

Efeitos da Liraglutida (Saxenda®) e Semaglutida (Wegovy®) na Saúde Cardiovascular

Nathália Prado¹, Vinicius de Oliveira Melo ¹, Jhoy Reis Lopes Santana¹,
Dra. Viviam de Oliveira Silva,²

1 Acadêmica do Curso de Medicina da UniAtenas - MG

2 Docente do Curso de Medicina da UniAtenas - MG

E-mail para contato: nathjessii@gmail.com

RESUMO:

Objetivo: Analisar os possíveis benefícios cardiovasculares causados pelo uso dos agonistas de peptídeo 1 semelhante ao glucagon no tratamento de obesidade e diabetes mellitus. **Metodologia:** As bases de pesquisa utilizadas para realização desta revisão bibliográfica foram PubMed e Periódicos Capes. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados entre 2020 e 2024, na língua inglesa e portuguesa, completos e gratuitos. As palavras-chave utilizadas: semaglutida, liraglutida, obesidade, risco cardiovascular, wegovy e saxenda, isolados e/ou combinados. **Resultados:** A pesquisa evidenciou aspectos positivos no uso dos agonistas de GLP-1, incluindo melhora de fatores cardiovasculares, efeito cardioprotetor, redução do acúmulo lipídico, diminuição da resistência insulínica e de eventos relacionados a aterosclerose. Além disso, decorrente da perda de peso, há redução do estado pró-inflamatório do corpo causado pela obesidade. Ademais, a medicação se mostrou segura não só para pacientes diabéticos, mas também para aqueles sem tal morbidade, uma vez que sua ação é insulínica independente e não causa hipoglicemia.

ABSTRACT:

Objective: To analyze the possible cardiovascular benefits caused by the use of glucagon-like peptide-1 agonists in the treatment of obesity and diabetes mellitus. Methodology: The databases used for this bibliographic review were PubMed and Periódicos Capes. The inclusion criteria were: articles published between 2020 and 2024, in English and Portuguese, complete and free of charge. The keywords used: semaglutide, liraglutide, obesity, cardiovascular risk, wegovy and saxenda, alone and/or in combination. Results: The research showed positive aspects in the use of GLP-1 agonists, including improvement in cardiovascular factors, cardioprotective effect, reduction in lipid accumulation, reduction in insulin resistance and events related to atherosclerosis. In addition, as a result of weight loss, there is a reduction in the body's pro-inflammatory state caused by obesity. Furthermore, the medication has been shown to be safe not only for diabetic patients, but also for those without such morbidity, since its action is insulin-dependent and does not cause hypoglycemia.

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma condição que gera no indivíduo um estado inflamatório decorrente do aumento do tecido adiposo e diminuição dos níveis de adiponectina (hormônio secretado, principalmente, pelo tecido adiposo). Por consequência, há a perpetuação do quadro inflamatório, o que contribui para complicações metabólicas e colapsos vasculares. Além disso, produtos metabólicos formados a partir de hormônios, citocinas pró inflamatórias e lipídios, em indivíduos obesos, podem levar à resistência insulínica e disfunções endoteliais. Tais fatores estão diretamente associados a hipertensão arterial sistêmica, aterosclerose, hiperglicemia, hiperlipidemia e doenças cardiovasculares em geral.¹

De acordo com Ard ², o hormônio GLP-1, produzido no intestino, pâncreas e encéfalo, atua no atraso do esvaziamento gástrico, no aumento da secreção de insulina e a nível de sistema nervoso central, no estímulo dos neurônios POMC/CART e inibição de forma indireta da proteína relacionada à cutia e do neuropeptídeo Y, o que aumenta a sensação de saciedade e causa redução da fome.

A semaglutida é classificada como fármaco análogo ao peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e age principalmente na redução de peso corporal, no tratamento de diabetes mellitus tipo 2 e na redução de risco cardiovascular. Diante disso, foi realizado um ensaio clínico randomizado com pacientes obesos de diversos continentes, que comprovou a eficácia da

semaglutida utilizada em dose de 2,4mg, de administração subcutânea, na redução de pelo menos 5% do peso corporal basal e consequentemente, diminuição dos agravos cardiovasculares.³

