicam que um papel igualmente importante do GIP pode ser para promover o armazenamento de lipídios na dieta. Ao contrário do GLP-1R, o GIPR é expresso em WAT (tecido adiposo branco), e o agonismo GIPR é hipotetizado para aumentar a capacidade dos adipócitos de eliminar triglicerídeos dietéticos (TAG). O GIP também pode melhorar o armazenamento de energia, facilitando a expansão do WAT. Isso pode ocorrer por hipertrofia de adipócitos existentes e/ou por diferenciação de pré-adipócitos, nomeada como adipogênese *de novo*, em que o aumento do número de adipócitos é a principal maneira pela qual a expansão saudável ocorre. Expandir o WAT para armazenar calorias reduz “transbordamento” de lipídios e acúmulo de gordura ectópica em tecidos como fígado, músculo esquelético, coração e pâncreas (SAMMS; COGHLAN; SLOOP, 2020).

3.2.6 Controle do Metabolismo Ósseo

Os receptores de GIP também estão presentes em células ósseas, incluindo osteoblastos, osteócitos e osteoclastos, sugerindo um efeito direto do GIP nessas células. *In vitro*, o GIP aumenta o cAMP e níveis intracelulares de Ca^{2+} nos osteoblastos, levando a um aumento expressão de colágeno tipo I e fosfatase alcalina, índices de formação óssea. Além disso, foi relatado que a estimulação de osteoclastos por GIP reduz a reabsorção óssea induzida por PTH (Paratôrmio). Isso sugere que um “eixo entero-ósseo” pode existir, em que os hormônios relacionados a nutrientes, como o GIP, modulam a renovação óssea volume para coordenar a utilização ideal de nutrientes pelo osso (HOLST et al., 2016).

Para determinar se o GIP também desempenha um papel no efeito anti-reabsorção da ingestão de nutrientes, os osteoclastos de tecido ósseo foram analisados quanto à presença de receptores GIP por PCR, análises imuno-histoquímicas e imunocitoquímicas, e osteoclastos maduros recentemente isolados e células semelhantes a osteoclastos cultivadas *in vitro*. A função dos osteoclastos foi

avaliada pelo ensaio de reabsorção de ossos longos fetais e pelo uso do ensaio de disco osteológico. Os resultados evidenciaram que proteínas do GIPR estão presentes nos osteoclastos. Além disso, com o uso de um sistema de cultura de órgãos *in vitro* e osteoclastos maduros foi possível demonstrar que o GIP inibe a reabsorção óssea (ZHONG et al., 2007).

Esses dados são consistentes com a hipótese de que o GIP inibe a degradação óssea através de um efeito direto na atividade de reabsorção dos osteoclastos e sugerem um mecanismo para a redução pós-prandial em marcadores de degradação óssea (ZHONG et al., 2007).

3.2.7 Efeitos na Memória

Dentro do cérebro, o GIP é fortemente expresso em neurônios do hipocampo, bulbo olfatório e células de Purkinje do cerebelo, e GIPR é expresso em várias regiões cerebrais, incluindo córtex cerebral, hipocampo e bulbo olfatório. Notavelmente, a expressão de GIPR em progenitores neuronais do giro denteado no hipocampo sugere o envolvimento de GIP na regulação da neurogênese e formação da memória. De fato, a proliferação de progenitores neurais é aumentada pela infusão de GIP, e é diminuída no giro denteado de camundongos deficientes em GIPR (SEINO; FUKUSHIMA; YABE, 2010).

Consistente com os efeitos proliferativos de GIP em progenitores neuronais, a ativação de GIPR por análogo de GIP aumenta a formação de LTP (Potenciação de Longa Duração) em cultura de cortes do hipocampo, enquanto a inibição de GIPR por antagonista reduz LTP. Camundongos transgênicos de GIP mostram melhor desempenho em tarefas comportamentais relacionadas à memória. Da mesma forma, GLP-1 aumenta a proliferação de progenitores neurais e demonstrou aumentar LTP, e camundongos deficientes em GLP-1R apresentam desempenho prejudicado em tarefas comportamentais relacionadas à memória (SEINO; FUKUSHIMA; YABE, 2010).

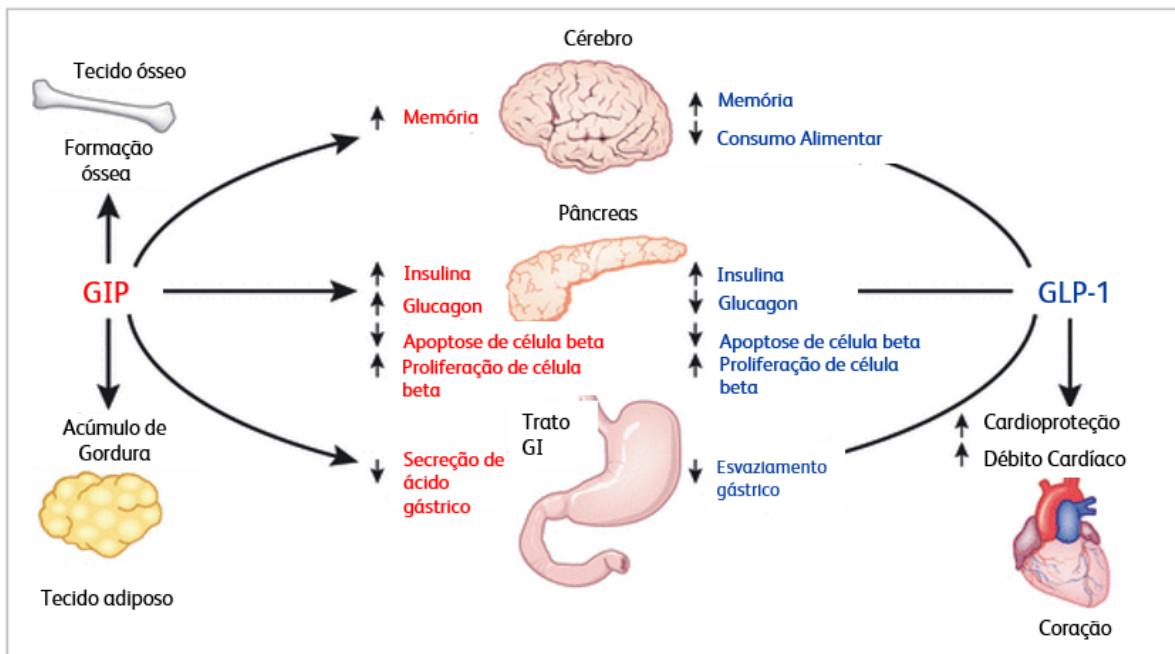


Figura 1: Resumo dos efeitos biológicos do GLP-1 e GIP no cérebro, pâncreas e TGI. Imagem adaptada de SEINO; FUKUSHIMA; YABE, 2010

3.3 Aplicação da Terapia Incretínica no Tratamento da Obesidade

A prevalência da obesidade está crescendo rapidamente em todo o mundo, trazendo sérias consequências aos indivíduos, à sociedade e à economia. Esta doença está associada a muitas comorbidades, sendo uma das principais causas de mortalidade e morbidade (MICHALOWSKA; MILLER-KASPRZAK; BOGDAŃSKI, 2021).

Os adultos obesos estão em maior risco de desenvolver diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), doença cardiovascular (DCV), doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e outros problemas de saúde (ABESO, 2010). Portanto, a compreensão dos principais mecanismos envolvidos na patogênese da obesidade é necessária para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e terapêuticas. Evidências de pesquisas mostram que os hormônios incretínicos podem desempenhar um papel vital na patogênese e tratamento da obesidade e suas comorbidades, pois são responsáveis pela regulação peso corporal, manutenção do balanço energético e homeostase da glicose (MICHALOWSKA; MILLER-KASPRZAK; BOGDAŃSKI, 2021).

