A EFICÁCIA E FARMACOLOGIA DA SEMAGLUTIDA NO TRATAMENTO DA OBDESIDADE

Carlos Eduardo Cruz Machado, Isabella de Souza Silva, Milena Nascimento dos Santos, Renata Santa Rosa Dias, José Eduardo Pandini Cardoso Filho[1]

[1]Autor para correspondência: eduardop@unisanta.br
Universidade Santa Cecília (UNISANTA)
Rua Oswaldo Cruz, 277 – Boqueirão – Santos/SP – CEP: 11045-907

Resumo

A obesidade é atualmente uma epidemia mundial, gerando problemas para a saúde pública e efeitos econômicos significativos para os complexos de saúde. A obesidade está relacionada com diversas comorbidades, como doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2. A adesão a um estilo de vida saudável com alimentação equilibrada e prática de atividade física são vitais para o sucesso do tratamento da obesidade e nesse contexto os fármacos contribuem com benefícios a terapia. A semaglutida foi recentemente aprovada para o tratamento da obesidade e têm sido promissora para redução de peso em pacientes obesos. Comparando com placebo, a semaglutida, junto de mudanças no estilo de vida, gerou uma perda de peso superior a 15%. A semaglutida ativa os receptores de GLP-1 em núcleos e áreas do hipotálamo, reduzindo o apetite e esvaziamento gástrico e aumentando a saciedade. Os efeitos colaterais mais comuns foram problemas gastrointestinais. Medicações para emagrecimento muitas vezes estão ligadas a informações incorretas, precisando da atenção farmacêutica acerca da terapia e das orientações que devem ser passadas aos pacientes. Resumindo, a semaglutida teve eficácia significativa no tratamento da obesidade, sendo uma alternativa viável para pacientes que não tiveram sucesso com meios para perda de peso convencionais. Embora a semaglutida seja bem tolerada na maioria dos pacientes, a compreensão completa de seus efeitos adversos ainda requer mais estudos e monitoramento clínico de longo prazo.

Palavras-chave: obesidade; semaglutida; agonista do receptor GLP-1; redução de peso.

THE EFFICACY AND PHARMACOLOGY OF SEMAGLUTIDE IN THE TREATMENT OF OBESITY

Abstract

Obesity is currently a global epidemic, causing public health issues and significant economic effects on healthcare systems. Obesity is associated with several comorbidities, such as cardiovascular diseases and type 2 diabetes. Adhering to a healthy lifestyle with a balanced diet and regular physical activity is vital for the success of obesity treatment, and in this context, medications contribute with benefits to the therapy. Semaglutide was recently approved for the treatment of obesity and has shown promise in reducing weight in obese patients. Compared to placebo, semaglutide, combined with lifestyle changes, resulted in a weight loss of over 15%. Semaglutide activates GLP-1 receptors in the hypothalamic nuclei and areas, reducing appetite and gastric emptying while increasing satiety. The most common

side effects were gastrointestinal problems. Weight loss medications are often associated with misinformation, requiring pharmaceutical attention regarding therapy and the guidance that should be provided to patients. In summary, semaglutide has shown significant efficacy in treating obesity, offering a viable alternative for patients who have not succeeded with conventional weight loss methods. Although semaglutide is well tolerated by most patients, a full understanding of its adverse effects still requires further studies and long-term clinical monitoring.

***Key words**: obesity; semaglutide; GLP-1 receptor agonist; weight reduction.*

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é atualmente uma epidemia mundial, gerando problemas para a saúde pública e efeitos econômicos significativos para os complexos de saúde.[1,2]

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o sobrepeso e a obesidade resultam de um desequilíbrio entre a ingestão calórica e o gasto energético. O diagnóstico da obesidade é feito pelo índice de massa corporal (IMC), que é calculado dividindo o peso (Kg) pela altura ao quadrado (m^2). A circunferência da cintura também pode ajudar na identificação da obesidade. O IMC acima de 25 kg/m^2 é classificado como sobrepeso, e superior a 30 kg/m^2 é tido como obesidade, sendo que para crianças e adolescentes na faixa etária de 5 a 19 anos o cálculo é baseado no IMC dividido pela idade. Para esse grupo etário, o sobrepeso e a obesidade são definidos por um valor maior que 1 e 2 desvios-padrão, respectivamente, acima da mediana do Referencial de Crescimento da OMS.[3]

