

Artigo

EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANÁLOGOS DO GLP-1 NO TRATAMENTO DA OBESIDADE EM ADOLESCENTES: REVISÃO INTEGRATIVA

EFFICACY AND SAFETY OF GLP-1 ANALOGS IN THE TREATMENT OF OBESITY IN TEENAGERS: INTEGRATIVE REVIEW

Rayllane Santos Nunes¹

Rayanne Izabel Maciel de Sousa²

Valdetrudes Júnior Holanda dos Santos³

Júlia Alves Bandeira Neta⁴

Ítalo Bruno Feitosa Coutinho Braga⁵

Natália Bitu Pinto⁶

RESUMO – Introdução: A obesidade é uma doença crônica multifatorial e um problema mundial de saúde pública. O tratamento da obesidade tem como base a intervenção no estilo de vida, podendo-se considerar a terapia farmacológica como adjuvante, conforme diretrizes clínicas. Para adolescentes, as opções medicamentosas aprovadas ainda são limitadas, o que tem estimulado diversos estudos em busca de novas possibilidades. **Objetivo:** O presente trabalho objetivou averiguar a eficácia e a segurança dos análogos do GLP-1 no tratamento da obesidade em adolescentes, buscando descrever os perfis de tolerabilidade. **Métodos:** revisão integrativa da literatura, a partir da busca nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde, utilizando-se os descritores “Peptídeo-1 semelhante ao glucagon”, “Liraglutida”, “Semaglutida”, “Obesidade” e “Adolescentes”,

¹ Estudante do curso de graduação em Medicina, Universidade Federal de Campina Grande (UFCG).

² Estudante do curso de graduação em Medicina, Universidade Federal de Campina Grande (UFCG).

³ Estudante do curso de graduação em Medicina, Universidade Federal de Campina Grande (UFCG).

⁴ Estudante do curso de graduação em Medicina, Universidade Federal de Campina Grande (UFCG).

⁵ Estudante do curso de graduação em Medicina, Universidade Federal de Campina Grande (UFCG).

⁶ Farmacêutica, Mestre e Doutora em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará (UFC), Docente do curso de Medicina na Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Cajazeiras-PB, Brasil. E-mail: nataliabit@gmail.com



Artigo

nos idiomas português e inglês, publicados nos últimos 5 anos. **Resultados:** Os artigos selecionados foram todos publicados em periódicos internacionais, sendo quatro estudos randomizados e controlados por placebo, um ensaio clínico não randomizado e não controlado e uma meta-análise. O estudo mais recente foi publicado no ano de 2022 e o mais antigo em 2020. **Considerações finais:** Com base nas evidências apresentadas, conclui-se que os análogos do GLP-1 são fármacos promissores no tratamento de sobrepeso e obesidade em adolescentes, apresentando eficácia e perfil de tolerabilidade semelhante aos observados em estudos com adultos. Estudos adicionais são necessários, considerando a limitação da quantidade de evidências presentes na literatura.

Palavras-chave: Peptídeo-1 semelhante ao glucagon. Liraglutida. Semaglutida. Obesidade. Adolescentes.

ABSTRACT – Introduction: Obesity is a chronic multifactorial disease and a global public health problem. The treatment of obesity is based on lifestyle intervention, and pharmacological therapy can be considered as an adjuvant, according to clinical guidelines. For teenagers, approved drug options are still limited, which has stimulated several studies in search of new possibilities. **Objective:** This study aimed to assess the efficacy and safety of GLP-1 analogues in the treatment of obesity in teenagers, seeking to describe their tolerability. **Methods:** integrative literature review, based on a search in the PubMed and Virtual Health Library databases, using the keywords “Glucagon-like peptide-1”, “Liraglutide”, “Semaglutide”, “Obesity” and “Teenagers”, in Portuguese and English, published in the last 5 years. **Results:** The selected articles have all been published in international journals, four randomized and placebo-controlled trials, one non-randomized and non-controlled clinical trial and one meta-analysis. The most recent study was published in 2022 and the oldest in 2020. **Final considerations:** Based on the evidence presented, it is concluded that GLP-1 analogues are promising drugs in the treatment of overweight and obesity in teenagers, with efficacy, safety, and tolerability profiles similar to the ones seen in studies with adults. Further studies are needed, considering the limited amount of evidence found in the literature.

Keywords: Glucagon-like peptide 1. Liraglutide. Semaglutide. Obesity. Teenagers.



EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANÁLOGOS DO GLP-1 NO TRATAMENTO DA OBESIDADE EM
ADOLESCENTES: REVISÃO INTEGRATIVA

DOI: 10.29327/213319.23.3-4

Páginas 60 a 82

Artigo

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica multifatorial e um problema mundial de saúde pública (BESSESEN; VAN GAAL, 2018). O Atlas Mundial da Obesidade 2022 estima que até 2030, cerca de 1 bilhão de pessoas viverá com obesidade, dentre os quais, mais de 150 milhões serão adolescentes (WORLD OBESITY FEDERATION, 2022). A obesidade reduz a expectativa de vida por estar associada a complicações como doenças cardiovasculares, Diabetes Mellitus e câncer (GUH *et al.*, 2009).