O tratamento da obesidade fundamenta-se nas intervenções para modificação do estilo de vida, na orientação dietoterápica, no aumento da atividade física e em

mudanças comportamentais. No entanto, o percentual de pacientes que não obtêm resultados satisfatórios com medidas conservadoras é alto. Tendo em vista que a obesidade e o sobrepeso cronicamente acarretam complicações e alta mortalidade, quando não há perda de peso com a adoção das medidas não farmacológicas, o uso de medicamentos deve ser considerado (ABESO, 2010).

O aumento da secreção de GLP-1 durante o desenvolvimento da obesidade sugere a indução da resistência à GLP-1. A perda do efeito incretínico foi observada em pacientes com diabetes, obesidade e ratos diabéticos. Envolvimento de lipoglotoxicidade e disbiose de microbiota intestinal foram propostas como causas da resistência à GLP-1 (HIRA; PINYO; HARA, 2020).

Porém, o tratamento com um antagonista do receptor de GLP-1 em ratos alimentados com dieta hipercalórica não aumentou a concentração plasmática de GLP-1, sugerindo que a resistência à GLP-1 não é causa da resposta aumentada do GLP-1. Mecanismos moleculares explicando o aumento da secreção de GLP-1 durante o desenvolvimento da obesidade permanecem sem clareza e precisam ser elucidado por investigações futuras (HIRA; PINYO; HARA, 2020).

Em pacientes com DMT2, o efeito incretínico é diminuído ou ausente, devido ao fato do pâncreas não ser mais responsável ao GIP, apesar de se manter responsável ao GLP-1 (MICHAŁOWSKA; MILLER-KASPRZAK; BOGDAŃSKI, 2021). Em 2011, uma metanálise foi publicada comparando a secreção de GLP-1 em testes de tolerância oral à glicose (OGTT) ou em testes de tolerância à refeição mista (MTT) em indivíduos com diabetes. Os resultados mostraram que a resposta do GLP-1 estava reduzida, inalterada ou aumentada independentemente do desafio nutricional (OGTT ou MTT) (HIRA; PINYO; HARA, 2020).

Em 2015, um estudo de corte relatou que a resposta do GLP-1 à glicose oral era 25% menor em mulheres com pré-diabetes ou diabetes. Em homens com pré-diabetes ou diabetes, uma redução significativa da concentração de GLP-1 foi observada apenas depois de 120 minutos da ingestão de glicose oral. Embora os autores tenham concluído que uma redução da liberação de GLP-1 ocorre antes da manifestação da diabetes ou obesidade, essa não é uma característica universal para esses indivíduos (HIRA; PINYO; HARA, 2020).

Farmacoterapias antiobesidade e hipoglicemiantes exercem predominantemente suas ações induzindo a saciedade (liraglutida, setmelanotida, lorcaserina, pramlintide, sibutramina) ou por indução de má absorção de nutrientes

(orlistat). Quando sustentado, este grau de perda de peso pode proporcionar melhorias significativas no metabolismo e gestão de lipídios. No entanto, essas terapias são comumente acompanhadas de efeitos adversos gastrointestinais e efeitos cardiovasculares que limitam seu uso (SÁNCHEZ-GARRIDO, 2017).

Medicamentos à base de incretina imitam ou agem sobre o glucagon, GLP-1, GIP e dipeptidil peptidase-4, e foram primeiramente desenvolvidos para o tratamento de DMT2. No entanto, alguns efeitos extra-glicêmicos foram observados, incluindo a redução do peso corporal. Muitos estudos têm sido conduzidos nessa direção, e a liraglutida, um medicamento à base de incretinas, foi aprovado pelo FDA, em dezembro de 2014, para tratamento de obesidade nos Estados Unidos (DE MELLO et al., 2015).

Em 29 de Fevereiro de 2016 foi aprovado pela ANVISA o registro do medicamento biológico Saxenda®, solicitado pela empresa de razão social NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA. Este medicamento é classificado terapêuticamente como “Outros Hormônios e Moduladores do Metabolismo e da Digestão”. Possui a liraglutida como princípio ativo, mesmo princípio do medicamento Victoza®, comercializado pela mesma empresa e utilizado com anti-diabético (ANVISA, 2022).

Saxenda® trata-se de uma solução injetável de Liraglutida, produzida por tecnologia de DNA recombinante em *Saccharomyces cerevisiae*, na concentração de 6 mg/mL, disponível em sistema de aplicação preenchido com 3 mL cada. O sistema de aplicação pode dispensar doses de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg ou 3,0 mg (SAXENDA® LIRAGLUTIDA, 2019). Atualmente, existem 3 apresentações disponíveis, com 1, 3 ou 5 sistemas de aplicações (ANVISA, 2022).

Para adultos, Saxenda® é indicado em associação a uma dieta hipocalórica e aumento do exercício físico para controle crônico de peso em adultos com Índice de Massa Corporal (IMC) de: 30 kg/m² ou maior (obesidade), ou 27 kg/m² ou maior (sobrepeso) na presença de pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso, como disglicemia (pré-diabetes e diabetes mellitus tipo 2), hipertensão arterial, dislipidemia ou apneia obstrutiva do sono (SAXENDA® LIRAGLUTIDA, 2019).

3.3.1 Eficácia da Liraglutida

A eficácia clínica no mundo real da liraglutida 3,0 mg em combinação com dieta e exercício foi relatada em uma corte canadense. Em 311 indivíduos após mais de

quatro meses de terapia, a perda de peso foi de -7,0kg ($p<0,001$) e -8,0kg ($p<0,001$) após \geq seis meses. Alteração percentual no peso foi de 7,1% no grupo \geq seis meses e 6,3% no grupo \geq grupo de quatro meses. Além disso, no grupo \geq seis meses, 64,1% e 34,5% perderam $\geq 5\%$ e 10% do peso corporal, respectivamente DAS, 2021.

Relatórios semelhantes também foram obtidos de um estudo italiano de coorte de 93 indivíduos não diabéticos e com sobrepeso. Sessenta pacientes que atingiram a dose final de liraglutida 3,0 mg perderam 7,1% do peso, e 68,3%, 20,0% e 10% perderam $\geq 5\%$, 10% e 15% do peso corporal, respectivamente. Por fim, em um estudo de coorte observacional espanhol, liraglutida 3,0 mg demonstrou maior perda de peso do que o orlistat (-7,7kg vs. -3,3kg) e mais indivíduos perderam pelo menos 5% de seu peso basal com liraglutida (64,7%) em comparação com orlistat (27,4%) (DAS, 2021).

Outro ensaio randomizado de indivíduos com IMC de 30 a 55 kg/m² comparou a perda de peso em 3 grupos de participantes, sendo o primeiro prescrito somente a terapia comportamental, o segundo terapia comportamental e liraglutida e o terceiro liraglutida e terapia comportamental associada a uma dieta mais restritiva. Ao final das 52 semanas, a média de redução de peso nesses grupos foi, respectivamente, $6,1 \pm 1,3\%$, $11,5 \pm 1,3\%$ e $11,8 \pm 1,3\%$. Houve uma redução significativamente maior do peso de 5 a 15% nos participantes que usaram a liraglutida. Além disso, o uso do liraglutida foi associado a melhorias significativamente maiores na circunferência da cintura, níveis de colesterol, proteína C reativa, níveis de glicemia e saúde mental. Os efeitos adversos mais encontrados foram náusea, constipação, infecção respiratória superior e gastroenterite (WADDEN TA et al, 2019).