Considerada como uma doença crônica, a obesidade está relacionada com um amplo espectro de comorbidades, como doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, problemas respiratórios, distúrbios digestivos, certos tipos de câncer e problemas psicológicos. Também está ligada a um aumento da mortalidade, tendo uma redução da expectativa de vida de 5 a 10 anos.[3-5] Em 2019, o IMC elevado provocou aproximadamente 5 milhões de mortes por doenças crônicas não transmissíveis (DCNT).[3]

A obesidade não tem uma causa definida, porém, tem conexão com vários fatores, entre eles, fatores biológicos, genéticos, sociais, comportamentais, econômicos e culturais.[6] A maior parte dos casos ocorre devido a soma de vários desses fatores, e em alguns pacientes é possível distinguir os principais

motivos para o aumento do IMC.[3]

Em 2019, no Brasil, tínhamos 55,4% da população com sobrepeso e 19,8% com obesidade.[7] A perspectiva global é de que em 2035, 51% da sociedade esteja obesa.[8] Esse aumento no número de pessoas com obesidade traz grande impacto financeiro, relacionado com elevação dos custos diretos (diagnóstico, tratamento, entre outros serviços) e custos indiretos (diminuição de rendimento no trabalho e aumento da mortalidade). Um estudo de 2019 estimou o total de 654 milhões de dólares, em custos diretos, gastos no ano em tratamentos de DCNT referentes à obesidade.[2]

A atividade física somada à dieta é um meio de tratamento ineficaz na maioria dos pacientes, pois a diminuição de peso não é um processo fisiológico do organismo. Quando o corpo entende que está perdendo peso ele começa a elevar a fome e reduzir a saciedade, dificultando todo o processo e esforço do paciente. É um trabalho árduo e contínuo, porém, uma intervenção farmacológica consegue auxiliar melhor o paciente a alcançar e manter os resultados desejados, isso quando combinada a mudança de hábitos e restrição calórica.[9]

A semaglutida é o mais recente medicamento aprovado para a terapia da obesidade. Ela é um agonista dos receptores de GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon 1) sendo parte da classe dos análogos do GLP-1. Chamado de incretina, o GLP-1 é um hormônio fisiológico encontrado no intestino e em áreas do cérebro. Quando secretado no trato gastrointestinal após a ingestão de alimentos, ele aumenta a excreção de insulina e bloqueia a liberação do glucagon, além de estar relacionado com a saciedade e a diminuição do esvaziamento gástrico.[10,11] Inicialmente, a semaglutida foi estudada e aprovada para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2, com nome comercial Ozempic®, na forma injetável, pela via subcutânea e em doses de até 1 mg mas, percebeu-se em ensaios clínicos que o fármaco também causou perda do peso corporal, instigando uma averiguação mais aprofundada.[12] Em posteriores estudos, como o STEP (Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity), foram observados resultados significativos do efeito da semaglutida, na dose de 2,4 mg, na redução de peso comparada com o placebo.[13-17] A semaglutida que até então era usada

como *off label* (utilização de um medicamento de forma diferente daquela descrita na bula), passou a ser definitivamente reconhecida como tratamento para obesidade em junho de 2021, quando o FDA (*Food and Drug Administration*) aprovou a medicação conhecida como Wegovy® (semaglutida, 2,4 mg).[18]

Assim sendo, o presente trabalho tem por objetivo reunir as informações acerca do fármaco semaglutida para o tratamento de pacientes portadores de obesidade. Procurando analisar sua relação com a perda de peso e expor os resultados clínicos que confirmam sua eficácia e segurança, bem como, descrever sua farmacologia, junto do mecanismo de ação e possíveis efeitos adversos, para que se entenda sua ação no tratamento da obesidade.

2. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão da literatura. Foram realizadas buscas nos portais PubMed, Google Acadêmico, ResearchGate e Semantic Scholar utilizando-se os termos “semaglutida”, “obesidade”, “semaglutida e obesidade”, “GLP- 1”, “mecanismo de ação do GLP-1”, “atenção farmacêutica na obesidade” e seus equivalentes em inglês. Foi efetuada também, a revisão do programa STEP (*Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity),* que investiga o efeito da semaglutida na perda de peso. Para busca dos artigos foram utilizados os seguintes filtros das bases de dados: texto completo, acesso gratuito e textos dos últimos 10 anos.