Outro importante análogo ao GLP-1 é a liraglutida, a qual age principalmente no sistema nervoso central reduzindo o apetite. Em ensaio clínico randomizado comparando a ação da liraglutida na perda de peso com a ação de exercícios físicos e placebos, ficou constatado que sua associação às atividades cardiorrespiratórias, recomendadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS), promoveu resultados positivos quanto à redução do peso corporal basal, aumento da capacidade cardiorrespiratória, diminuição da hemoglobina glicada e redução da pressão arterial sistólica e diastólica.⁴

Diante dos aparentes bons resultados com o uso de análogos do GLP-1, um estudo de metanálise foi desenvolvido a partir de oito ensaios clínicos randomizados e três análises secundárias dos mesmos, feitos com pacientes portadores de diabetes mellitus 2. A pesquisa, por sua vez, demonstrou a eficácia da liraglutida e da semaglutida na redução dos riscos cardiovasculares maiores (mortalidade cardiovascular, acidente vascular cerebral não fatal e infarto do miocárdio não fatal). Ademais, atestou diminuição dos riscos de internação por insuficiência cardíaca, macroalbuminúria, desfecho renal composto amplo e mortalidade por todas as causas.⁵

Frente à importância dos desfechos cardiovasculares relacionados aos quadros de obesidade, e os possíveis efeitos positivos dos análogos do GLP-1 em pacientes obesos, o presente trabalho visa estimular e contribuir para que mais pesquisas sejam desenvolvidas, a fim de identificar abordagens seguras e eficientes. Para isso, esse artigo objetiva fazer uma revisão da literatura buscando evidenciar as ações positivas dos agonistas do GLP-1, especificamente a liraglutida e a semaglutida, na redução dos riscos cardiovasculares em pacientes obesos, portadores ou não de diabetes mellitus tipo 2.

MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica, de característica qualitativa, sobre a ação benéfica dos agonistas de GLP-1, principalmente liraglutida e semaglutida, na redução dos riscos cardiovasculares em pacientes obesos, portadores ou não de diabetes mellitus tipo 2. A pesquisa foi baseada em artigos publicados em bases de dados como PubMed e Periódicos Capes. Só foram considerados artigos publicados entre 2020 e 2024, em inglês ou português, disponíveis de forma completa e gratuita. Ademais, os descritores usados para procura foram: semaglutida, liraglutida, obesidade, risco cardiovascular, Wegovy e Saxenda (isolados e/ou combinados).

LIRAGLUTIDA

O GLP-1 endógeno regula o esvaziamento estomacal, a saciedade, o controle alimentar e a secreção de insulina, e é secretado em duas etapas, sendo a primeira de 10 a 15 minutos após a refeição e a segunda de 30 a 60 minutos. Entretanto, para equilíbrio da glicose e produção de energia, essa molécula é degradada rapidamente pelo organismo. Dessa forma, fármacos miméticos foram criados para manterem essa ação por tempo mais prolongado e agirem principalmente contra a obesidade.⁶

Os fármacos análogos ao peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1), como a liraglutida, agem principalmente mediando mecanismos periféricos e centrais, por meio dos receptores de GLP-1 no sistema nervoso central, em regiões como córtex parietal e órbita frontal, hipotálamo e medula espinal. Desse modo, ocorrem efeitos como aumento da saciedade, da taxa metabólica basal, da liberação de insulina dependente de glicose e crescimento de células β pancreáticas, bem como retardo do esvaziamento gástrico e ativação do freio ileal.⁷

Os agonistas do GLP-1, originalmente desenvolvidos para tratar o diabetes tipo 2, atualmente foram aprovados diretamente para perda de peso no tratamento da obesidade, sendo eles o Wegovy® (semaglutida) e o Saxenda® (liraglutida), ambos desenvolvidos pelo laboratório Novo Nordisk.⁸

Segundo Ard ², apesar de terem sido utilizados inicialmente para tratamento de Diabetes Mellitus, a ação desses princípios ativos é segura até mesmo para pacientes não diabéticos, com baixo risco de causar hipoglicemia. Isso ocorre porque seu funcionamento é dependente de glicose e quando esta se encontra em níveis normais, a medicação não reduz seu índice.