Uma revisão da literatura foi realizada para identificar ensaios clínicos randomizados (RCT) publicados de liraglutida para o tratamento da obesidade em indivíduos não diabéticos. Foram incluídas cinco publicações envolvendo um total de 4.754 pacientes que compararam liraglutida com placebo e descobriram que a liraglutida é um tratamento eficaz e seguro para perda de peso em indivíduos sem diabetes. Pontos finais de eficácia primária: perda de peso média ($MD = -5,52$, IC 95% = $-5,93$ a $-5,11$, $p <0,00001$) e perda de mais de 5% do peso corporal ($OR = 5,46$, IC 95% = $3,57$ a $8,34$, $p <0,00001$). O principal desfecho secundário de eficácia foi a diminuição da PAS ($MD = -2,56$, IC 95% = $-3,28$ a $-1,84$, $p <0,00001$). As avaliações de segurança incluíram a proporção de indivíduos que foram retirados devido a EA. Os dados desta revisão sistemática e metanálise indicam que a liraglutida é um

tratamento eficaz e seguro para perda de peso em indivíduos obesos não diabéticos. (ZHANG et al., 2019).

Um estudo de perspectiva foi realizado em pacientes com DMT2 com sobrepeso e obesidade com HbA1c igual a 7,0% (53 mmol/mol) até 10,0% (86 mmol/mol), sob tratamento de pelo menos 3 mese de dose máxima de metformina em regime estável e liraglutida adicional em doses de até 3,0 mg por dia. Marcadores de composição corporal, como índice de músculo esquelético (SMI), massa de gordura andróide e ginóide e massa livre de gordura de braços e pernas, foram medidos por densitometria de raios-X de dupla energia (DXA) no início e após 24 semanas de tratamento com liraglutida. O controle glicêmico também foi realizado por glicose e HbA1c. Nove sujeitos (masculino/feminino 6/3, idade média $68,22 \pm 3,86$ anos, IMC $32,34 \pm 4,89$ kg/m²) foram avaliados. Observou-se uma diminuição mediana no IMC (-0,78 kg/m²), peso (-2000 g), massa gorda (-1498 g) e gordura andróide (-0,9 %), e um aumento no IMC (+0,03 kg/m²) da linha de base. O controle glicêmico também melhorou, com uma alteração mediana de HbA1c de -0,80%. Vinte e quatro semanas de tratamento com liraglutida foram associadas a reduções na massa gorda e na gordura andróide. Além disso, a sarcopenia foi prevenida nos pacientes, mantendo o tropismo muscular (PERNA et al., 2016).

Apesar da cirurgia bariátrica ser o tratamento mais efetivo a longo prazo para obesidade severa, muitos pacientes experimentam perda de peso inadequada, platô do peso ou reincidência de peso. Uma revisão retrospectiva de prontuários de 33 pacientes consecutivos, com idades entre 18 e 65 anos, que receberam liraglutida para perda de peso no contexto de qualquer cirurgia bariátrica anterior foi realizada para determinar a eficácia da alta dose de liraglutida (3,0 mg uma vez ao dia) em pacientes com cirurgia bariátrica prévia (RYE et al., 2018).

As indicações foram reincidência de peso ($> 10\%$ de recuperação de peso do menor peso pós-cirúrgico), perda de peso inadequada ($< 20\%$ de perda de peso da avaliação clínica inicial ou peso pré-cirúrgico, se não estiver disponível) e platô (o paciente deseja mais perda de peso, mas não se encaixa em nenhuma outra categoria). Os desfechos primários foram a perda percentual de peso mediana e a alteração mediana do IMC em 16 e 28 semanas, incluindo o tempo necessário para titular a medicação para a dose alvo. Os desfechos secundários foram a presença de efeitos adversos e a necessidade de descontinuar a medicação (RYE et al., 2018).

De um total de 33 pacientes identificados, 20 preencheram os critérios de inclusão e tinham dados adequados para serem incluídos na análise. Em 16 semanas, a perda percentual média de peso foi de 7,1% (IC 5,1–12,2%), e em 28 semanas 9,7% (IC 7,8–13,9%). A alteração mediana do IMC foi de 3,5 kg/m² (16 semanas, IC 2,2–4,6 kg/m²) e 4,7 kg/m² (28 semanas, IC 3,7–5,6 kg/m²). Não houve eventos adversos importantes, indicando que a liraglutida em altas doses é um tratamento adjuvante eficaz e seguro para perda de peso em pacientes com cirurgia bariátrica prévia (RYE et al., 2018).

3.3.2 Segurança da Liraglutida

Entre as principais reações adversas relatadas em adultos, encontram-se náusea, vômito, diarréia, constipação, boca seca, dispepsia, gastrite, doença do refluxo gastroesofágico, dor abdominal superior, flatulência, eructação, distensão abdominal, hipoglicemias, coletíase, tontura, insônia, aumento da lipase e aumento da amilase. A pancreatite e a colecistite foram relatadas com uma frequência incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ casos), e o uso do medicamento deve ser descontinuado na suspeita destas duas condições (SAXENDA® LIRAGLUTIDA, 2019).

Considerando a gravidade da pancreatite como um efeito adverso da liraglutida, uma revisão para avaliar a incidência de pancreatite em ensaios de uso da liraglutida em pacientes com DMT2 foi realizada. A exposição total à liraglutida e aos comparadores ativos foi de 5.021 e 1.354 pacientes por ano, respectivamente ($n = 6.345$ e 1.846, respectivamente). Foram encontrados oito casos de pancreatite aguda (PA) com liraglutida e um com qualquer comparador (glimepirida) (JENSEN; SAHA; STEINBERG, 2015).

A incidência de PA foi de 1,6 casos/1.000 pacientes-ano de exposição (PYE) para liraglutida versus 0,7 casos/1.000 PYE para o total de comparadores ativos. Um dos oito casos de PA relatados com liraglutida não atendeu aos critérios diagnósticos para PA. Em seis desses oito casos, fatores de risco reconhecidos para PA estavam presentes e/ou o início da PA ocorreu mais de 6 meses após o início do consumo da liraglutida. Todos os pacientes estavam recebendo vários medicamentos. Foram encontrados quatro casos de pancreatite crônica (PC) com liraglutida e nenhum com comparadores. Um desses quatro casos preenchia os critérios diagnósticos para PC,

enquanto esses critérios não foram atendidos ou faltaram informações nos três restantes (JENSEN; SAHA; STEINBERG, 2015).

Com base no pequeno número de casos observados, as incidências de PA e PC relatadas foram numericamente maiores com liraglutida do que com comparadores. Nem todos os casos preencheram os critérios diagnósticos e as variáveis de confusão estavam presentes em 75% dos casos de PA com terapia com liraglutida, impossibilitando conclusões acuradas (JENSEN; SAHA; STEINBERG, 2015).

3.3.3 Uso da Liraglutida em Adolescentes

Em agosto de 2020, conforme publicado em diário oficial da união (DOU), Saxenda® recebeu aprovação da Anvisa para utilização em associação a aconselhamento de nutrição saudável e atividade física para controle de peso em adolescentes a partir de 12 anos com peso corporal acima de 60kg e obesidade (IMC correspondendo a ≥ 30 kg/m² para adultos por pontos de corte internacionais) (ANVISA, 2022).

A aprovação do uso de Saxenda em adolescentes foi baseada principalmente nos resultados positivos do estudo SCALE Teen (ANVISA, 2020). Um total de 125 participantes foram designados para o grupo liraglutida e 126 para o grupo placebo. A liraglutida foi superior ao placebo em relação à mudança de linha de base no escore de desvio padrão do IMC na semana 56 (diferença estimada, -0,22; intervalo de confiança de 95% [IC], -0,37 a -0,08; P=0,002). Redução do IMC de pelo menos 5% foi observado em 51 dos 113 participantes do grupo liraglutida e em 20 dos 105 participantes do grupo placebo (porcentagem estimada, 43,3% vs. 18,7%), e uma redução do IMC de pelo menos 10% foi observada em 33 e 9 participantes, respectivamente (percentual estimado, 26,1% vs. 8,1%) (KELLY et al., 2020).