Como critérios de inclusão foram considerados artigos que continham o tema relacionado a semagalutida e GLP-1 na perda de peso, obesidade, impactos financeiros e atenção farmacêutica. Foram excluídos artigos que não falavam sobre a redução de peso associada a semaglutida, publicações anteriores ao ano de 2014 e trabalhos que mencionam o uso exclusivo da semaglutida para diabetes tipo 2.

Os resultados obtidos e artigos escolhidos de cada base de dados estão demonstrados no Quadro 1. No total foram utilizados 28 artigos.

Quadro 1 – Resultados obtidos nas bases de dados e artigos utilizados.

Base de dados	Resultados	Artigos utilizados
PubMed	3.877	22
Google Acadêmico	933	2
ResearchGate	2.561	1
Semantic Scholar	1.720	1
Scielo	3.102	2

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. OBESIDADE

A obesidade é uma doença que pode ser definida pela aglomeração do tecido adiposo em uma quantidade exacerbada, suficiente para prejudicar a saúde e acarretar prejuízos tais como alterações metabólicas, dificuldades respiratórias e do aparelho locomotor devido a um conjunto de fatores aliados à supernutrição.[19,1]

Juntamente com o excesso de peso, a obesidade se dá como consequência proveniente da lipogênese, cujos ácidos graxos são armazenados no tecido adiposo. Este tecido também secreta hormônios e citocinas inflamatórias que tem papel na regulação do apetite e do gasto energético e na absorção de lipídios em outros tecidos e órgãos. Na obesidade ocorre um balanço energético positivo, onde a ingestão é maior que o gasto, causando hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos para que o acúmulo de energia possa ser acondicionado no tecido adiposo na forma de triglicerídeo. Os resultados disso são alterações na composição das células do tecido, fazendo com que ocorra mais secreção de hormônios, citocinas e células inflamatórias, gerando inflamação e alterações no metabolismo. Isso tudo contribui para o aparecimento de várias comorbidades.[19,20]

A causa da obesidade é complexa e multifatorial tendo relação com sedentarismo, alimentação inadequada, fatores genéricos, nível socioeconômico, fatores psicológicos e culturais. O mecanismo por trás da patologia tem ligação com a regulação neural e de humor que controlam o apetite, a saciedade e o equilíbrio energético.[19,24]

Uma das principais consequências da obesidade é a diabetes mellitus tipo 2, uma doença crônica que ocorre quando o corpo não consegue usar e produzir insulina de maneira eficaz. O diabetes afeta profunda e negativamente a vasculatura, levando a várias doenças cardiovasculares, como aterosclerose, doenças arterioscleróticas e microvasculares, que têm sido reconhecidas como as causas mais comuns de morte em pessoas com diabetes.[20]

Apesar de não apresentar sintomas específicos, a obesidade possui complicações que podem estar relacionadas ao aumento do peso corporal, como: cansaço, falta de ar, problemas de sono, problemas de pele entre outros. Além disso, a obesidade pode causar complicações ortopédicas, como dores na coluna e nos joelhos, por conta da sobrecarga das articulações causada pelo excesso de peso.[22]

Além de causar danos à saúde física e mental das pessoas portadoras da doença, a obesidade também é responsável por um impacto significativo na economia, por ano, 654 milhões de dólares em custos diretos interligados às DNT no Brasil foram por consequência de um IMC elevado.[2] Apesar do Brasil possuir políticas voltadas para a prevenção e tratamento da obesidade, os gastos alcançaram 59% de toda verba destinada ao SUS em 2018, sendo a obesidade de forma isolada responsável por 41% dos custos totais.[20]

A obesidade pode ser diagnosticada através do índice de massa corporal (IMC) a partir do parâmetro estipulado pela Organização Mundial de Saúde. O IMC se caracteriza por uma ferramenta de uso comum e fácil aplicação. É possível classificar tanto o estado nutricional quanto ao risco para desenvolver comorbidades. Contudo, o IMC é uma ferramenta de rastreamento inexata e apresenta limitações em muitas populações. Ele não considera a massa muscular e não diferencia sexo e etnia. Com base no IMC a obesidade pode ser classificada em três graus, conforme mostra o Quadro 2.[21]

Quadro 2 – Classificação do estado nutricional de adultos, segundo o IMC.