O tratamento da obesidade tem como base a intervenção no estilo de vida (dieta e exercícios físicos), podendo-se considerar a terapia farmacológica como adjuvante, conforme diretrizes clínicas (WHARTON *et al.*, 2020). Entre os candidatos ao tratamento medicamentoso, estão os indivíduos com Índice de Massa Corporal (IMC – peso, em quilogramas, dividido pela altura, em metros, ao quadrado) $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$ ou 27 a 29,9 Kg/m^2 na presença de comorbidades relacionadas ao peso, que apresentaram falha em atingir as metas de perda de peso com o tratamento não farmacológico (APOVIAN, 2015). Para adolescentes, as opções medicamentosas aprovadas ainda são limitadas, o que tem estimulado diversos estudos em busca de novas possibilidades (FIGLIA-PECK; FEINSTEIN; FISHER, 2020).

Os análogos do GLP-1 (do inglês *Glucagon Like Peptide-1*), inicialmente desenvolvidos para tratamento do Diabetes Mellitus, vêm sendo amplamente estudados nos últimos anos quanto ao seu papel na perda de peso (ARD *et al.*, 2021). O tratamento farmacológico da obesidade ganhou novas perspectivas com a incrementação dessas medicações, as quais têm demonstrado resultados animadores e seguros em adultos, quando bem indicadas (WILDING *et al.*, 2021). Nesse contexto, tendo em vista a crescente preocupação acerca da relação entre obesidade e a população jovem, este trabalho se propôs a averiguar a eficácia e a segurança dos análogos do GLP-1 no tratamento da obesidade em adolescentes, buscando identificar os principais fármacos estudados, bem como descrever os perfis de tolerabilidade observados.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. A construção desse tipo de estudo se fundamenta em seis etapas: elaboração de uma pergunta norteadora, busca na



EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANÁLOGOS DO GLP-1 NO TRATAMENTO DA OBESIDADE EM ADOLESCENTES: REVISÃO INTEGRATIVA

DOI: 10.29327/213319.23.3-4

Páginas 60 a 82

Artigo

literatura com base em critérios de inclusão e exclusão, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados e apresentação da revisão (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

A pesquisa foi elaborada a partir do seguinte questionamento: “O uso de análogos do GLP-1 é eficaz e seguro no tratamento da obesidade em adolescentes?”. No intuito de responder à pergunta norteadora, a busca foi realizada nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando-se os descritores “Peptídeo-1 semelhante ao glucagon”, “Liraglutida”, “Semaglutida”, “Obesidade” e “Adolescentes” nos idiomas português – cadastrados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) – e inglês, “*Glucagon-like peptide 1*”, “*Liraglutide*”, “*Semaglutide*”, “*Obesity*” e “*Teenagers*” de acordo com o *Medical Subject Headings* (MeSH).

Foram incluídos artigos de estudos experimentais e não experimentais, publicados nos últimos 5 anos, nos idiomas português e inglês, com textos completos. Foram excluídas publicações repetidas, em outros idiomas, artigos não disponíveis na íntegra e que não contemplam os objetivos traçados. A seleção dos artigos se deu a partir das fases de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão, de acordo com o fluxograma PRISMA 2020 (PAGE *et al.*, 2022) (Figura 1).



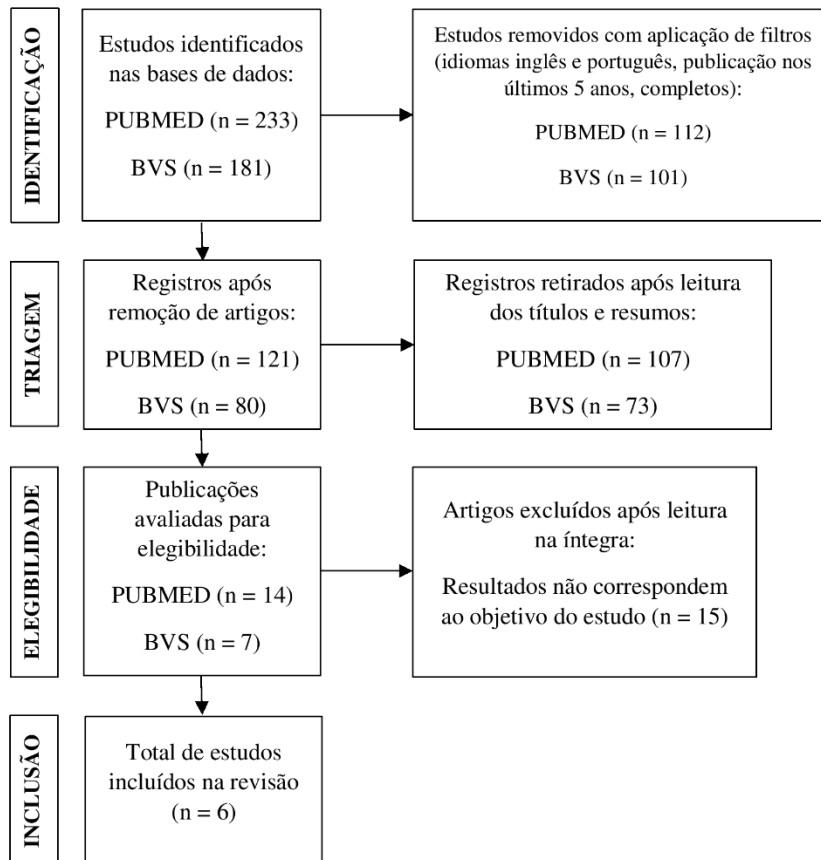
EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANÁLOGOS DO GLP-1 NO TRATAMENTO DA OBESIDADE EM
ADOLESCENTES: REVISÃO INTEGRATIVA

DOI: 10.29327/213319.23.3-4

Páginas 60 a 82

Artigo

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos.