Uma redução maior foi observada com liraglutida do que com placebo para IMC (diferença estimada, -4,64 pontos percentuais) e para o peso corporal (diferença estimada, -4,50 kg [para mudança absoluta] e -5,01 pontos percentuais [para variação relativa]). Após a descontinuação, um maior aumento no escore de desvio padrão do IMC foi observado com liraglutida do que com placebo (diferença estimada, 0,15; IC 95%, 0,07 a 0,23). Mais participantes no grupo liraglutida do que no grupo placebo tiveram efeitos adversos gastrointestinais (81 de 125 [64,8%] vs. 46 de 126 [36,5%]) e eventos adversos que levaram a descontinuação do tratamento experimental (13

[10,4%] vs. 0). Poucos participantes em ambos os grupos tiveram eventos adversos graves (3 [2,4%] vs. 5 [4,0%]). Um suicídio, que ocorreu no grupo liraglutida, foi avaliado pelo investigador como improvável de estar relacionado com o tratamento experimental (KELLY et al., 2020).

Uma meta-análise de dados teve como objetivo realizar uma análise farmacocinética populacional e de exposição-resposta da liraglutida em ensaios realizados em crianças, adolescentes e adultos com obesidade. O peso corporal foi a principal covariável que afetou a exposição à liraglutida, com exposições mais baixas em pesos corporais mais elevados, enquanto a faixa etária não teve importância e o sexo teve pouca importância. Foi demonstrada uma relação exposição-resposta para a liraglutida em adolescentes e adultos, uma vez que a diminuição do escore de desvio padrão do IMC da linha de base aumentou de forma dependente do aumento da exposição à liraglutida. Desta forma, a análise farmacocinética populacional apoiou exposições semelhantes à liraglutida em adolescentes e adultos, demonstrando uma relação de exposição-resposta para a liraglutida (KELLY et al., 2020).

Um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com vinte e um indivíduos, com idades entre 12-17 anos e estágio de Tanner 2-5 (técnico para avaliação do desenvolvimento puberal em adolescentes), com obesidade (IMC correspondendo a um IMC \geq percentil 95 para idade e sexo e IMC para adultos entre $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ e $\leq 45 \text{ kg/m}^2$) foram randomizados (2:1) para receber 5 semanas de tratamento com liraglutida (0,6 mg com aumento semanal da dose até um máximo de 3,0 mg na última semana) ($n = 14$) ou placebo ($n = 7$), com intuito de avaliar segurança, tolerabilidade e farmacocinética da liraglutida em pacientes com obesidade (CARLSSON PETRI et al., 2021).

O desfecho primário foi o número de eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs). Os desfechos secundários incluíram medidas de segurança e endpoints farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Todos os participantes que receberam liraglutida e 4 que receberam placebo (57,1%), tiveram pelo menos 1 TEAE. A maioria dos TEAEs comuns foram distúrbios gastrintestinais. Não ocorreram TEAEs graves, retiradas relacionadas ao TEAE ou mortes. Doze episódios de hipoglicemia ocorreram em 8 participantes que receberam liraglutida e 2 em 1 participante que recebeu placebo. Não foram relatados episódios graves de hipoglicemia (CARLSSON PETRI et al., 2021).

Exposição à liraglutida em termos de concentração mínima aumentou com a dose, embora a proporcionalidade da dose tenha sido confundida por valores de concentração de vale inesperadamente baixos na dose de 2,4 mg. Exposição em termos de área derivada do modelo sob a curva de tempo de concentração plasmática de 0 a 24 horas após a dose em estado de equilíbrio foi semelhante à de adultos com obesidade. Assim, a liraglutida teve um perfil de segurança e tolerabilidade semelhante em comparação com adultos quando administrado a adolescentes com obesidade, sem problemas inesperados de segurança/tolerabilidade. Os resultados sugerem que o regime de dosagem aprovado para controle de peso em adultos pode ser apropriado para uso em adolescentes (CARLSSON PETRI et al., 2021).

3.4 Perspectivas Futuras das Terapias baseadas em Incretinas

3.4.1 Agonistas de GLP-1, SOP e Infertilidade

A obesidade é responsável por um risco aumentado de subfecundidade e infertilidade. Mulheres obesas mostram piores resultados reprodutivos, independentemente do modo de concepção, e IMC está associada a pior prognóstico de fertilidade. A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma das principais causas de infertilidade, e muitas mulheres com SOP também estão com sobrepeso ou obesas (CENA; CHIOVATO; NAPPI, 2020).

Os efeitos da liraglutida na disfunção ovariana em SOP foram avaliados em um estudo duplo-cego e randomizado. Neste estudo, 72 mulheres com SOP foram alocadas à intervenção com liraglutida ou placebo (1,8 mg/dia), na proporção de 2:1. Padrão de sangramento, níveis de hormônio anti-Mülleriano (AMH), hormônios sexuais e gonadotrofinas foram obtidos e a morfologia ovariana avaliada. Depois de 26 semanas, a liraglutida reduziu significativamente o peso em uma média de 5,2 kg em comparação com placebo. O uso de liraglutida também foi associado a uma melhora na taxa de sangramento, um aumento na SHBG (Globulina ligadora de hormônios sexuais) e uma diminuição em testosterona livre e volume ovariano versus placebo (NYLANDER et al., 2017).

O impacto do tratamento com liraglutida na gravidez raramente tem sido investigado. Em um estudo piloto aberto e randomizado em 28 mulheres com obesidade e SOP, um tratamento pré-concepcional de 12 semanas com liraglutida em baixa dose (1,2 mg por dia) em combinação com metformina foi superior à metformina sozinha no aumento taxas de gravidez por fertilização *in vitro*. Um aumento na taxa cumulativa de gravidez também foi documentada, incluindo gestações espontâneas após o tratamento em mulheres que anteriormente eram resistentes à modificação do estilo de vida e tratamento reprodutivo de primeira linha. A taxa de gravidez por transferência de embriões foi significativamente maior no grupo liraglutida mais metformina em comparação com metformina sozinha (85,7% vs 28,6%, respectivamente). A taxa cumulativa de gravidez em um período de tempo de 12 meses foi de 69% com a terapia combinada em comparação com 36% no grupo metformina (SALAMUN et al., 2018).

Os efeitos da liraglutida na obesidade, resistência à insulina e níveis de andrógenos na SOP também foram avaliados por meio de uma meta-análise. Sete ensaios clínicos randomizados em que mulheres com SOP foram tratadas com liraglutida foram identificados. As variáveis que foram examinadas antes e após um tratamento de 90 dias incluíram circunferência da cintura, IMC, concentrações de insulina em jejum, resistência à insulina usando modelo homeostático (HOMA-IR), testosterona sérica e SHBG. A análise incluiu 178 mulheres. Apenas 172 pacientes tiveram medidas pós-tratamento (NIAFAR et al., 2016).

Enquanto o IMC caiu significativamente em -1,65 (0,72–2,58) kg/m² após 3 meses de tratamento com liraglutida, a circunferência da cintura não mudou significativamente. Da mesma forma, os níveis de insulina em jejum, sensibilidade à insulina e SHBG não mudaram significativamente. No entanto, a testosterona sérica diminuiu 0,29 nmol/L em 88 mulheres ($P = 0,0003$). Em um número limitado de mulheres com SOP, o IMC e a testosterona sérica são apenas variáveis que diminuem significativamente após 3 meses de tratamento com agonistas do receptor GLP-1. Estudos com maior amostragem e com durações mais longas de tratamento podem ser necessários para examinar os benefícios potenciais desses medicamentos na melhora da sensibilidade à insulina (NIAFAR et al., 2016).

