

SEMAGLUTIDA: PERSPECTIVA PARA USO EM DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Vitória Emily Guimarães do Nascimento¹

Gislei Frota Aragão²

EIXO 4.1.3: ENFERMAGEM EM SAÚDE DO ADULTO E SAÚDE DO IDOSO

RESUMO

Introdução: A semaglutida é um análogo do peptídeo-1 utilizado para o tratamento de diabetes tipo II em adultos. Estudos mostram que essa droga pode agir em diversas patologias no sistema nervoso central (SNC). O presente estudo tem como objetivo identificar os efeitos positivos que a semaglutida pode provocar em doenças do SNC. **Metodologia:** Trata-se de um estudo de revisão de escopo realizado na base de dados PubMed. Foram utilizados como critérios de inclusão: artigos originais, publicados em inglês e que respondessem à pergunta norteadora do estudo: “Que efeito positivo a semaglutida pode provocar em doenças do sistema nervoso central?”. **Resultados e Discussão:** Dentre os artigos incluídos, uma característica comum é que todos foram estudos experimentais (em animais). Estes estudos mostraram que a semaglutida apresenta efeito neuroprotetor na doença de Parkinson, AVC isquêmico, epilepsia e esclerose múltipla. A semaglutida age reduzindo a inflamação, os danos oxidativos e a apoptose, além de preservar os neurônios. O mecanismo de ação central da semaglutida se deve a inibição da ativação do inflamassoma NLRP3 e a diminuição de citocinas inflamatórias. **Conclusão:** A semaglutida poderá vir a ser uma boa alternativa para tratamentos relacionados ao SNC, especialmente aqueles que envolvem o componente neuroinflamatório.

Palavras-chave: Semaglutida; Sistema nervoso central; Neuroproteção.

INTRODUÇÃO

A semaglutida (Figura 1), princípio ativo do Ozempic®, é um análogo do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) com uma meia vida longa de aproximadamente 7 dias (BASALAY, M. V. *et al.*, 2019). Essa droga entrou no mercado para o tratamento da diabetes tipo II em adultos, visto que melhora o controle da glicose no sangue e o peso corporal (ZHANG, L. *et al.*, 2018; ALSUGAIR, H. A. *et al.*, 2021).

Estudos mostram que, quando administrada sistemicamente, a semaglutida melhorou diversas patologias agindo no prosencéfalo e no mesencéfalo de camundongos, também atenuou a ativação do inflamassoma NLRP3 e inibiu a liberação de citocinas inflamatórias (SALAMEH, T. S. *et al.*, 2020).