IMC (KG/M²)	**CLASSIFICAÇÃO**
Menor que 18,5	Abaixo do peso
Entre 18,5 e 24,9	Intervalo normal
Entre 25 e 29,9	Soprepeso
Entre 30 e 34,9	Obesidade grau I
Entre 35 e 39,9	Obesidade grau II
Maior que 40	Obesidade grau III

Legenda: IMC: Índice de Massa Corporal

Fonte: Adaptado de Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o manejo da obesidade e sobrepeso em adultos [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [Acesso em 31 Ago 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20201113_pcdt_sobrepeso_e_obesidade_em_adultos_29_10_2020_final.pdf

Outros métodos que também são capazes de constatar o excesso de peso e trabalham juntos com o IMC são o cálculo de porcentagem de gordura e a medição da circunferência abdominal. Uma outra opção para diagnóstico é a bioimpedância, que é calculada se baseando na composição da resistência e da reatância. Nesse exame uma corrente elétrica de baixa intensidade é conduzida através do corpo.[23]

Considerando todos os fatores, a atenção primária por ser o primeiro contato com o paciente, tem um papel importante para a prevenção e diagnóstico primário da doença. É necessário educar e conscientizar a população, promover a educação alimentar e as atividades físicas, com o objetivo de tentar reduzir as estimativas da obesidade para o futuro.

3.2. DIABETES MELLITUS TIPO II

O diabetes mellitus é uma doença crônica metabólica que tem como principal característica a hiperglicemia. Isso acontece quando o organismo tem uma deficiência na produção ou resistência aos efeitos da insulina. A insulina é um hormônio que tem por função fazer a quebra da glicose para transformá-la em energia para as células do organismo. O diabetes gera aumento da glicemia sanguínea e isso pode causar

inúmeras complicações nos rins, olhos, coração, artérias, entre outros.[24,25]

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é um dos quatro tipos de classificação para o diabetes. Ele é causado pelo mau aproveitamento da insulina e deficiência de secreção desse hormônio pelas células beta do pâncreas. Os fatores de risco para o DM2 são principalmente idade maior de 45 anos, obesidade ou sobrepeso e sedentarismo.[25,26]

Aproximadamente 12 milhões de pessoas no Brasil tem DM2. Além disso, mais de 1 milhão de mortes são atribuídas ao DM2 anualmente em todo o mundo. No país foram registrados 62.882 óbitos por DM2 em 2019, e a quantidade de novos casos foi de 21,7 milhões de indivíduos.[26]

O acompanhamento da condição clínica da diabetes mellitus tipo 2 é de grande importância devido à alta predominância da doença, a possibilidade de redução da morbimortalidade pela doença, um período pré-clínico e a eficácia do tratamento em pacientes ainda assintomáticos. Além disso, existem poucos testes de rastreamento suficientes para evitar desfechos desfavoráveis a longo prazo.[26]

Isto significa que o rastreamento para diabetes tipo 2 deve ser realizado em todos os indivíduos assintomáticos, sem diagnóstico e com idade maior ou igual a 45 anos, mesmo sem fator de risco. Além disso, o rastreamento do diabetes tipo 2 é aceitável para pessoas de qualquer idade com sobrepeso ou obesidade (IMC com mais de 25 quilos por metro quadrado) e que tenham pelo menos um dos fatores de risco adicionais associados ao desenvolvimento de doenças. Esse rastreamento é realizado por meio de exames laboratoriais de glicemia em jejum e hemoglobina glicada, este último deve ser realizado em caso de confirmação de diagnóstico.[26]

3.3. TRATAMENTOS CONVENCIONAIS

A obesidade deve ser tratada e reconhecida como uma enfermidade, atualmente a obesidade tem como forma de tratamento a mudança do estilo de vida, que compreende atividade física e reeducação alimentar, além de métodos como, medicamentos e outras formas de tratamento onde se incluem o uso das Práticas Integrativas e

Complementares (PICs). As PICs são tratamentos que utilizam recursos terapêuticos baseados em conhecimentos tradicionais, voltados para prevenir diversas doenças como a obesidade e hipertensão. Em alguns casos, também podem ser usadas como tratamentos paliativos em algumas doenças crônicas.[27]