As evidências experimentais e clínicas atuais sugerem a presença de uma ligação fisiopatológica subjacente entre obesidade, alterações cinéticas do GLP-1 e

patogênese da SOP. Os efeitos de perda de peso do GLP-1 RA oferecem uma oportunidade de expandir as opções de tratamento disponíveis para pacientes com SOP. Isso pode ser extremamente útil sob algumas circunstâncias, como na reprodução assistida, situações em que as mulheres que procuram ajuda para a infertilidade, têm idade avançada e/ou baixa reserva ovariana. Além disso, essas mulheres, com sobrepeso/obesidade, apresentam maiores riscos durante a estimulação ovariana controlada e durante gravidez, que pode ser minimizada por um pré-tratamento com o objetivo específico de reduzir significativamente o peso corporal (CENA; CHIOVATO; NAPPI, 2020).

3.4.2 Semaglutida

A semaglutida é mais um análogo cuja possibilidade de promover o emagrecimento através de doses maiores do que as convencionais ainda vêm sendo estudada (COSTA et al., 2021). A Novo Nordisk desenvolveu uma formulação subcutânea de semaglutida (Ozempic®), um análogo de GLP-1 modificado para o tratamento de DMT2. Ele foi desenvolvido usando a tecnologia de acilação de proteínas proprietária da Novo Nordisk e é administrado usando um dispositivo de injeção. A semaglutida reduz a glicose no sangue estimulando a liberação de insulina e reduz o peso corporal. (DHILLON, 2018).

Em junho de 2021, o FDA aprovou a injeção Wegovy® (semaglutida) (2,4 mg uma vez por semana) para controle de peso crônico em adultos com obesidade ou sobrepeso com pelo menos uma condição relacionada ao peso (como pressão alta, DMT2 ou colesterol alto), para uso em conjunto com uma dieta hipocalórica e aumento da atividade física. Esta injeção sob a pele é o primeiro medicamento aprovado para controle de peso crônico em adultos com obesidade geral ou sobrepeso desde 2014 pelo FDA. O medicamento é indicado para controle de peso crônico em pacientes com IMC de 27 kg/m² ou maior que tenha pelo menos uma doença relacionada ao peso ou em pacientes com IMC de 30 kg/m² ou superior. No Brasil, a semaglutida está aprovada apenas dentro da classe terapêutica dos antidiabéticos, sem indicação de uso para obesidade (FDA, 2021).

A semaglutida mostrou redução de peso melhorada em comparação com a liraglutida em pacientes com ou sem DMT2. A superioridade da semaglutida em relação à liraglutida na redução de peso foi inicialmente demonstrada em um estudo

de determinação de dose para o tratamento de pacientes com DMT2. Neste estudo, os participantes foram tratados com semaglutida uma vez por semana sem aumento de dose (0,1–0,8 mg), semaglutida uma vez por semana com escalonamento da dose (0,4 mg escalonado a cada 1-2 semanas até atingir 0,8 ou 1,6 mg), liraglutida uma vez ao dia (1,2 ou 1,8 mg) ou placebo. No final das 12 semanas, tanto os participantes tratados com liraglutida quanto com semaglutida experimentaram ≥5% de redução de peso dependente da dose, no entanto, apenas os participantes do grupo de semaglutida experimentaram ≥10% de redução de peso dependente da dose. (PHILLIPS & CLEMENTS, 2022).

Outros 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 1.961 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 subcutâneo com 2,4 mg de semaglutida ou placebo, além de intervenção no estilo de vida. 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 ≥5% (86,4 versus 31,5%), ≥10% (69,1 versus 12,0%) e ≥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%) (PAULO et al., 2021).

No ETAPA 2, um ensaio com desenho semelhante incluindo mais de 1.200 pacientes com DMT2 e obesidade, semaglutida 1 mg e 2,4 mg uma vez por semana foram comparados com placebo, 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) (PAULO et al., 2021).

Um estudo duplo-cego, incluindo 1.961 adultos com IMC de 30 ou mais (≥27 em pessoas com ≥1 condição coexistente relacionada ao peso), que não tinham diabetes, designados aleatoriamente, na proporção de 2:1, para 68 semanas de tratamento com semaglutida subcutânea uma vez por semana (na dose de 2,4 mg)

ou placebo, foi realizado para avaliar se a semaglutida na dose especificada aliada à intervenção no estilo de vida seria eficaz no tratamento da obesidade. Os desfechos primários foram a mudança percentual no peso corporal e a redução de peso de pelo menos 5% (WILDING et al., 2021).

A estimativa primária (uma descrição precisa do efeito do tratamento refletindo o objetivo do ensaio clínico) avaliou os efeitos independentemente da interrupção do tratamento ou intervenções de resgate. A alteração média no peso corporal desde a linha de base até a semana 68 foi de -14,9% no grupo semaglutida em comparação com -2,4% no grupo placebo, para uma diferença de tratamento estimada de -12,4 pontos percentuais (intervalo de confiança de 95% [IC], -13,4 a -11,5; $P <0,001$). Mais participantes no grupo semaglutida do que no grupo placebo alcançaram reduções de peso de 5% ou mais (1.047 participantes [86,4%] vs. 182 [31,5%]), 10% ou mais (838 [69,1%] vs. 69 [12,0 %]) e 15% ou mais (612 [50,5%] vs. 28 [4,9%]) na semana 68 ($P <0,001$ para todas as três comparações de probabilidades). A mudança no peso corporal desde o início até a semana 68 foi de -15,3 kg no grupo semaglutida em comparação com -2,6 kg no grupo placebo (diferença de tratamento estimada, -12,7 kg; IC 95%, -13,7 a -11,7) (WILDING et al., 2021).

Os participantes que receberam semaglutida tiveram uma melhora maior em relação aos fatores de risco cardiometabólicos e um aumento maior no funcionamento físico relatado pelos participantes desde o início do que aqueles que receberam placebo. Náuseas e diarreia foram os eventos adversos mais comuns com semaglutida; eles eram tipicamente transitórios e de gravidade leve a moderada e diminuíram com o tempo. Mais participantes no grupo semaglutida do que no grupo placebo descontinuaram o tratamento devido a eventos gastrointestinais (59 [4,5%] vs. 5 [0,8%]) (WILDING et al., 2021).

Uma pesquisa no MEDLINE (1970 a junho de 2021) foi realizada para identificar ensaios de Fase 3 de semaglutida subcutânea para o controle da obesidade. Os ensaios publicados da Fase 3 do programa *The Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity* (STEP) foram revisados e resumidos. Com base em quatro ensaios de Fase 3, a semaglutida subcutânea 2,4 mg uma vez por semana foi comparada em eficácia e segurança entre 5.000 participantes randomizados com sobre peso ou obesidade (PHILLIPS & CLEMENTS, 2022).

Uma mudança no peso corporal da linha de base ao final do estudo foi o resultado primário no programa STEP. Os participantes que receberam semaglutida tiveram uma redução dependente da dose no peso corporal da linha de base, em comparação com o placebo. Porcentagens mais altas de participantes tiveram redução de peso de 5% a 10% em relação à linha de base ao receber semaglutida subcutânea. A população de pacientes foi principalmente participantes do sexo feminino de meia-idade com obesidade classe II. Estudos adicionais são necessários, especialmente ensaios comparativos ativos, para determinar a eficácia e segurança da semaglutida em uma população diversificada de pacientes (PHILLIPS & CLEMENTS, 2022).