Fonte: elaborada pelos autores.

RESULTADOS

Todos os artigos selecionados foram publicados em periódicos internacionais, sendo quatro estudos randomizados e controlados por placebo, um ensaio clínico não randomizado e não controlado e uma meta-análise. O estudo mais recente foi publicado



EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANÁLOGOS DO GLP-1 NO TRATAMENTO DA OBESIDADE EM ADOLESCENTES: REVISÃO INTEGRATIVA

DOI: 10.29327/213319.23.3-4

Páginas 60 a 82

Artigo

no ano de 2022 e o mais antigo em 2020. A Tabela 1 consiste no instrumento utilizado para extração dos dados e apresenta uma síntese dos artigos selecionados, de acordo com título do artigo, autores, ano de publicação, periódico, delineamento do estudo, principais resultados e conclusão.

Tabela 1 - Síntese dos artigos selecionados para a pesquisa.

Título	Autores, ano de publicação e periódico	Delineamento	Principais resultados	Conclusão
Um estudo randomizado e controlado de Liraglutida para adolescentes com obesidade.	KELLY <i>et al.</i> , 2020. New England Journal of Medicine.	Ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego.	A Liraglutida foi superior ao placebo em relação à alteração da linha de base na pontuação do desvio padrão do IMC na semana 56. Uma redução no IMC de pelo menos 5% foi observada em 51 dos 113 participantes no grupo Liraglutida e em 20 dos 105 participantes no grupo placebo e uma redução no IMC de pelo menos 10% foi observada em 33	Em adolescentes com obesidade, o uso de Liraglutida (3,0 mg) associada à terapia de estilo de vida levou a uma redução significativamente e maior no escore de desvio padrão do IMC do que o placebo associado à terapia de estilo de vida.



Temas em Saúde

Volume 23, Número 3

ISSN 2447-2131

João Pessoa, 2023

Artigo

			e 9, respectivamente. Mais participantes no grupo Liraglutida do que no grupo placebo tiveram eventos adversos gastrointestinais (81 de 125 vs. 46 de 126) e eventos que levaram à descontinuação do tratamento experimental (13 vs.0). Poucos participantes em ambos os grupos tiveram eventos adversos graves (3 vs. 5).	
Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de 6 meses de Exenatida semanal em adolescentes com obesidade.	WEGHUBER <i>et al.</i> , 2020. <i>Pediatric Obesity</i> .	Ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego.	Após 24 semanas, a Exenatida reduziu o IMC-SDS (Score z) em 0,09, correspondendo a 3,0 kg de redução de peso, IMC em 0,83 kg/m ² e IMC como % do percentil 95 em 2,9%. A Exenatida ainda	O tratamento de adolescentes com obesidade grave com Exenatida de liberação prolongada é geralmente bem tolerado e leva a uma redução modesta nas métricas de IMC e melhora na tolerância à



EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANÁLOGOS DO GLP-1 NO TRATAMENTO DA OBESIDADE EM ADOLESCENTES: REVISÃO INTEGRATIVA

DOI: 10.29327/213319.23.3-4

Páginas 60 a 82

Artigo

			<p>mostrou impacto da redução da circunferência abdominal, tecido adiposo subcutâneo, na glicemia de 2 horas no TOTG e colesterol total. Os efeitos colaterais mais comuns foram gastrointestinais (flatulência, náusea, diarreia, constipação, dor abdominal, eructações, vômitos e dor na boca), infecções (respiratórias, gastrointestinais e urinárias) e distúrbios do sistema nervoso (dor de cabeça, tontura, síncope, tremor das mãos e parestesia). Os perfis de segurança e tolerabilidade foram</p>	<p>glicose e colesterol. O estudo indica que o tratamento fornece efeitos benéficos adicionais além da redução do IMC para o grupo de pacientes.</p>
--	--	--	--	--



EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANÁLOGOS DO GLP-1 NO TRATAMENTO DA OBESIDADE EM ADOLESCENTES: REVISÃO INTEGRATIVA

DOI: 10.29327/213319.23.3-4

Páginas 60 a 82

Artigo

			comparáveis aos do placebo.	
Um ensaio clínico randomizado de fase 3 usando um agonista do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon uma vez por semana em adolescentes e adultos jovens com obesidade hipotalâmica .	ROTH <i>et al.</i> , 2021. Diabetes, Obesity & Metabolism	Ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego.	A diferença entre os grupos para alteração no IMC não foi significativa. No entanto, no grupo Exenatida, dois indivíduos tiveram reduções de IMC em mais de 5% e em quatro indivíduos o IMC foi reduzido em 2,5% ou mais em 36 semanas. No grupo placebo, nenhum indivíduo teve reduções de IMC em mais de 5% e em dois indivíduos o IMC foi reduzido em 2,5% ou mais em 36 semanas. Todos os pacientes tratados com placebo exibiram um aumento na % de tecido adiposo,	Os análogos do GLP-1 são um tratamento promissor e seguro para melhorar ou estabilizar a obesidade hipotalâmica em crianças e adultos jovens. Mais pesquisas são necessárias para entender os fatores que têm impacto ou podem prever o sucesso do tratamento, bem como estratégias para identificar a dose ideal do medicamento.