O paciente deve compreender que a perda de peso é muito mais que uma medida cosmética e visa à redução da morbidade e mortalidade associadas à obesidade. Perdas de 5 a 10% do peso corpóreo inicial são associadas a diminuições significativas de pressão arterial, glicemia e valores séricos de lipídios.[28]

No tratamento da obesidade a adesão a um estilo de vida mais saudável com alimentação equilibrada, prática regular de atividade física e autocuidado são essenciais para o sucesso do tratamento e nesse contexto as práticas terapêuticas parecem contribuir com benefícios ao projeto terapêutico, que vão desde redução de estresse, melhora do humor, da ansiedade, da insônia e consequentemente da qualidade de vida e do bem estar físico, assim como na redução dos agravos promovendo um melhor ambiente de tratamento, estimulando alternativas inovadoras e socialmente contributivas ao desenvolvimento do paciente e predispondo desta forma, às mudanças de comportamento.[27]

3.3.1. Tratamento Farmacológico

Existem mais evidências que mostram que as intervenções antiobesidade baseadas em medicamentos podem resultar em uma perda de peso maior do que as que ocorrem sem tratamento farmacológico.[29]

A terapia farmacológica da obesidade pode causar diminuição do apetite, esvaziamento gástrico, absorção de nutrientes ou saciedade. Alguns deles foram autorizados a comercializar nos últimos seis anos, enquanto outros ainda estão em desenvolvimento.[30] Quatro medicamentos foram recentemente aprovados pela FDA (*Food and Drug Administration*) dos Estados Unidos: orlistate, um análogo da lipstatina, que impede a produção de lipases gastrintestinais, fentermina/topiramato, um

medicamento combinado, fenteramina é um supressor de apetite de ação central e topiramato, um antiepiléptico que parece causar perda de peso; e naltrexona/bupropiona, um medicamento combinado, que é um antagonista opioide, enquanto a bupropiona inibe a captação de dopamina e noradrenalina, e a liraglutida, um agonista do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1). O objetivo da farmacoterapia no tratamento da obesidade é fazer com que os pacientes se adequem a mudanças de estilo de vida e superem as adaptações biológicas associadas à perda de peso. Os medicamentos antiobesidade disponíveis geralmente funcionam apenas para uma redução de 5% a 10% do peso corporal em um ano, e a perda de peso geralmente não ocorre por mais de seis a oito meses.[30,31]

3.3.2. Tratamento Não Farmacológico

3.3.2.1. DIETA

Um déficit líquido de quilocalorias, que são unidades de energia, pode levar à redução de peso. Aproximadamente 22 kcal são gastas em energia por cada kg de peso corpóreo de um adulto. Existem várias maneiras de reduzir a ingestão para gerar um déficit de energia líquida. Gordura, carboidratos e proteína são os três principais macronutrientes da dieta, fornecendo 9, 3,75 e 4 quilocalorias por grama, respectivamente. A gordura é o macronutriente mais denso em calorias, mais rapidamente absorvido, menos saciante e fornece mais energia do que os carboidratos e as proteínas, tornando-a um alvo mais atraente para intervenções de redução de peso. Portanto, o consumo diário de calorias é reduzido com a diminuição na quantidade de gordura ingerida. Utilizar laticínios com baixo teor de gordura, como queijo e iogurte, consumir carne magra e evitar gorduras ocultas podem ajudar a reduzir essa ingestão de gordura.[31]

A substituição de refeição, total ou parcial, é um método fácil e conveniente para diminuir a ingestão de calorias oferecendo substitutos nutricionalmente completos para as refeições diárias com baixa quantidade de calorias. Um substituto de refeição é um produto rico em proteínas que pode ser usado para substituir uma refeição principal no mínimo uma vez por dia. Esses produtos podem ser vendidos para controle de peso e precisam de

suplementação com vitaminas, minerais e oligoelementos, além de conteúdo energético por porção. Eles podem ser encontrados em forma de shakes, sopas ou barras de refeição.[29]