3.4.3 DHGNA e Microbiota

Foi demonstrado em modelos animais evidência da ação da liraglutida induzindo atenuação de doença gordurosa hepática não alcoólica (DHGNA) a simples esteatose hepática e perda de peso associados às mudanças da microbiota intestinal. Este efeito na composição da microbiota e perda de peso foi observado em dois modelos de obesidade: induzido por dieta hiperlipídica (HFD) e outro de obesidade genética (camundongos ob/ob). Ambos os modelos foram tratados com liraglutida por duas semanas (MOREIRA et al., 2018).

Além da perda de peso nos dois modelos, observou-se melhora dos níveis glicêmicos, redução de células inflamatórias na região cecal e do fígado e aumento de células caliciformes epiteliais. Nos camundongos ob/ob, o tratamento com a liraglutida foi capaz de reduzir em 78% o acúmulo de gordura hepática promovendo a redução da DHGNA associada a redução do infiltrado inflamatório nos espaços porta hepáticos, portanto, reduzindo a esteato-hepatite não alcoólica. Por fim, as análises de microbiota intestinal mostraram que a liraglutida mudou a estrutura geral taxonômica entre os grupos experimentais, bem como a abundância relativa de elementos bacterianos já sabidamente envolvidos com peso e controle glicêmico como redução *Proteobacterias* e aumento de *Akkermansia muciniphila* no grupo HFD (MOREIRA et al., 2018).

3.4.4 Co-Agonismo GLP-1 e Glucagon

Acredita-se que o GLP-1 atue predominantemente no hipotálamo para induzir a saciedade, enquanto os efeitos de redução de peso do glucagon são principalmente impulsionados por sua ação lipolítica e efeitos termogênicos no fígado e no tecido adiposo. As ações metabólicas do GLP-1 e do glucagon, assim como suas semelhanças estruturais, inspiraram a busca por co-agonistas (moléculas que agem em dois alvos moleculares diferentes) GLP-1R/GcgR de molécula única como potenciais candidatos para o tratamento da obesidade (SÁNCHEZ-GARRIDO et al., 2017).

Estudos pré-clínicos em camundongos obesos induzidos por dieta (DIO) mostraram que a administração semanal do co-agonista GLP-1R/GcgR PEGuilado por 1 mês reduziu drasticamente o peso corporal, em comparação com tratamento do veículo. Mais importante ainda, a magnitude da melhora no peso corporal resultou do aumento da energia gastos e diminuição da ingestão alimentar, o que levou a uma notável perda de massa gorda (SÁNCHEZ-GARRIDO et al., 2017).

O co-agonismo dos receptores de glucagon e GLP-1 reduz o peso corporal sem induzir hiperglicemia em roedores. No entanto, o efeito de um co-agonista na sensibilidade à insulina e no metabolismo lipídico não foi completamente avaliado. Camundongos obesos induzidos por dieta (DIO) receberam 0,5 mg/kg de co-agonista ou 2,5 mg/kg de glucagon ou 8 µg/kg de exendina-4 por via subcutânea, duas vezes ao dia, por 28 dias. Um grupo separado de camundongos foi alimentado em pares com o grupo tratado com co-agonista por 28 dias. O tratamento com co-agonistas reduziu a ingestão alimentar e o peso corporal até 28 dias. Além disso, reduziu os níveis de leptina e aumento dos níveis de fator de crescimento de fibroblastos 21 (FGF-21) no plasma, quando comparados aos grupos controle e alimentados por pares (PATEL et al., 2013.).

O tratamento com co-agonista diminuiu os níveis de triglicerídeos no soro e no fígado e reduziu o colesterol sérico, principalmente devido à redução dos níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL). Essas alterações não foram observadas com controles alimentados por pares. O tratamento com co-agonista melhorou a tolerância à glicose e levou a um aumento da sensibilidade à insulina, observados durante o teste de glicose, tolerância à insulina, clamp hiperinsulinêmico, e redução da gliconeogênese, como observado no teste de tolerância ao piruvato. Os efeitos sobre a sensibilidade à insulina e os níveis lipídicos são independentemente

da ingestão de alimentos ou do efeito de redução do peso corporal do co-agonista (PATEL et al., 2013.).

Notavelmente, os benefícios metabólicos da dupla GLP-1R/Agonistas de GcgR também foram documentados em primatas não humanos obesos, onde a administração crônica de uma dose mais baixa de um co-agonista de GLP-1R/GcgR versus um mono-agonista de GLP-1R levou a uma redução do peso corporal e melhor tolerância à glicose. Estudos adicionais em macacos *cynomolgus* confirmaram os potentes efeitos de redução de peso e dependentes da dose do co-agonismo GLP-1R/GcgR crônico, apoiando a promessa de tradução do agonismo equilibrado para obesidade e DMT2 (SÁNCHEZ-GARRIDO et al., 2017).

3.4.5 GIP: Perspectivas Terapêuticas

Existem alguns estudos avaliando os efeitos do GIP em citocinas pró-inflamatórias em humanos. A infusão de GIP a 2 pmol/kg/min por 240 min aumentou os níveis sanguíneos de CCL2 ou CCL8 e níveis de expressão gênica do tecido adiposo subcutâneo de CCL2, CCL8 e IL-6 em homens obesos com tolerância normal à glicose (n = 17, sem informação para etnia). Além disso, essas alterações também foram observadas tanto sob condições de clamp euglicêmicas quanto hiperglicêmicas-hiperinsulinêmicas. Em outro estudo envolvendo indivíduos saudáveis (n = 47, sem informação de gênero e etnia), a infusão de GIP a 4 pmol/kg/min por 105 min aumentou os níveis sanguíneos de osteopontina, que foi dependente de genótipos GIPR sob clamp hiperglicêmico. Essas observações são consistentes com os achados *in vivo* de que o nível fisiológico de GIP está envolvido na inflamação do tecido adiposo em modelos animais. No entanto, ainda não está claro se concentrações farmacológicas de GIP podem induzir alterações pró-inflamatórias semelhantes ou, inversamente, suprimir a inflamação porque tanto a inibição fisiológica do GIP quanto a administração farmacológica do GIP podem igualmente induzir efeitos anti-obesidade. Além disso, ainda faltam dados para elucidar papéis de gênero e etnia nos efeitos do GIP na inflamação (MORI et al., 2020).

O grande desafio dos agentes destinados a suprimir o apetite é obter acesso aos seus receptores cognatos localizados em áreas do cérebro implicadas na regulação da homeostase energética. Foi relatado que agonistas de GLP-1Rs

acessam o SNC via órgãos circunventriculares (CVOs), com permeabilidade limitada a regiões do cérebro que são totalmente protegidas pela barreira hematoencefálica. Portanto, aumentar a permeabilidade da barreira hematoencefálica e as barreiras de difusão do cérebro oferece potencial como estratégia para maximizar a perda de peso induzida pelo agonismo do GLP-1R (SAMMS et al., 2021).

Notavelmente, a passagem de fatores circulantes de CVOs para o parênquima circundante e espaços ventriculares vizinhos é policiada por um conjunto de células gliais e vasculares. Após análise de sequenciamento de RNA de células purificadas do hipotálamo, foi descoberto que GIPR é expresso em oligodendrócitos, um tipo de célula que se propõe a regular o acesso de sinais periféricos a populações neuronais que controlam o apetite no hipotálamo mediobasal, bem como nos tipos de células que compõem a unidade neurovascular (SAMMS et al., 2021).

