

Agonistas do GLP-1

Estratégias para Manejo de Efeitos Adversos e Otimização Terapêutica.

Mediadores de efeitos adversos no tratamento com agonistas do receptor de GLP-1

A diabetes mellitus é uma epidemia mundial afetando cerca de 476 milhões, das quais 463 milhões têm diabetes tipo 2. Os tratamentos farmacológicos englobam diferentes classes farmacológicas como as tiazolidinedionas, sulfonilureias e insulinas. Uma nova classe de medicamentos, os agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1RAs), ganharam destaque nos últimos anos.

O peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) é um hormônio peptídico de 30 ou 31 aminoácidos, secretado principalmente por 3 tecidos do corpo humano: células L enteroendócrinas no intestino distal, células alfa no pâncreas e o sistema nervoso central.

Yao et al, 2024; Zhao et al, 2021; Cena et al, 2020; Klen et al, 2022

Apesar de terem sido inicialmente desenvolvidos para tratar a hiperglicemia em pacientes com diabetes tipo 2 (DT2), os GLP-1RAs, em doses elevadas, demonstraram efeitos clinicamente significativos na redução do peso corporal em indivíduos com obesidade. Isso resultou em um amplo uso global desses medicamentos.

Fármacos como liraglutida, semaglutida e tirzepatida, atuam modulando a regulação central do apetite e oferecendo múltiplos benefícios cardiometabólicos relacionados à perda de peso. No entanto, esses medicamentos podem causar efeitos adversos, como náusea (28%-44%), diarreia (21%-30%) e constipação (11%-24%)

Mailha et al, 2024; Gudzone e Kushne, 2024

Estimular a GLP-1 - para desmame

Alguns constituintes de plantas como a berberina, curcumina, canela, astragalus, e resveratrol podem ter influência no aumento da GLP-1 (Qin et al. 2019; Yaribeygi et al. 2021).

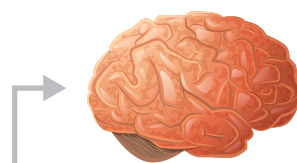
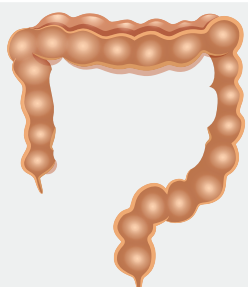
Além disso a ingestão fibras (prebióticos) podem reduzir a glicemia pós-prandial e aumentar a saciedade, especialmente em cápsulas e em sachê (Wu et al. 2023).

Figura 1.

Receptores Agonistas

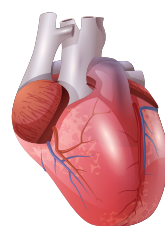
Adaptado de: Zhao et al., 2021

GLP-1



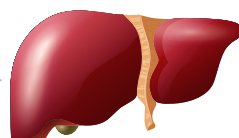
Cérebro

- ✓ Transmissão sináptica ↑
- ✓ Proteção nervosa ↑
- ✓ Defeitos de aprendizagem ↓
- ✓ Memória ↑
- ✓ A proliferação de células-tronco neurais ↑
- ✓ Comprometimento de memória ↓
- ✓ Neuroinflamação ↓
- ✓ Função motora ↑
- ✓ O nível de sinal de saciedade ↑



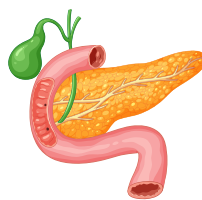
Coração

- ✓ Proteção cardiovascular ↑
- ✓ Frequência cardíaca ↑
- ✓ Ação anti-inflamatória ↑
- ✓ Lesão de isquemia miocárdica ↓
- ✓ Disfunção endotelial ↓
- ✓ Lipídio sanguíneo ↓
- ✓ Secreção de peptídeo natriurético atrial ↑



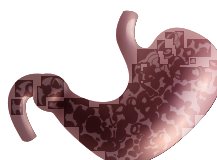
Fígado

- ✓ Produção de glicose no fígado ↓
- ✓ Conteúdo de gordura no fígado ↓
- ✓ Nível plasmático de enzimas hepáticas ↓
- ✓ Esteatose hepática ↓



Pâncreas

- ✓ Síntese de insulina ↑
- ✓ Secreção de insulina ↑
- ✓ Glicose no sangue ↓
- ✓ Proteção de células β de ilhotas ↑
- ✓ Proliferação de células β de ilhotas ↑



Trato gastrointestinal

- ✓ Esvaziamento gástrico ↓
- ✓ Peristaltismo gastrointestinal ↓

Estudo clínico

Knop e colaboradores (2023) realizaram um ensaio clínico de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, incluiu adultos com IMC de pelo menos 30 kg/m², ou pelo menos 27 kg/m² com complicações e comorbidades relacionadas ao peso corporal, sem diabetes tipo 2.