Temas em Saúde

Volume 23, Número 3

ISSN 2447-2131

João Pessoa, 2023

Artigo

			enquanto 50% dos pacientes tratados com Exenatida viu reduções em sua % de tecido adiposo. Os efeitos colaterais relacionados ao trato gastrointestinal foram mais comuns e mais frequentes no grupo Exenatida, incluindo dor abdominal, náusea, vômito e diarreia. Reações no local da injeção foram comuns (Exenatida 30%, placebo 22%).	
Liraglutida combinada com modificação intensa do estilo de vida no manejo da obesidade em	APPERLEY <i>et al.</i> , 2021. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.	Ensaio clínico não randomizado e não controlado.	Os resultados mostraram perda significativa de peso ao longo dos três meses com redução média de 5,4 kg. A queda média do IMC foi de 2,1 kg/m ² . A resolução das	A medicação Liraglutida, aliada a uma terapia de estilo de vida guiada por equipe multidisciplinar dedicada, é eficaz e segura no tratamento do



EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANÁLOGOS DO GLP-1 NO TRATAMENTO DA OBESIDADE EM ADOLESCENTES: REVISÃO INTEGRATIVA

DOI: 10.29327/213319.23.3-4

Páginas 60 a 82

Temas em Saúde

Volume 23, Número 3

ISSN 2447-2131

João Pessoa, 2023

Artigo

adolescentes			complicações associadas à obesidade (aumento da pressão intracraniana e esteato-hepatite) foi observada após a perda de peso. A ansiedade e os sintomas depressivos melhoraram ao longo do curso de intervenção de três meses, especialmente características do transtorno de ansiedade. Ocasionalmente, as pacientes relataram um curto período de sintomas gastrointestinais leves (náuseas) durante o uso de Liraglutida, mas isso não afetou a adesão e foi resolvido rapidamente sem intervenção.	excesso de peso em adolescentes, levando à reversão das complicações relacionadas à obesidade e melhora dos sintomas psicológicos.
--------------	--	--	--	--



EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANÁLOGOS DO GLP-1 NO TRATAMENTO DA OBESIDADE EM ADOLESCENTES: REVISÃO INTEGRATIVA

DOI: 10.29327/213319.23.3-4

Páginas 60 a 82

Temas em Saúde

Volume 23, Número 3

ISSN 2447-2131

João Pessoa, 2023

Artigo

			Nenhuma paciente relatou qualquer sinal ou evidência de hipoglicemia.	
Segurança e eficácia de agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon em crianças e adolescentes com obesidade: uma meta-análise.	RYAN <i>et al.</i> , 2021. The Journal of Pediatrics.	Meta-análise.	Foram identificados nove estudos envolvendo 574 participantes, dos quais 3 envolviam Exenatida e 6 envolviam Liraglutida. O uso de agonistas do receptor GLP-1 causou uma redução modesta no peso corporal, IMC e score z de IMC. Embora nenhuma melhora no perfil lipídico tenha sido observada, uma diminuição modesta na pressão arterial sistólica foi detectada. Os eventos adversos observados no tratamento com	Esta meta-análise indica que os agonistas do receptor GLP-1 são seguros e eficazes na redução modesta de peso, IMC, hemoglobina glicada A1c (HbA1c) e pressão arterial sistólica em crianças e adolescentes com obesidade em um ambiente clínico, embora com taxas aumentadas de náusea.



EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANÁLOGOS DO GLP-1 NO TRATAMENTO DA OBESIDADE EM ADOLESCENTES: REVISÃO INTEGRATIVA

DOI: 10.29327/213319.23.3-4

Páginas 60 a 82

Temas em Saúde

Volume 23, Número 3

ISSN 2447-2131

João Pessoa, 2023

Artigo

			agonistas do receptor do GLP-1 foram mais frequentes no trato gastrointestinal, com um risco aumentado de náusea, vômitos, diarreia e dor abdominal. Um único episódio de pancreatite aguda foi detectado entre todos os participantes tratados com Liraglutida.	
Semaglutida uma vez por semana em adolescentes com obesidade.	WEGHUBER <i>et al.</i> , 2022. New England Journal of Medicine.	Ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego.	180 (90%) dos participantes completaram o tratamento. A alteração média no IMC desde o início até a semana 68 foi de -16,1% com Semaglutida e 0,6% com placebo. Na semana 68, um total de 95 dos 131 participantes (73%) no grupo	Entre adolescentes com obesidade, o tratamento com uma dose semanal de 2,4 mg de Semaglutida, associada à intervenção no estilo de vida resultou em maior redução no IMC do que apenas



EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANÁLOGOS DO GLP-1 NO TRATAMENTO DA OBESIDADE EM ADOLESCENTES: REVISÃO INTEGRATIVA

DOI: 10.29327/213319.23.3-4

Páginas 60 a 82

Temas em Saúde

Volume 23, Número 3

ISSN 2447-2131

João Pessoa, 2023

Artigo

			<p>semaglutida teve perda de peso de 5% ou mais, em comparação com 11 dos 62 participantes (18%) no grupo placebo. As reduções no peso corporal e a melhora em relação aos fatores de risco cardiometabólicos. A incidência de eventos adversos gastrointestinais foi maior com Semaglutida do que com placebo (62% vs. 42%), incluindo náuseas, vômitos e diarreia. De acordo com os scores de avaliação de saúde mental, não houve diferenças entre os dois grupos.</p>	<p>intervenção no estilo de vida.</p>
--	--	--	---	---------------------------------------

Fonte: elaborada pelos autores.



EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANÁLOGOS DO GLP-1 NO TRATAMENTO DA OBESIDADE EM ADOLESCENTES: REVISÃO INTEGRATIVA

DOI: 10.29327/213319.23.3-4

Páginas 60 a 82

Artigo

DISCUSSÃO

O Atlas Mundial da Obesidade 2022, publicado pela World Obesity Federation, prevê que em 2030 mais de 150 milhões de adolescentes terão obesidade (WORLD OBESITY FEDERATION, 2022). Nessa faixa etária, as diretrizes para controle de peso recomendam a modificação no estilo de vida como estratégia primordial (STYNE *et al.*, 2017). No entanto, observa-se que alterações no IMC e a manutenção do peso a longo prazo ainda são desafios significativos (ELLS *et al.*, 2018).

As opções farmacológicas para o tratamento da obesidade em crianças e adolescentes são limitadas, mas devem ser consideradas frente à ineficácia da intervenção no estilo de vida de forma isolada (STYNE *et al.*, 2017). As medicações aprovadas atualmente pela Food and Drug Administration (FDA) são o Orlistat (120 mg), a Fentermina-Topiramato (7,5 mg + 46 mg ou 15 mg + 92 mg) e a Liraglutida (3,0 mg) para adolescentes a partir de 12 anos de idade (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2022a; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2022b; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2022c).

A aprovação de análogos do GLP-1 no tratamento de sobrepeso e obesidade em adultos sugeriu mais uma alternativa farmacológica para adolescentes, incitando o desenvolvimento de pesquisas acerca da eficácia e segurança desses fármacos nessa faixa etária (FIGLIA-PECK; FEINSTEIN; FISHER, 2020).

O estudo ESCALE TEENS, um ensaio randomizado, controlado, duplo-cego avaliou a eficácia e segurança da Liraglutida subcutânea diária (dose inicial de 0,6mg, aumentando semanalmente até a dose máxima tolerada de 3,0 mg) em adolescentes de 12 a <18 anos como adjuvante na terapia do estilo de vida para perda de peso. Após 56 semanas de tratamento, foi observada uma redução no IMC de pelo menos 5% em 43,3% dos participantes no grupo liraglutida e em 18,7% no grupo placebo. Uma redução no IMC de pelo menos 10% foi observada em 26,1 e 8,1%, respectivamente. Eventos gastrointestinais (incluindo náusea, vômito e diarreia) foram mais frequentes com a Liraglutida, especialmente nas primeiras 4 a 8 semanas do tratamento. Episódios de hipoglicemia foram mais comuns no grupo Liraglutida, mas nenhum foi considerado grave (KELLY *et al.*, 2020). Em consonância com o estudo SCALE, que evidenciou a eficácia e a segurança da Liraglutida 3,0 mg em adultos, as alterações no peso corporal foram semelhantes, bem como os efeitos adversos relatados e, assim como observado em adultos, houve uma recuperação de peso no período de acompanhamento de 26 semanas



EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANÁLOGOS DO GLP-1 NO TRATAMENTO DA OBESIDADE EM ADOLESCENTES: REVISÃO INTEGRATIVA

DOI: 10.29327/213319.23.3-4

Páginas 60 a 82

Artigo

(após término do tratamento farmacológico), o que suporta o conceito de que a obesidade é uma doença crônica, que necessita de intervenções multidisciplinares (PI-SUNYER *et al.*, 2015). Esse estudo concluiu que a Liraglutida 3,0 mg (Saxenda®) é uma medicação eficaz e segura em adolescentes, o que levou à sua aprovação pela FDA (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2022b) e pela Anvisa (BRASIL, 2020) para jovens a partir de 12 anos de idade.