3.3.2.2. ATIVIDADE FÍSICA

O exercício é caracterizado por qualquer movimento que envolve grandes grupos musculares por um determinado período, frequência e intensidade. Assim, certos exercícios como caminhadas, corrida, bicicleta ergométrica, treinamento muscular resistido e esportes, entre outros, têm sido estudados como formas de exercício que podem ajudar a perder ou manter o peso corpóreo. Dentre esses, o exercício aeróbico tem sido amplamente recomendado na literatura para a redução de peso e para melhora relacionada as condições clínicas dos pacientes obesos. De forma semelhante, o exercício resistido é altamente recomendado para auxiliar na diminuição de gordura corporal e para preservar ou aumentar a massa muscular. Isso ocorre porque uma dieta com baixa ingestão calórica pode causar perda de massa muscular. Além disso, contribui para manutenção da capacidade funcional e independência nas atividades de vida. Desta forma, o objetivo do treinamento deve ser voltado para a perda de peso por meio da redução de gordura, bem como a preservação ou através do aumento da massa muscular.[32]

O aumento do consumo de energia e o envolvimento de exercícios físicos são os principais fatores que contribuem para a redução de peso. Recomenda-se que essa prática seja prescrita e individualizada de acordo com as capacidades e preferências de cada praticante. Também deve-se levar em consideração as limitações físicas, idade, grau de obesidade, nível de aptidão física, comorbidades e sistema musculoesquelético. O aumento do consumo de energia e o envolvimento de exercícios físicos são os principais fatores que contribuem para a perda de peso. Recomenda-se que essa prática seja prescrita e individualizada de acordo com as capacidades e preferências de cada praticante. Também deve-se levar em consideração as limitações físicas, idade, grau de obesidade, nível de aptidão física, comorbidades e sistema musculoesquelético.[32]

3.3.2.3. CIRURGIA BARIÁTRICA

A cirurgia bariátrica vem sendo procurada por pessoas que possuem quadro de obesidade grave. Suas indicações podem variar de país para país. Na grande maioria dos países, o acesso à cirurgia bariátrica é restrito para pessoas que não obtiveram sucesso em outras medidas de redução de peso a pessoas para as quais outras medidas de perda de peso falharam. Existem dois mecanismos primários: restrição e má absorção de alimentos ingeridos. Uma forma de restrição eficaz é limitar fisicamente a quantidade de alimentos que podem ser ingeridos, limitando o tamanho e a capacidade do estômago e mantendo todo o resto do trato gastrointestinal.[31] Apesar de ser uma forma de redução de peso invasiva, a cirurgia bariátrica vem alcançando resultados bastante eficazes e satisfatórios, com taxas elevadas de redução do excesso de peso, mortalidade e níveis de comorbidade. Observando todas as ferramentas de redução de peso, a cirurgia bariátrica se mostra ser mais eficaz no tratamento e controle da obesidade. Mesmo sendo considerada o tratamento mais radical, resulta em perda de peso expressiva (20% a 40% do peso inicial) e, se mantida por, pelo menos, 15 anos, determina a melhora dos parâmetros metabólicos.[33]

3.4. SEMAGLUTIDA

3.4.1. Eficácia

Os agonistas do receptor GLP-1 mostraram-se promissores na redução do peso corpóreo em pacientes obesos sem diabetes. Além disso, eles são capazes de melhorar o controle da glicemia, estimulando a excreção de insulina e bloqueando a excreção de glucagon sem gerar hipoglicemia. Os efeitos que eles têm na redução de peso são bem conhecidos, mas o mecanismo subjacente aos seus efeitos ainda não está claro.[34]

O medicamento Wegovy registrado na ANVISA é fabricado exclusivamente pela Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda. A solução injetável contendo semaglutida é apresentada em doses de 0,25 mg (1 mg de semaglutida em 1,5 mL de solução), 0,5 mg (2 mg em 1,5 mL), 1,0 mg (4 mg em 3 mL), 1,7 mg (6,8 mg em 3 mL) e 2,4 mg (9,6 mg em 3 mL) de substância ativa por dose. Para diminuir a chance de sintomas gastrointestinais, é feito um

escalonamento de doses, iniciando-se com 0,25 mg, aumentando progressivamente a cada 4 semanas até alcançar a dose de manutenção de 2,4 mg, que deve ser administrada semanalmente, após 16 semanas.[35]

Através do estudo, descobriu-se que 3.962 pessoas em cinco ensaios eram obesas ou com excesso de peso. Eles foram divididos em 2.562 pessoas no grupo de semaglutida, que recebia 2,4 mg de semaglutida subcutânea por semana, e 1.400 pessoas no grupo de placebo. Cada um dos participantes era um adulto com mais de 18 anos, com um IMC de 30 kg/m^2 ou 27 kg/m^2, que possuía ao menos uma patologia associada ao peso e não tinha diabetes.[36]