Além disso, duas pesquisas transcriptômicas recentes de células do rombencéfalo confirmaram que GIPR é expresso em oligodendrócitos no complexo vagal dorsal e que essas células são altamente responsivas ao estado nutricional. Portanto, entende-se que células que expressam GIPR não neuronais podem afetar a perfusão central e a permeabilidade e que, potencialmente, o agonismo GIPR pode aumentar o perfil de perda de peso dos agonistas de GLP-1, facilitando maior acesso a áreas-alvo conhecidas dentro do hipotálamo e tronco cerebral e possivelmente permitindo acesso para populações neuronais mais profundas dentro do cérebro que regulam o balanço energético. No entanto, no momento, esse mecanismo proposto é baseado apenas em dados de expressão gênica e mais trabalhos são necessários para fornecer dados fisiológicos concretos em apoio a essa hipótese (SAMMS et al., 2021).

3.4.6 Terapia Incretínica e COVID-19

A diabetes atraiu particular atenção na pandemia de COVID-19, uma vez que a sua presença tem sido associada com as formas mais graves de COVID-19 e mortalidade relacionada. Portanto, é de crucial importância manter os pacientes diabéticos sob manejo adequado não apenas para controlar complicações de curto prazo e para prevenir complicações hepáticas e cardiorrenais-metabólicas, mas também para reduzir o risco de um curso potencialmente grave e limitar os resultados adversos devido ao COVID-19. Vários autores têm enfatizado a importância de novos agentes antidiabéticos durante esta pandemia, incluindo terapias incretínicas, para

pacientes com DMT2. Inibidores da DPP4 e agonistas de GLP-1 têm a capacidade de suportar controle de glicose quase normoglicêmico sem aumentar o risco de episódios de hipoglicemia e a maioria dos agonistas de GLP-1 demonstraram benefícios cardiorrenais significativos que auxiliam na prevenção de tais complicações e prolongam a vida saudável dos pacientes. (RIZZO; NAUCK; MANTZOROS, 2021).

Além disso, os agonistas de GLP-1 possuem a capacidade de induzir a síntese de proteínas surfactantes pulmonares, que exibem propriedades protetoras anti-inflamatórias e imunomoduladoras contra infecções bacterianas e virais, o que pode preservar diretamente os pneumócitos tipo II com consequentemente efeito de prevenção da SDRA (MONDA et al., 2020).

4. CONCLUSÃO

O estudo das incretinas iniciou-se na segunda metade do século XIX, e sua história mostra o processo de desenvolvimento científico alternando entre progressos e retrocessos. Atualmente, os estudos apontam com consenso para uma relação clara entre a obesidade e as incretinas.

As principais incretinas, GLP-1 e GIP, mostram ter efeitos biológicos em diferentes tecidos e órgãos. A literatura técnica-científica relata que o GLP-1 atua no cérebro na memória e saciedade; no pâncreas estimula a liberação de insulina, diminui a liberação de glucagon, inibe a apoptose e estimula proliferação de células betas; no estômago retarda o esvaziamento gástrico; e no coração aumenta cardioproteção e débito cardíaco. Já para o GIP, a literatura tem apontado que ele aumenta a liberação de glucagon, aumenta a formação óssea e induz a expansão do tecido adiposo.

Desta forma, as incretinas possuem um potencial clínico amplo e que merece ser explorado. Em relação à obesidade e DMT2, as terapias baseadas nas incretinas são utilizadas atualmente com segurança e eficácia na redução de peso e glicemia, tanto para adultos quanto adolescentes. No Brasil, apenas a Liraglutida está aprovada pela Anvisa com a indicação de uso para tratamento da obesidade, mas os dados apontam que a semaglutida possui segurança e eficácia assim como a Liraglutida, e ainda apresentou melhores resultados na perda de peso em estudos clínicos quando comparada aos resultados obtidos com Liraglutida. Somada à aprovação obtida pelo

FDA, é provável que a extensão da aplicação terapêutica da semaglutida seja aprovada em breve.

Além disso, o uso das terapias incretínicas não está restrito a mecanismos de redução de peso por estimulação da liberação de insulina, indução de saciedade ou atraso do esvaziamento gástrico. Conforme mencionado, a ação incretínica ocorre em vários órgãos e tecidos, e isto vem sendo explorado em modelos pré-clínicos e clínicos. Novos potenciais terapêuticos vêm sendo demonstrados em modelos pré-clínicos e/ou clínicos para SOP, Infertilidade e DHGNA. As incretinas também mostram potenciais importantes em doenças neurodegenerativas, atuação na microbiota e, ainda, no tratamento da COVID-19. A descoberta dos agonistas duplos GLP-1R/GcgR fornece uma nova abordagem medicinal para que a obesidade e suas comorbidades possam ser tratadas com medicamentos em oposição a intervenções cirúrgicas.

Entretanto, muitos desses dados ainda são preliminares, sendo realizados apenas em modelos pré-clínicos, e necessitam de estudos controlados bem desenhados para explorar e desenvolver ainda mais as aplicações terapêuticas das incretinas na busca por terapias multifuncionais e direcionadas.

5. REFERÊNCIAS:

ABESO. **Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica.** Atualização das Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da Obesidade e do Sobre peso: Posicionamento Oficial da ABESO/ SBEM – 2010. Disponível em: <<http://www.abeso.org.br/pdf/diretrizes2010.pdf>>. Acesso em 20/Jan/2022.

AHRÉN, Bo; YAMADA, Yuchiro; SEINO, Yutaka. Islet adaptation in GIP receptor knockout mice. **Peptides**, v. 125, p. 170152, 2020.

ANVISA. **Agência nacional de vigilância sanitária.** Saxenda (liraglutida): nova indicação. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/saxenda-liraglutida-nova-indicacao>>. Acesso em: 19/Mar/2022.

ANVISA. **Agência nacional de vigilância sanitária.** Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351358815201494/?classeTeraPeutica=0109991>>. Acesso em: 16/Mar/2022.

BADER, Miaad et al. Neuroprotective effects and treatment potential of incretin mimetics in a murine model of mild traumatic brain injury. **Frontiers in cell and developmental biology**, p. 356, 2020.

BAGGIO, Laurie L. et al. GLP-1 receptor expression within the human heart. **Endocrinology**, v. 159, n. 4, p. 1570-1584, 2018.

BROWN, J. C.; MUTT, V.; PEDERSON, R. A. Further purification of a polypeptide demonstrating enterogastrone activity. **The Journal of physiology**, v. 209, n. 1, p. 57, 1970.

CARLSSON PETRI, Kristin C. et al. Liraglutide pharmacokinetics and exposure-response in adolescents with obesity. **Pediatric obesity**, v. 16, n. 10, p. e12799, 2021

CENA, Hellas; CHIOVATO, Luca; NAPPI, Rossella E. Obesity, polycystic ovary syndrome, and infertility: A new avenue for GLP-1 receptor agonists. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 105, n. 8, p. e2695-e2709, 2020.

CAO, Lijun et al. A novel dual GLP-1 and GIP incretin receptor agonist is neuroprotective in a mouse model of Parkinson's disease by reducing chronic inflammation in the brain. **Neuroreport**, v. 27, n. 6, p. 384-391, 2016.

CEPERUELO-MALLAFRÉ, Victòria et al. Disruption of GIP/GIPR axis in human adipose tissue is linked to obesity and insulin resistance. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 99, n. 5, p. E908-E919, 2014.

CHIA, Chee W.; EGAN, Josephine M. Incretins in obesity and diabetes. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1461, n. 1, p. 104-126, 2020.

COSTA, Igor Martins et al. Uso de análogos de GLP-1 no tratamento da obesidade: uma revisão narrativa. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 4236-4247, 2021.

DEFRONZO, Ralph A.; TOBIN, Jordan D.; ANDRES, Reubin. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. **American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism**, v. 237, n. 3, p. E214, 1979.