Um ensaio clínico não controlado analisou o impacto da Liraglutida, na dose variando de 1,2 mg a 3,0 mg, associada a um acompanhamento multidisciplinar quinzenal para mudança no estilo de vida, por um período de 3 meses. Sete adolescentes do sexo feminino, com idade média de 14,9 anos, IMC acima do percentil 98 e complicações associadas à obesidade participaram do estudo. Ao final do tratamento, observou-se uma redução média de 5,4 Kg de peso corporal e 2,1 kg/m² do IMC, além da resolução de complicações relacionadas à obesidade, como hipertensão intracraniana e esteato-hepatite. Ademais, com a aplicação da Escala Revisada de Ansiedade e Depressão Infantil, foi observada uma melhora dos sintomas de ansiedade e depressão ao longo da terapia. Quanto à segurança da medicação, cada paciente apresentou boa tolerância, apresentando efeitos gastrointestinais leves, os quais não impactaram na aderência ao tratamento (APPERLEY *et al.*, 2021).

A eficácia e os efeitos colaterais da Liraglutida neste estudo se mostraram-se concordantes com os resultados observados no SCALE TEENS (KELLY *et al.*, 2020). O trabalho mostrou o impacto da perda de peso na saúde mental das participantes. Este dado complementa as evidências de que a obesidade predispõe ao desenvolvimento de transtornos mentais e piora a qualidade de vida (ABIRI *et al.*, 2022). Além disso, o acompanhamento multidisciplinar é um ponto que ganha destaque neste estudo, demonstrando que o tratamento medicamentoso da obesidade não deve ser constituído pela introdução de medicações de modo isolado, mas que necessita de uma assistência global ao paciente, incluindo exercícios físicos e abordagens nutricional e psicológica, a fim de facilitar a aderência e a manutenção dos resultados (FERIANI *et al.*, 2021).

Um estudo randomizado, controlado, duplo-cego de 24 semanas, analisou a eficácia e a segurança da Exenatida 2,0 mg de aplicação subcutânea e semanal ou Placebo, associada à intervenção no estilo de vida. Um total de 44 crianças e adolescentes de 10 a 18 anos com obesidade participaram da pesquisa. Após as 24 semanas, a Exenatida mostrou alterações do IMC e do peso corporal importantes, além de impactos na redução da circunferência abdominal, tecido adiposo subcutâneo, na glicemia de 2 horas no TOTG



EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANÁLOGOS DO GLP-1 NO TRATAMENTO DA OBESIDADE EM
ADOLESCENTES: REVISÃO INTEGRATIVA

DOI: 10.29327/213319.23.3-4

Páginas 60 a 82

Artigo

e colesterol total. Quanto aos efeitos colaterais e adversos, os mais frequentes foram gastrointestinais (flatulência, náusea, diarreia, constipação, dor abdominal, eructações e vômitos), observados com frequência durante do uso de outros análogos do GLP-1 (KELLY *et al.*, 2020; WEGHUBER *et al.*, 2022). Os perfis de segurança e tolerabilidade foram comparáveis aos do Placebo (WEGHUBER *et al.*, 2020).

Um ensaio de fase 3, randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, acompanhou 42 jovens de 10 a 25 anos com lesão hipotalâmica após tumor intracraniano e obesidade hipotalâmica (OH). Os participantes foram randomizados para receber injeções subcutâneas uma vez por semana de Exenatida 2,0 mg ou Placebo por 36 semanas. A Exenatida demonstrou uma redução modesta no IMC comparada ao placebo. O estudo mostrou impactos relevantes no controle glicêmico, colesterol total e LDL, demonstrando benefícios além da perda de peso. O fármaco foi bem tolerado, apesar dos efeitos gastrointestinais (náusea, vômito, dor abdominal e diarreia) serem comuns (ROTH *et al.*, 2021).

Os estudos conduzidos por Roth *et al.* (2020) e Weghuber *et al.* (2020) demonstraram que, ao levar a uma redução modesta do IMC em adolescentes com obesidade e à diminuição de parâmetros relacionados ao aumento do risco cardiometabólico, somados a um perfil de boa tolerabilidade, a Exenatida de liberação prolongada é uma alternativa viável. No entanto, observa-se a necessidade de estudos adicionais com ampliação do número de indivíduos a serem avaliados, no intuito de produzir resultados mais confiáveis em comparação aos outros análogos do GLP-1 em análise.

Uma meta-análise prospectiva foi realizada a partir de ensaios clínicos randomizados que examinaram o peso, IMC, efeitos cardiometabólicos ou gastrointestinais dos agonistas do receptor GLP-1 em crianças e adolescentes com obesidade. Foram identificados nove estudos envolvendo 574 participantes, dos quais 3 envolviam Exenatida e 6 envolviam Liraglutida. O uso de agonistas do receptor GLP-1 causou uma redução modesta no peso corporal, IMC e score z de IMC, além de impactos positivos no controle glicêmico e de redução na pressão arterial sistólica. Os efeitos colaterais observados durante o tratamento com análogos do GLP-1 foram mais frequentemente relacionados ao trato gastrointestinal, demonstrando risco aumentado de náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. Cinco estudos com a Liraglutida, que examinaram as enzimas pancreáticas, mostraram aumentos de amilase e lipase, os quais



Artigo

não apresentaram implicações clínicas, exceto em um caso que desenvolveu um episódio de pancreatite aguda (RYAN *et al.*, 2021).