Este ensaio foi realizado em 50 clínicas ambulatoriais em nove países da Ásia, Europa e América do Norte. Nele foi demonstrado a eficácia e segurança do análogo do peptídeo 1 semelhante ao glucagon, semaglutida 50 mg, tomado uma vez ao dia vs placebo para o tratamento de sobrepeso ou obesidade em adultos sem diabetes tipo 2.

A alteração média estimada do peso corporal desde o início até a semana 68 foi de -15,1% (SE 0,5) com semaglutida oral 50 mg versus -2,4% (0,5) com placebo (diferença estimada de tratamento -12,7 pontos percentuais, IC95% -14,2 a -11,3; p<0.0001).

Dentre os efeitos adversos mais relatados durante o tratamento com agonista do receptor GLP-1 estão os distúrbios gastrointestinais. Os mais comuns são a náuseas (até 50% dos pacientes são afetados), diarreia, vômitos, a constipação, dor abdominal e dispepsia. Tais efeitos ocorrem com maior frequência no início do tratamento, com diminuição gradativa à medida que a terapia continua. 4% dos pacientes desistiram do tratamento devido a náuseas.

- 01 Os agonistas dos receptores GLP-1 causam sintomas gastrointestinais, mas estes efeitos geralmente não causam a descontinuação da terapia.
- 02 A náusea parece ser menos comum com compostos de ação prolongada do que com compostos de ação curta.
- 03 A FDA recomendou que pacientes com risco aumentado de adenoma medular ou adenocarcinoma de tireoide e com síndrome de neoplasia endócrina múltipla 2 não devem ser tratados com ARs GLP-1.
- 04 Em modelos de camundongos, eles descobriram que os RAs do GLP-1 aumentam a massa de células acinares do pâncreas, aumentando a síntese de amilase e lipase (Filippatos 2014, Sodhi et al 2023).
- 05 Embora a semaglutida, a dapaglifrozina tenham um grande efeito na perda de peso, é importante prestar atenção à perda muscular porque foi observada uma diminuição na massa livre de gordura (IDA et al 2021).
- 06 O uso de inibidores de GLP-1 promove emagrecimento, com isso, é reduzida a camada de gordura subcutânea que sustenta a face, acentuando a flacidez, conhecido como "ozempic face".

Referências

1. Cena H, Chiovato L, Nappi RE. Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Aug 1;105(8):e2695-709. doi: 10.1210/clinem/dgaa285. PMID: 32442310; PMCID: PMC7457958.
2. Costa, Ana & Santos, Elaine & Alvim, David & Ribeiro, Priscila & Neves, Yean & Freitas, Ana & Arola, Fernanda & Farage, Marina & Rangel, Laíla & Garcia, Lidia & Pilon, Juliana & Camargo, Theo. (2024). EFEITOS DA SEMAGLUTIDA NA PERDA DE GORDURA E DE MASSA MUSCULAR. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences. 6. 2018-2035. 10.36557/2674-8169-2024v6n2p2018-2035.
3. Ferreira, Wagner Andrade, et al. "Gengibre (Zingiber officinale) no Manejo de Náuseas e Vômitos Induzidos por Quimioterapia em Pacientes com Câncer: Revisão Integrativa da Literatura." Revista Brasileira de Cancerologia 69:2 (2023).
4. Filippatos TD, Panagiotopoulou TV, Elisaf MS. Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists. Rev Diabet Stud. 2014 Fall-Winter;1(3-4):202-30. doi: 10.1900/RDS.2014.11.202. Epub 2015 Feb 10. PMID: 26177483; PMCID: PMC397288.
5. Griddine A, Bush JS. Ondansetron. 2023 Feb 15. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 29763014.
6. Guduzne KA, Kushner RF. Medications for Obesity: A Review. JAMA. 2024 Jul 22. doi: 10.1001/jama.2024.10816. Epub ahead of print. PMID: 39037780.
7. Iida S, Kaneko R, Imataka K, Okubo K, Shirakura Y, Azuma K, Fujiwara R, Murata K. Effects of Antidiabetic Drugs on Muscle Mass in Type 2 Diabetes Mellitus. Curr Diabetes Rev. 2021;17(3):293-303. doi: 10.2174/157339981666200705210006. PMID: 32628589.