As características iniciais dos participantes estão listadas na Tabela 1. Os cinco experimentos realizados em cada um dos dois grupos demonstraram que a idade média, o peso corporal, o coeficiente de massa corporal e o IMC eram semelhantes.[36]

Tabela 1 – Características iniciais dos participantes

ID do estudo	Intervenção e comparação	Paciente (nº)	Idade média (anos)	PC (Kg)	IMC (Kg/m^2)	CC (cm)	Duração (semanas)
Wilding, 2021 (STEP 1)	Semaglutida	1306	46	105,4	37,8	114,6	68
	Placebo	655	47	105,2	38,0	114,8	
Wadden, 2021 (STEP 3)	Semaglutida	407	46	106,9	38,1	113,6	68
	Placebo	204	46	103,7	37,8	111,8	
Rubino, 2021 (STEP 4)	Semaglutida	535	47	96,5	34,5	105,5	68
	Placebo	268	46	95,4	34,1	104,7	
Garvey, 2022 (STEP 5)	Semaglutida	152	47,3	105,6	38,6	115,8	104
	Placebo	152	47,4	106,5	38,5	115,7	
Rubino, 2022 (STEP 8)	Semaglutida	126	48	102,5	37,0	111,8	68
	Placebo	85	51	108,8	38,8	115,4	

Legenda: CC, circunferência da cintura; IMC, índice de massa corporal; ND, não disponível; PC, peso corporal.

Fonte: Adaptado de Qin W, Yang J, Deng C, Ruan Q, Duan K. Efficacy and safety of semaglutide 2.4 mg for weight loss in overweight or obese adults without diabetes: An updated systematic review and meta-analysis including the 2-year STEP 5 trial. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2023 Nov 28;26(3).

Os estudos STEP (*Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity*) de número 2, 6 e 7 foram excluídos pelo fato de não possuírem como objeto principal a relação entre a semaglutida e a perda de peso para tratamento exclusivo de obesidade.

3.4.1.1. STEP 1: MÉDIA DA MUDANÇA OBSERVADA NO PESO CORPÓREO

STEP 1 foi um ensaio clínico de característica duplo-cego com duração de 68 semanas que randomizou Wegovy® (semaglutida) e placebo. No decorrer do ensaio, todos os indivíduos mantiveram uma dieta baixa em calorias e fizeram atividade física. A redução de peso começou no início do ensaio e progrediu até o final, conforme apresentado na Tabela 2.[13,37]

Tabela 2 – STEP 1: Resultados registrados ao final da semana 68

	Wegovy®	**Placebo**
Grupo de análise integral (nº)	1.306	655
Peso corpóreo		
Valor inicial (kg)	105,4	105,2
Mudança (%) em relação ao valor inicial	-14,9	-2,4
Discrepância (%) em relação ao placebo [IC 95%]	-12,4 [-13,4; -11,5]	-
Mudança (kg) em relação ao valor inicial	-15,3	-2,6
Discrepância (kg) em relação ao placebo [IC 95%]	-12,7 [-13,7; -11,7]	-
Indivíduos (%) que obtiveram redução de peso ≥ 5%	83,5	31,1
Indivíduos (%) que obtiveram redução de peso ≥ 10%	66,1	12,0
Indivíduos (%) que obtiveram redução de peso ≥ 15%	47,9	4,8
Circunferência do abdômen (cm)		
Valor inicial	114,6	114,8
Mudança em relação ao valor inicial	-13,5	-4,1
Discrepância em relação ao placebo [IC 95%]	-9,4 [-10,3; -8,5]	-

Legenda: IC, intervalo de confiança.
Fonte: Adaptado de Wegovy: semaglutida [bula de remédio]. Dinamarca; 2024

Após as 68 semanas, houve uma extensão sem tratamento com duração de 52 semanas na qual, 327 indivíduos participaram da fase principal da pesquisa, recebendo a dose de conservação de Wegovy® ou

placebo. Nos dois grupos terapêuticos, houve aumento do peso entre a semana 68 e a semana 120, durante o intervalo sem tratamento.[37]