Em 2022, foi publicado o estudo STEP TEENS, o qual comparou a eficácia e a segurança da Semaglutida subcutânea semanal 2,4 mg com o Placebo, associando ambos à mudança no estilo de vida, em adolescentes com obesidade, semelhantemente ao estudo STEP, conduzido com adultos. A Semaglutida promoveu reduções importantes no IMC e no peso corporal, com maior impacto que no grupo placebo, atingindo limites de perda de peso de 5 a 20%. Comparada às alterações observadas com outros análogos do GLP-1 e outros medicamentos antiobesidade, a Semaglutida mostrou reduções no peso corporal e IMC significativamente maiores (KELLY *et al.*, 2020; KELLY *et al.*, 2022; O'CONNOR *et al.*, 2017; WEGHUBER *et al.*, 2020). Em comparação ao placebo, a Semaglutida mostrou uma redução de -17,4 pontos percentuais no peso corporal, alteração ainda maior que a observada no estudo STEP, de -12,4 pontos percentuais (WILDING *et al.*, 2021). A Semaglutida ainda mostrou impacto na melhora de parâmetros cardiometabólicos, diminuindo a chance de eventos cardiovasculares na idade adulta (JACOBS *et al.*, 2022). Quanto ao perfil de segurança da Semaglutida, esta apresentou consonância com o que foi demonstrado em adultos e no uso de outros análogos do GLP-1. Eventos gastrointestinais foram os mais frequentemente relatados, como previsto (WEGHUBER *et al.*, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nas evidências apresentadas, conclui-se que os análogos do GLP-1 são fármacos promissores no tratamento de sobrepeso e obesidade em adolescentes. Além da Liraglutida, já aprovada para essa faixa etária, outros análogos do GLP-1, especialmente a Semaglutida na dose semanal de até 2,4 mg, se bem indicados e em associação à mudança no estilo de vida, demonstram ser alternativas terapêuticas eficazes e seguras em adolescentes.

Além dos efeitos na redução do peso corporal e IMC, foi observada melhora dos indicadores cardiometabólicos e na qualidade de vida. Os efeitos adversos gastrointestinais são mais frequentes nas primeiras semanas de tratamento. Os incretinomiméticos demonstraram boa tolerância e um bom perfil de segurança. São necessários estudos adicionais acerca da eficácia e da segurança da Exenatida de uso



Artigo

prolongado. Apesar de serem estudos de alto nível de evidência, a quantidade de publicações presentes na literatura ainda é limitado.

REFERÊNCIAS

ABIRI, Behnaz *et al.* Mental health and quality of life in different obesity phenotypes: a systematic review. **Health and Quality of Life Outcomes**, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 63-77, 19 abr. 2022. Springer Science and Business Media LLC.

<http://dx.doi.org/10.1186/s12955-022-01974-2>.

APOVIAN, Caroline M. et al. Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 100, n. 2, p. 342-362, 15 fev. 2015. Endocrine Society.

<https://doi.org/10.1210/jc.2014-3415>

APPERLEY, Louise J. *et al.* Liraglutide combined with intense lifestyle modification in the management of obesity in adolescents. **Journal Of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, [S.L.], v. 34, n. 5, p. 613-618, 7 abr. 2021. Walter de Gruyter GmbH.

<http://dx.doi.org/10.1515/jpem-2020-0714>.

ARD, Jamy *et al.* Weight Loss and Maintenance Related to the Mechanism of Action of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. **Advances In Therapy**, [S.L.], v. 38, n. 6, p. 2821-2839, 11 maio 2021. Springer Science and Business Media LLC.

<http://dx.doi.org/10.1007/s12325-021-01710-0>.

BESSESEN, Daniel H; VAN GAAL, Luc F. Progress and challenges in anti-obesity pharmacotherapy. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, [S.L.], v. 6, n. 3, p. 237-248, mar. 2018. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(17\)30236-x](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30236-x).

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Saxenda (liraglutida)**: nova indicação. Nova indicação. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/saxenda-liraglutida-nova-indicacao>. Acesso em: 21 mar. 2023.



EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANÁLOGOS DO GLP-1 NO TRATAMENTO DA OBESIDADE EM ADOLESCENTES: REVISÃO INTEGRATIVA

DOI: 10.29327/213319.23.3-4

Páginas 60 a 82

Artigo

ELLS, Louisa J. *et al.* Interventions for treating children and adolescents with overweight and obesity: an overview of Cochrane reviews. **International Journal of Obesity**, [S.L.], v. 42, n. 11, p. 1823-1833, 9 out. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41366-018-0230-y>.

ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Qsymia: highlights of prescribing information**. 2022a. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=022580>. Acesso em: 21 mar. 2023.

ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Saxenda: highlights of prescribing information**. 2022b. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=206321>. Acesso em: 21 mar. 2023.

ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Xenical: highlights of prescribing information**. 2022c. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=020766>. Acesso em: 21 mar. 2023.

FERIANI, Franklin Daré *et al.* IMPORTÂNCIA DA APLICABILIDADE DE POLÍTICAS PÚBLICAS EM ADOLESCENTES OBESOS. **Cadernos Camilliani e- ISSN: 2594-9640**, [S.l.], v. 18, n. 2, p. 2720-2734, jun. 2021. ISSN 2594-9640. Disponível em: <<https://www.saocamilo-es.br/revista/index.php/cadernoscamilliani/article/view/489>>. Acesso em: 22 mar. 2023.