8. Klen J, Daltan V. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity: The Impact of Pharmacological Properties and Genetic Factors. Int J Mol Sci. 2022 Mar 22;23(7):3451. doi: 10.3390/ijms23073451. PMID: 35408810; PMCID: PMC8998939.
9. Knop FK, Arada VR, do Vale RD, Holst-Hansen T, Laursen PN, Rosenstock J, Rubino DM, Garvey WT, OASIS 1 Investigators. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023 Aug 26;402(10403):705-719. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01185-6. Epub 2023 Jun 26. PMID: 37385278.
10. Mailhac A, Pedersen L, Pottegård A, Søndergaard J, Mogensen T, Sørensen HT, Thomsen RW. Semaglutide (Ozempic®) Use in Denmark 2018 Through 2023 - User Trends and off-Label Prescribing for Weight Loss. Clin Epidemiol. 2024 Apr 25;16:307-318. doi: 10.2147/CLEP.S456170. PMID: 38685990; PMCID: PMC11057509.
11. Qin K, Zhang S, Wang J, Liu D, Xiang Y, Ji X, Wei Y. Screening GLP-1 Receptor Ligands from Natural Products in Herbs through High-Content Technique. Comb Chem High Throughput Screen. 2019;22(7):445-454. doi: 10.2174/13862073226660919143735. PMID: 31538889.
12. Sabrina H Han, Rachel Safeek, Kyle Ockerman, Nhan Trieu, Patricia Mars, Audrey Klenke, Heather Furnas, Sarah Sorice-Virk, Public Interest in the Off-Label Use of

Glucagon-like Peptide 1 Agonists (Ozempic) for Cosmetic Weight Loss: A Google Trends Analysis, Aesthetic Surgery Journal, Volume 44, Issue 1, January 2024, Pages 60-67, <https://doi.org/10.1093/asj/sjad211>

13. Sodhi M, Rezaeianzadeh R, Kezouh A, Ertman M. Risk of Gastrointestinal Adverse Events Associated With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss. JAMA. 2023;330(18):1795-1797. doi:10.1001/jama.2023.19574.
14. Wu S, Jia W, He H, Yin J, Xu H, He C, Zhang Q, Peng Y, Cheng R. A New Dietary Fiber Can Enhance Satiety and Reduce Postprandial Blood Glucose in Healthy Adults: A Randomized Cross-Over Trial. Nutrients. 2023 Oct 27;15(21):4569. doi: 10.3390/nu15214569. PMID: 37960222; PMCID: PMC10648557.
15. Yao H, Zhang A, Li D, Wu Y, Wang CZ, Wan JY, Yuan CS. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2024 Jan 29;384:e076410. doi: 10.1136/bmj-2023-076410. PMID: 38286487; PMCID: PMC10823535.
16. YariBeigi H, JamaliAhmadi T, Moallam SA, Sahbkar A. Boosting GLP-1 by Natural Products. Adv Exp Med Biol. 2021;1328:513-522. doi: 10.1007/978-3-030-73234-9_36. PMID: 34981502.
17. Zhao X, Wang M, Wen Z, Lu Z, Cui L, Fu C, Xue H, Liu Y, Zhang Y. GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Aug 23;12:72135. doi: 10.3389/fendo.2021.72135. PMID: 34497589; PMCID: PMC8419463.

Sugestões de fórmulas

USO IN

01 Imunomodulador Controle da inflamação

Piridoxal 5 fosfato.....20 mg
Gengibre extrato seco.....500 mg

Manipule 30 doses

Posologia: Ingerir uma dose pela manhã.

Obs.

*O gengibre por via oral demonstrou ser uma estratégia segura para o manejo de NVIQ em pacientes com câncer. Ele pode ser utilizado de forma complementar com regimes antieméticos padrões.

USO IN

02 Reposição de proteínas

Whey protein.....10 g

Posologia: Ingerir 1 dose ao dia.

USO IN

03 Elevar a liberação de GLP1

Berberina.....100 mg
Astragalus.....50 mg
Cúrcuma longa.....400 mg
Resveratrol.....100 mg

Posologia: Ingerir uma dose antes das principais refeições.

USO IN

04 Constipação

Peg 4000.....10 g

Posologia: Ingerir 1 dose ao dia.

Obs.

*O Aumento da ingestão de água é necessário devido aos riscos de desidratação.

USO IN

05 Pool de fibras LOW FODMAP

Goma guar.....2 g
Goma acácia.....2 g

Posologia: Dissolver um sachê em 200 mL de água uma vez ao dia.

Obs.

*As fibras não fermentáveis são usadas para não causar distensão abdominal no paciente.

 **Erechim**
54 99658-3962

 **Passo Fundo**
54 99669-7175

 @natupharma

 @manipulacaonatupharma


MANIPULAÇÃO & MEDICAMENTOS

Televisão

 atendimento@farmaciasnatupharma.com.br
 (054) 3313.4243

Essa é uma farmácia associada com a Ação Magistral, o que representa qualidade e integridade. Acompanhe nosso trabalho através das redes sociais e do nosso site para estar sempre informado sobre como continuamos a inovar para atender às suas necessidades.



AÇÃO MAGISTRAL



R. Santa Catarina, 40 - 705
Santa Maria Goretti - Porto Alegre/RS
Telefone: (51) 3227-7724