DE MELLO, Aline Haas et al. Incretin-based therapies for obesity treatment. **Metabolism**, v. 64, n. 9, p. 967-981, 2015.

DHILLON, Sohita. Semaglutide: first global approval. **Drugs**, v. 78, n. 2, p. 275-284, 2018.

FDA. **Food and Drug Administration**. FDA Approves New Drug Treatment for Chronic Weight Management, First Since 2014. Disponível em:

<<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-chronic-weight-management-first-2014>>. Acesso em: 16/Abr/2022.

GASBJERG, Lærke Smidt et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptor antagonists as anti-diabetic agents. **Peptides**, v. 100, p. 173-181, 2018.

DAS, Gautam. Liraglutide for overweight and obesity. **Practical Diabetes**, v. 38, n. 1, p. 7-9b, 2021.

HELLSTRÖM, Per M.; GRYBÄCK, Per; JACOBSSON, Hans. The physiology of gastric emptying. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, v. 20, n. 3, p. 397-407, 2006.

HIRA, Tohru; PINYO, Jukrapong; HARA, Hiroshi. What is GLP-1 really doing in obesity?. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 31, n. 2, p. 71-80, 2020.

HOLST, Jens Juul; ROSENKILDE, Mette Marie. GIP as a therapeutic target in diabetes and obesity: insight from incretin co-agonists. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 105, n. 8, p. e2710-e2716, 2020.

HOLST, Jens Juul et al. Searching for the physiological role of glucose-dependent insulinotropic polypeptide. **Journal of diabetes investigation**, v. 7, p. 8-12, 2016.

HOLST, Jens Juul. The incretin system in healthy humans: The role of GIP and GLP-1. **Metabolism**, v. 96, p. 46-55, 2019.

JENSEN, Troels M.; SAHA, Kishore; STEINBERG, William M. Is there a link between liraglutide and pancreatitis? A post hoc review of pooled and patient-level data from completed liraglutide type 2 diabetes clinical trials. **Diabetes Care**, v. 38, n. 6, p. 1058-1066, 2015.

KAZAKOS, Kyriakos. Incretin Effect: Glp-1, Gip, Dpp4. **Diabetes research and clinical practice**, v. 93, p. S32-S36, 2011.

KELLY, Aaron S. et al. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 22, p. 2117-2128, 2020.

MICHALOWSKA, Joanna; MILLER-KASPRZAK, Ewa; BOGDAŃSKI, Paweł. Incretin Hormones in Obesity and Related Cardiometabolic Disorders: The Clinical Perspective. **Nutrients**, v. 13, n. 2, p. 351, 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Sobre peso e Obesidade em Adultos. CONITEC, Brasília, n. 567, 2020.

MONDA, Vincenzo M. et al. ACE2 and SARS-CoV-2 infection: might GLP-1 receptor agonists play a role?. **Diabetes Therapy**, v. 11, n. 9, p. 1909-1914, 2020.

MOREIRA, G. V. et al. Liraglutide modulates gut microbiota and reduces NAFLD in obese mice. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 62, p. 143-154, 2018.

MORI, Yusaku et al. Gip as a potential therapeutic target for atherosclerotic cardiovascular disease—a systematic review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 4, p. 1509, 2020.

NIAFAR, Mitra et al. A systematic review of GLP-1 agonists on the metabolic syndrome in women with polycystic ovaries. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 293, n. 3, p. 509-515, 2016.

NYLANDER, Malin et al. Effects of liraglutide on ovarian dysfunction in polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. **Reproductive biomedicine online**, v. 35, n. 1, p. 121-127, 2017.

OKERSON, Theodore; CHILTON, Robert J. The cardiovascular effects of GLP-1 receptor agonists. **Cardiovascular therapeutics**, v. 30, n. 3, p. e146-e155, 2012.

PATEL, Vishal et al. Co-agonist of glucagon and GLP-1 reduces cholesterol and improves insulin sensitivity independent of its effect on appetite and body weight in diet-induced obese C57 mice. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 91, n. 12, p. 1009-1015, 2013.

PAULO, Mariana Coelho de et al. O USO DE AGONISTA DO RECEPTOR GLP-1, SEMAGLUTIDA, COMO TERAPIA PARA EMAGRECIMENTO EM PACIENTES OBESOS. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 35, n.1, p. 54-59, 2021.

PERNA, Simone et al. Liraglutide and obesity in elderly: efficacy in fat loss and safety in order to prevent sarcopenia. A perspective case series study. **Aging clinical and experimental research**, v. 28, n. 6, p. 1251-1257, 2016.

PHILLIPS, Anna; CLEMENTS, Jennifer N. Clinical review of subcutaneous semaglutide for obesity. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 47, n. 2, p. 184-193, 2022.

REHFELD, Jens F. The origin and understanding of the incretin concept. **Frontiers in Endocrinology**, v. 9, p. 387, 2018.

RIZZO, Manfredi; NAUCK, Michael A.; MANTZOROS, Christos S. Incretin-based therapies in 2021—Current status and perspectives for the future. **Metabolism-Clinical and Experimental**, v. 122, 2021.

RYE, Peter et al. Efficacy of high-dose liraglutide as an adjunct for weight loss in patients with prior bariatric surgery. **Obesity surgery**, v. 28, n. 11, p. 3553-3558, 2018.

SALAMUN, Vesna et al. Liraglutide increases IVF pregnancy rates in obese PCOS women with poor response to first-line reproductive treatments: a pilot randomized study. **European journal of endocrinology**, v. 179, n. 1, p. 1-11, 2018.

SAMMS, Ricardo J.; COGHLAN, Matthew P.; SLOOP, Kyle W. How may GIP enhance the therapeutic efficacy of GLP-1?. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 31, n. 6, p. 410-421, 2020.

SAMMS, Ricardo J. et al. GIPR Function in the Central Nervous System: Implications and Novel Perspectives for GIP-Based Therapies in Treating Metabolic Disorders. **Diabetes**, v. 70, n. 9, p. 1938-1944, 2021.

SÁNCHEZ-GARRIDO, Miguel A. et al. GLP-1/glucagon receptor co-agonism for treatment of obesity. **Diabetologia**, v. 60, n. 10, p. 1851-1861, 2017.

SAXENDA® LIRAGLUTIDA: Solução Injetável. Responsável técnico: Luciane M. H. Fernandes. Paraná: Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda., 2019. Disponível em: https://www.novonordisk.com.br/content/dam/brazil/affiliate/www-novonordisk-br/Profissionais_da_Saude/Bulas-profissionais-de_saude/Saxenda_Bula_Profissional.pdf. Acesso em: 10 ago. 2021.

SEINO, Yutaka; FUKUSHIMA, Mitsuo; YABE, Daisuke. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: similarities and differences. **Journal of diabetes investigation**, v. 1, n. 1-2, p. 8-23, 2010.

WERNER, Ulrich. Effects of the GLP-1 receptor agonist lixisenatide on postprandial glucose and gastric emptying—preclinical evidence. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 28, n. 1, p. 110-114, 2014.

WILDING, John PH et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. **New England Journal of Medicine**, 2021.

ZHANG, Pei et al. The efficacy and safety of liraglutide in the obese, non-diabetic individuals: a systematic review and meta-analysis. **African Health Sciences**, v. 19, n. 3, p. 2591-2599, 2019

ZHONG, Qing et al. Effects of glucose-dependent insulinotropic peptide on osteoclast function. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 292, n. 2, p. E543-E548, 2007.

Jose Henrique Tavares
18/Mai/2022

Data e assinatura do aluno(a)

CHOCWNY
19/Mai/2022

Data e assinatura do orientador(a)