O Saxenda®, por sua vez, também é prescrito com recomendação a pacientes com obesidade, e paralelamente, como coadjuvante na perda de peso associada a mudanças de estilo de vida. De

acordo com a indicação do fabricante, ele pode agir desde a promoção de saúde até em pacientes prestes a realizar cirurgia bariátrica.⁹

SEMAGLUTIDA

Em 2021, a medicação Wegovy (semaglutida) foi aprovada para venda pela Food and Drug Administration (FDA), nos Estados Unidos, com objetivo de redução da obesidade. Em contrapartida ao seu alto custo de chegada ao consumidor, o fármaco traz um novo viés frente às drogas antiobesidade, uma vez que sua eficácia se mostrou maior do que de qualquer outra medicação para perda de peso.⁸ A semaglutida, portanto, mostrou-se superior na perda de peso do que a liraglutida ou qualquer outro fármaco antiobesidade.¹⁰

De acordo com Nauck ¹¹, a semaglutida, apesar de semelhante a liraglutida, apresenta meia-vida mais longa, o que é explicado por sua maior afinidade à albumina. Esse fator clarifica a diferença do uso, uma vez que a semaglutida subcutânea é administrada semanalmente e a liraglutida, com a mesma forma de administração, diariamente. Entretanto, apesar dos diferentes períodos de administração, ambos são considerados de longa duração e mostram efeito benéfico no controle da glicemia em jejum e hemoglobina glicada dos pacientes, bem como na diminuição do peso corporal.

Os análogos ao GLP-1 podem causar efeitos colaterais como náuseas, vômitos, diarreia, constipação, aumento de doenças, como colelitíase e pancreatite, e podem até mesmo contribuir para câncer pancreático. Entretanto, muitos desses efeitos não tiveram suas fisiopatologias explicadas. Além disso, foi percebido que, de forma modesta, há uma maior prevalência dos colaterais durante o uso da semaglutida, se comparado ao uso da liraglutida.¹²

DESFECHOS CARDIOVASCULARES

O uso medicação liraglutida mostrou perda significativa de peso nos pacientes, além da redução da hemoglobina glicada ao longo de um ano.⁹ Há também evidências de que as medicações agonistas de GLP-1 possuem efeito cardioprotetor, o que se mostra de grande valia, uma vez que em pacientes obesos os riscos cardiovasculares estão frequentemente presentes.⁸

Sabe-se, ainda, que níveis lipídicos altos, principalmente nos hepatócitos, podem causar supressão da liberação de insulina e gerar um quadro de resistência insulínica. Mediante esse cenário, é possível ter como resultado o aumento da liberação de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral (TNF- α) e interleucina 6 (IL-6). Por conseguinte, foi descoberto que a liraglutida tem capacidade de regular a via de sinalização de mTOR (alvo mamífero da rapamicina), que desempenha papel fundamental na inflamação e resistência à insulina. Portanto, a liraglutida pode atenuar a inflamação e o acúmulo lipídico.¹³

Além disso, estudos com a liraglutida mostram, que diferente da semaglutida, além da diminuição do risco de eventos cardiovasculares maiores, há também diminuição da mortalidade cardiovascular e por todas as causas. A análise da classe completa dos agonistas de GLP-1 mostra resultados positivos e houve também, como resultado primário, diminuição de eventos relacionados à aterosclerose.¹¹

Ademais, o Semaglutide Treatment Effect in People with obesity (STEP), estudo clínico de fase 3, o qual analisou o uso da semaglutida semanalmente em doses de 2,4 mg subcutânea, demonstrou perda significativa de 20% do peso corporal em 30% dos participantes em seu uso durante análise inicial, podendo ser comparado aos resultados de gastrectomia vertical. Outrossim, acarretou melhorias de fatores de risco cardiometabólicos e na qualidade de vida.¹⁰

Atualmente, um ensaio clínico randomizado foi realizado, chamado Semaglutide Effects on Heart Disease and Stroke in Patients with Overweight or Obesity (SELECT), o qual foi desenvolvido para comparar a utilização de semaglutida, na dose de 2,4 mg aplicada via subcutânea semanalmente, com placebos. Tal estudo visou evidenciar a preeminência do uso do agonista de GLP-1 para redução de riscos cardiovasculares e ao mesmo tempo da diminuição da obesidade.¹⁴ De acordo com Lincoff ¹⁵, o estudo comprovou a efetividade da semaglutida e sua superioridade se comparada ao placebo, no quesito de emagrecimento, mas também na redução de eventos cardiovasculares maiores em um período médio de 39,8 meses.