1. Acadêmico de Enfermagem / Universidade Estadual do Ceará (UECE)

2. Professor PhD / Universidade Estadual do Ceará (UECE)

E-mail do autor: vitoria.emily@aluno.uece.br

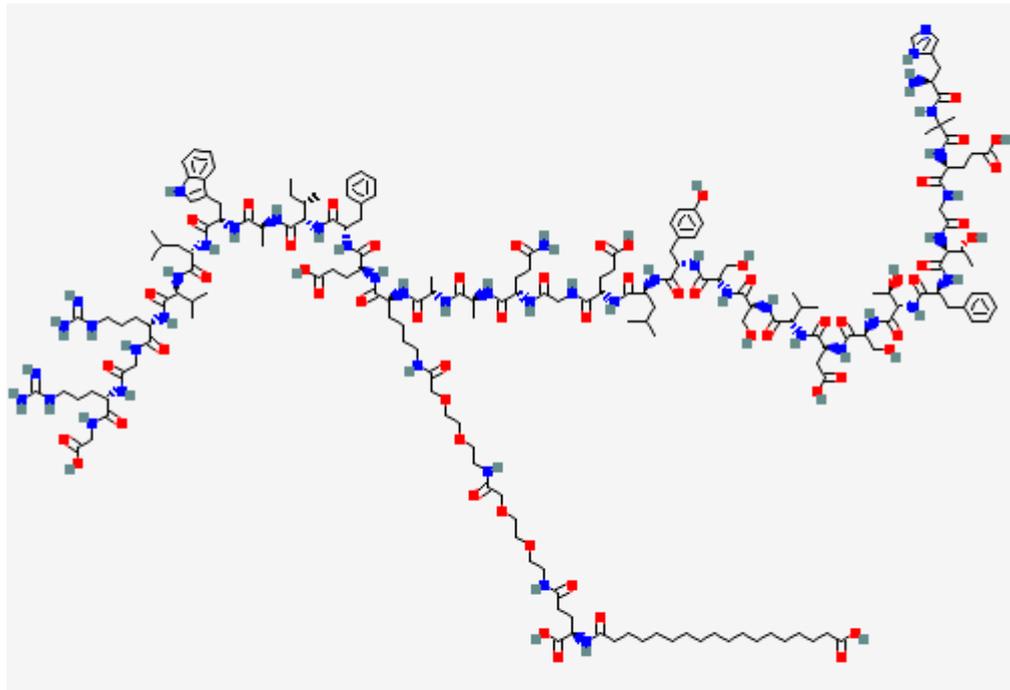


Figura 1: Estrutura bidimensional da semaglutida, um polipeptídeo que contém uma sequência linear de 31 aminoácidos unidos por ligações peptídicas (PubChem, 2023).

O inflamassoma NLRP3 é um componente do sistema imunológico inato que participa da ativação da caspase-1 e da secreção de citocinas pró-inflamatórias. O inflamassoma NLRP3, quando desregulado, tem sido relacionado à patogênese de distúrbios inflamatórios, como por exemplo a doença de Alzheimer, Parkinson e aterosclerose (KELLEY, N. *et al.*, 2019). Em doenças neurodegenerativas, participa da neuroinflamação, perda neuronal, bem como da progressão da doença (SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNOLOGIA, 2021).

A partir disso, o presente estudo tem como objetivo identificar os efeitos positivos que a semaglutida pode provocar em doenças relacionadas ao sistema nervoso central.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão de escopo. Este método permite sintetizar e mapear sistematicamente as evidências de um determinado tópico, conceito ou questão (ZACHARY, M. *et al.* 2022).

A busca foi realizada durante o mês de março de 2023, por meio de artigos indexados online na base de dados PubMed. Foi utilizado os seguintes descritores (MeSH): “*semaglutide*” e “*central nervous system*” utilizando o operador booleano AND.

Foram encontrados 19 artigos, publicados nesta base de dados de 2018 a 2023. Foram utilizados como critérios de inclusão: artigos originais, publicados em inglês e que respondessem à pergunta norteadora do estudo: “Que efeito positivo a semaglutida pode provocar em doenças do sistema nervoso central?”. Os critérios de exclusão foram: artigos publicados em outras línguas e artigos de revisão. Como resultado final da pesquisa obteve-se 5 artigos, dos quais todos atenderam aos critérios de inclusão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados estão sintetizados nos Quadros 1 e 2.

Quadro 1. Características gerais dos estudos incluídos (ano, autores e título em inglês).

Estudo	Ano	Autores	Título
1	2018	ZHANG, L <i>et al.</i>	<i>Neuroprotective effects of the novel GLP-1 long acting analogue semaglutide in the MPTP Parkinson's disease mouse model</i>
2	2019	YANG, X. <i>et al.</i>	<i>The diabetes drug semaglutide reduces infarct size, inflammation, and apoptosis, and normalizes neurogenesis in a rat model of stroke</i>
3	2019	BASALAY, M. V. <i>et al.</i>	<i>Neuroprotection in rats following ischaemia - reperfusion injury by GLP-1 analogues - liraglutide and semaglutide</i>
4	2021	WANG, L. <i>et al.</i>	<i>Semaglutide attenuates seizure severity and ameliorates cognitive dysfunction by blocking the NLR family pyrin domain containing 3 inflammasome in pentylenetetrazole-kindled mice</i>
5	2023	SADEK, M. A. <i>et al.</i>	<i>Semaglutide, a novel glucagon-like peptide-1 agonist, amends experimental autoimmune encephalomyelitis-induced multiple sclerosis in mice: involvement of the PI3K/Akt/GSK-3β pathway</i>

Os cinco estudos incluídos nesta revisão foram publicados no período de 2018 a 2023, assim, percebe-se que há poucos trabalhos sobre a temática. Dentre os artigos, todos foram estudos experimentais em animais, sendo dois realizados com ratos (YANG, X. *et al.*, 2019; BASALAY, M. V. *et al.*, 2019) e três com camundongos (ZHANG, L *et al.*, 2018; WANG, L. *et al.*, 2021; SADEK, M. A. *et al.*, 2023).

Quadro 2. Dose e efeitos positivos da semaglutida nas doenças do SNC.