FIGLIA-PECK, Stephanie di; FEINSTEIN, Ronald; FISHER, Martin. Treatment of children and adolescents who are overweight or obese. **Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care**, [S.L.], v. 50, n. 9, p. 100871, set. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cppeds.2020.100871>.

GUH, Daphne P. *et al.* The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. **BMC Public Health**, [S.L.], v. 9, n.



EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANÁLOGOS DO GLP-1 NO TRATAMENTO DA OBESIDADE EM ADOLESCENTES: REVISÃO INTEGRATIVA

DOI: 10.29327/213319.23.3-4

Páginas 60 a 82

Artigo

1, p. 88-108, 25 mar. 2009. Springer Science and Business Media LLC.
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-9-88>.

JACOBS, David R. *et al.* Childhood Cardiovascular Risk Factors and Adult Cardiovascular Events. **New England Journal of Medicine**, [S.L.], v. 386, n. 20, p. 1877-1888, 19 maio 2022. Massachusetts Medical Society.
<http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2109191>.

KELLY, Aaron S. *et al.* A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. **New England Journal of Medicine**, [S.L.], v. 382, n. 22, p. 2117-2128, 28 maio 2020. Massachusetts Medical Society.
<http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1916038>.

KELLY, Aaron S. *et al.* Phentermine/Topiramate for the Treatment of Adolescent Obesity. **NEJM Evidence**, [S.L.], v. 1, n. 6, p. 6-17, 24 maio 2022. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/evidoa2200014>.

O'CONNOR, Elizabeth A. *et al.* Screening for Obesity and Intervention for Weight Management in Children and Adolescents. **JAMA**, [S.L.], v. 317, n. 23, p. 2427-2444, 20 jun. 2017. American Medical Association (AMA).
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.0332>.

PAGE, Matthew J. *et al.* A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 46, n. 12, p. e112, 28 dez. 2022. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/56882>. Acesso em: 02 fev. 2023.

PI-SUNYER, Xavier *et al.* A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. **New England Journal of Medicine**, [S.L.], v. 373, n. 1, p. 11-22, 2 jul. 2015. Massachusetts Medical Society.
<http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1411892>.

ROTH, Christian L. *et al.* A phase 3 randomized clinical trial using a once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist in adolescents and young adults with



EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANÁLOGOS DO GLP-1 NO TRATAMENTO DA OBESIDADE EM ADOLESCENTES: REVISÃO INTEGRATIVA

DOI: 10.29327/213319.23.3-4

Páginas 60 a 82

Artigo

hypothalamic obesity. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, [S.L.], v. 23, n. 2, p. 363-373, 25 out. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/dom.14224>.

RYAN, Paul M. *et al.* Safety and Efficacy of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Children and Adolescents with Obesity: a meta-analysis. **The Journal Of Pediatrics**, [S.L.], v. 236, p. 137-147, set. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.05.009>.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 102-106, 8 jun. 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/ZQTBkVJZqcWrTT34cXLjtBx/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 02 fev. 2023.

STYNE, Dennis M. *et al.* Pediatric Obesity—Assessment, Treatment, and Prevention: an endocrine society clinical practice guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S.L.], v. 102, n. 3, p. 709-757, 31 jan. 2017. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2016-2573>.

WEGHUBER, D. *et al.* A 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial of weekly exenatide in adolescents with obesity. **Pediatric Obesity**, [S.L.], v. 15, n. 7, p. 124-126, 16 fev. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/ijpo.12624>.

WEGHUBER, Daniel *et al.* Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. **New England Journal of Medicine**, [S.L.], v. 387, n. 24, p. 2245-2257, 15 dez. 2022. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2208601>.

WHARTON, Sean *et al.* Obesity in adults: a clinical practice guideline. **Canadian Medical Association Journal**, [S.L.], v. 192, n. 31, p. 875-891, 3 ago. 2020. CMA Impact Inc.. <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.191707>.

WILDING, John P. H. *et al.* Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. **New England Journal of Medicine**, [S.L.], v. 384, n. 11, p. 989-1002, 18 mar. 2021. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2032183>.



EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANÁLOGOS DO GLP-1 NO TRATAMENTO DA OBESIDADE EM ADOLESCENTES: REVISÃO INTEGRATIVA

DOI: 10.29327/213319.23.3-4

Páginas 60 a 82

Temas em Saúde

Volume 23, Número 3

ISSN 2447-2131

João Pessoa, 2023

Artigo

WORLD OBESITY FEDERATION. **World Obesity Atlas 2022**: one billion people globally estimated to be living with obesity by 2030. One Billion People Globally Estimated to be Living with Obesity by 2030. 2022. Disponível em: <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2022>. Acesso em: 22 mar. 2023.



EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANÁLOGOS DO GLP-1 NO TRATAMENTO DA OBESIDADE EM ADOLESCENTES: REVISÃO INTEGRATIVA

DOI: 10.29327/213319.23.3-4

Páginas 60 a 82