Conforme Moraes ¹², as medicações análogas ao GLP-1, apresentam mecanismos cardioprotetores anti-inflamatórios, o que minimiza disfunções endoteliais e lesões isquêmicas cardíacas. Contudo, podem ocorrer ao paciente palpitações e hipotensão postural, ambas sem explicações bem definidas, mas que provavelmente estão relacionadas à ativação do sistema nervoso simpático ou vasodilatação sistêmica com taquicardia reflexa.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, pode-se então evidenciar a eficácia das drogas análogas ao GLP-1 no processo de emagrecimento, por meio de mecanismos que aumentam a saciedade e o tempo de esvaziamento gástrico. Além disso, ainda que tenham sido criados inicialmente para tratamento de Diabetes Mellitus tipo 2, apresentam-se de forma segura aos pacientes que não são portadores de tal morbidade e que não foram diagnosticados com alguma forma de resistência insulínica.

Decorrente da perda de peso, com o uso dos fármacos, há também benefícios diante dos desfechos cardiovasculares, uma vez que o paciente sofrerá uma redução dos níveis lipídicos do corpo, o que contribuirá para diminuição de processos pró inflamatórios e do risco cardiovascular. Ademais, o próprio funcionamento das drogas gera efeito cardioprotetor e diminui os riscos de eventos cardiovasculares maiores e a mortalidade por todas as causas.

Além disso, seu uso traz vantagens quanto a redução da resistência insulínica, do acúmulo de lipídios no fígado, do estado pró-inflamatório do corpo decorrente da obesidade, como também redução de eventos relacionados à aterosclerose e de mortalidade, não só por motivos cardiovasculares, mas também por todas as causas.

REFERÊNCIAS

- 1 CERCATO, C.; FONSECA, F. A. Cardiovascular risk and obesity. **Diabetology & metabolic syndrome**, v. 11, n. 1, p. 1–15, 2019.
- 2 ARD, J. et al. Weight Loss and Maintenance Related to the Mechanism of Action of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. **Advances in Therapy**, v. 38, n. 6, p. 2821–2839, 11 maio 2021.
- 3 WILDING, J. P. H.; BATTERHAM, R. L.; CALANNA, S. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. **The New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 11, p. 989–1002, 10 fev. 2021.
- 4 LUNDGREN, J. R. et al. Healthy Weight Loss Maintenance with Exercise, Liraglutide, or Both Combined. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 18, p. 1719–1730, 6 maio 2021.
- 5 GIUGLIANO, D. et al. GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. **Cardiovascular Diabetology**, v. 20, n. 1, 15 set. 2021.
- 6 LAFFERTY, R. A.; FLATT, P. R.; IRWIN, N. GLP-1/GIP analogs: potential impact in the landscape of obesity pharmacotherapy. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 24, n. 5, p. 587–597, 1 abr. 2023.
- 7 MASELLI, D. B. et al. Effects of liraglutide on gastrointestinal functions and weight in obesity: A randomized clinical and pharmacogenomic trial. v. 30, n. 8, p. 1608–1620, 27 jul. 2022.
- 8 SINGH, G.; KRAUTHAMER, M.; BJALME-EVANS, M. Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management. **Journal of Investigative Medicine**, v. 70, n. 1, p. jim-2021-001952, 27 out. 2021.
- 9 WILMINGTON, R. et al. Liraglutide 3.0 mg (Saxenda©) for Weight Loss and Remission of Pre-Diabetes. Real-World Clinical Evaluation of Effectiveness among Patients Awaiting Bariatric Surgery. **Obesity Surgery**, 28 nov. 2023.
- 10 CHAO, A. M. et al. Semaglutide for the treatment of obesity. **Trends in Cardiovascular Medicine**, v. 33, n. 3, dez. 2021.

11 NAUCK, M. A. et al. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. **Molecular Metabolism**, v. 46, n. 46, p. 101102, abr. 2021.

12 MORAES, A. L. S. M. DE et al. Efeitos adversos da semaglutida comparada à liraglutida: uma revisão integrativa de literatura. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 10, p. e579111033181–e579111033181, 11 ago. 2022.

13 AO, N. et al. Liraglutide ameliorates lipotoxicity-induced inflammation through the mTORC1 signalling pathway. **Peptides**, v. 133, p. 170375–170375, 1 nov. 2020.

14 RYAN, D. H. et al. Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity (SELECT) rationale and design. **American Heart Journal**, v. 229, p. 61–69, nov. 2020.

15 LINCOFF, A. M. et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. **The New England Journal of Medicine**, v. 389, n. 24, 11 nov. 2023.