Estudo	Doenças do SNC	Dose	Efeitos positivos
1	Doença de Parkinson	25 nmol/kg	<ul style="list-style-type: none"> - Normalização da atividade motora. - Redução da inflamação, dos danos oxidativos e da apoptose. - Aumento da autofagia para prevenir a perda de neurônios dopaminérgicos. - Efeitos neuroprotetores.
2	Acidente vascular cerebral isquêmico	10 nmol/kg	<ul style="list-style-type: none"> - Melhora no controle motor e na força muscular. - Redução da inflamação e da apoptose. - Normalização da sinalização de crescimento celular e da neurogênese. - Redução do tamanho do infarto.
3	Acidente vascular cerebral isquêmico	12 µg/kg	<ul style="list-style-type: none"> - Redução do tamanho do infarto.
4	Epilepsia	10 e 25 nM/kg	<ul style="list-style-type: none"> - Redução da gravidade das crises. - Melhorou a disfunção cognitiva. - Redução da apoptose neural. - Efeitos neuroprotetores.
5	Esclerose múltipla	25 nmol/kg	<ul style="list-style-type: none"> - Atenuou o comprometimento motor. - Aumentou a remielinização. - Efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios. - Efeito neuroprotetor.

As doses utilizadas de semaglutida, para doença de Parkinson e esclerose múltipla foram iguais, de 25 nmol/kg. Para o acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico as doses foram de 10 nmol/kg (no estudo 2) e de 12 µg/kg (no estudo 3). Para a epilepsia, utilizou-se uma dose mínima, de 10 nM/kg, e uma dose máxima, de 25 nM/kg, mas os efeitos observados foram semelhantes. A via de administração foi intraperitoneal, com exceção do estudo 3 que utilizou a via subcutânea.

Os estudos mostram que a semaglutida proporciona efeitos positivos na atividade motora, visto que atenua o comprometimento motor nas doenças. Também reduz a inflamação, os danos oxidativos e a apoptose, além de preservar os neurônios e normalizar a neurogênese. No AVC isquêmico a semaglutida reduz a área de tamanho do infarto, e na epilepsia diminui a gravidade das crises. Segundo Wang *et al* (2021), a semaglutida exerce efeitos neuroprotetores, possivelmente, pela inibição da ativação do inflamassoma NLRP3 e a diminuição de citocinas inflamatórias.

CONSIDERAÇÕES FINAIS OU CONCLUSÃO

Os estudos mostram que a semaglutida tem efeito farmacológico de neuroproteção em algumas doenças avaliadas, como a doença de Parkinson, AVC isquêmico,

epilepsia e esclerose múltipla. Como todos os estudos até este momento foram pré-clínicos há uma necessidade de mais estudos, especialmente ensaios clínicos (clinical trials) para melhor avaliar o uso desta substância em doenças do SNC. De qualquer forma, como a semaglutida já é uma droga aprovada pelos órgãos reguladores para o tratamento da diabetes, caso seja comprovado sua eficácia em outras patologias, como as no SNC, esta vem a ser uma grande esperança para pacientes que são acometidos cronicamente por algumas destas doenças.

REFERÊNCIAS

ALSUGAIR, H. A. *et al.* Weekly Semaglutide vs. Liraglutide Efficacy Profile: A Network Meta-Analysis. **Healthcare (Basel)**, 2021.

BASALAY, M. V. *et al.* Neuroprotection in Rats Following Ischaemia - Reperfusion Injury by GLP-1 Analogues - Liraglutide and Semaglutide. **Cardiovasc Drugs Ther**, p. 661-667, 2019.

KELLEY, N. *et al.* The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. **Int J Mol Sci**, 2019.

SALAMEH, T. S. *et al.* Brain uptake pharmacokinetics of incretin receptor agonists showing promise as Alzheimer's and Parkinson's disease therapeutics. **Biochem Pharmacol**, 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNOLOGIA - SBI. **Inflamassoma e Sistema Nervoso Central**, 2021.

WANG, L. *et al.* Semaglutide attenuates seizure severity and ameliorates cognitive dysfunction by blocking the NLR family pyrin domain containing 3 inflammasome in pentylenetetrazole-kindled mice. **Int J Mol Med**, 2021.

ZACHARY, M. *et al.* What are scoping reviews? Providing a formal definition of scoping reviews as a type of evidence synthesis. **JBI Evidence Synthesis**, p. 950-952, 2022.

ZHANG, L. *et al.* Neuroprotective effects of the novel GLP-1 long acting analogue semaglutide in the MPTP Parkinson's disease mouse model. **Neuropeptides**, v. 71, p. 70-80, 2018.