3.4.1.2. STEP 3: MANUTENÇÃO DO PESO CONTROLADO POR MEIO DA TERAPIA COMPORTAMENTAL

O STEP 3, um estudo de característica duplo-cego de 68 semanas, randomizou Wegovy® e placebo. Os pacientes do estudo receberam uma terapia comportamental intensiva (TCI), que inclui aconselhamento comportamental, uma dieta rigorosa e a execução de mais atividade física. Os resultados obtidos na apresentados na semana 68 são Tabela 3..[15,37]

Tabela 3 – STEP 3: Resultados registrados ao final da semana 68

	Wegovy®	**Placebo**
Grupo de análise integral (nº)	407	204
Peso corpóreo		
Valor inicial (kg)	106,9	103,7
Mudança (%) em relação ao valor inicial	-16,0	-5,7
Discrepância (%) em relação ao placebo [IC 95%]	-10,3 [-12,0; -8,6]	-
Mudança (kg) em relação ao valor inicial	-16,8	-6,2
Discrepância (kg) em relação ao placebo [IC 95%]	-10,6 [-12,5; -8,8]	-
Indivíduos (%) que obtiveram redução de peso ≥ 5%	84,8	47,8
Indivíduos (%) que obtiveram redução de peso ≥ 10%	73,0	27,1
Indivíduos (%) que obtiveram redução de peso ≥ 15%	53,5	13,2
Circunferência do abdômen (cm)		
Valor inicial	113,6	111,8
Mudança em relação ao valor inicial	-14,6	-6,3
Discrepância em relação ao placebo [IC 95%]	-9,4 [-10,3; -8,5]	-

Legenda: IC, intervalo de confiança.
Fonte: Adaptado de Wegovy: semaglutida [bula de remédio]. Dinamarca; 2024

3.4.1.3. STEP 4: MANUTENÇÃO ESTÁVEL DO PESO

O estudo teve a participação de 902 pessoas com quadro de obesidade ou excesso de peso, todos com ao menos uma patologia relacionada ao excesso de peso. O estudo teve duração de 68 semanas e

foi duplo-cego. No decorrer da pesquisa, os pacientes mantiveram uma dieta restrita a carboidratos e fizeram mais atividade física. Logo no começo do tratamento, na semana 0, até a semana 20 os indivíduos receberam Wegovy®. Os pacientes que atingiram a dose de 2,4 mg, usada para manutenção, foram randomizados na semana 20 (inicial) para continuar com o tratamento ou para mudar para o placebo. Na semana zero, que marca o início do tempo de treinamento, os pacientes possuíam um peso corpóreo de em média 107,2 quilos e um IMC de em média 38,4 quilos por metro quadrado.[16,37]

Os pacientes que chegaram a alcançar a dosagem de conservação de 2,4 mg na semana 20 (inicial) e mantiveram o uso de semaglutida por 48 semanas (semanas 20–68) perduraram na eliminação de peso e exibiram uma eliminação de peso maior e significativa clinicamente quando comparado com as pessoas que tiveram alteração para o placebo, onde constantemente tiveram aumento do peso corpóreo, da semana 20 à semana 68. Contudo, o peso corpóreo médio assistido na semana 68 foi inferior ao apresentado no início da semana 0. A partir da semana 0 (começo do tratamento) até a semana 68 (fim do tratamento), os pacientes que mantiveram semaglutida tiveram uma variação média no peso corpóreo de 17,4% e foi obtida eliminação de peso de ao menos 5% em 87,8% dos indivíduos, 10% em 78%, 15% em 62,2% e ao menos 20% em 38,6%.[16,37]

3.4.1.4. STEP 5: RESULTADOS OBTIDOS EM 2 ANOS

Um ensaio com duração de 104 semanas, duplo-cego, randomizou Wegovy® ou placebo e envolveu 304 indivíduos com obesidade ou excesso de peso. Durante a pesquisa, os pacientes seguiram uma dieta que incluía a diminuição de calorias e a prática mais frequente de atividade física. Os indivíduos tinham uma média de IMC de 38,5 kg/m² e o peso corpóreo médio era de 106,0 kg no início do estudo.[17,37]

Ao decorrer de 104 semanas de intervenção, a semaglutida levou a uma eliminação de peso excedente e significativa clinicamente quando comparada ao placebo. Com o uso de Wegovy®, observou-se uma diminuição média no peso corpóreo ao longo do período que se estendeu

até a semana 68. Os pacientes que receberam semaglutida 2,4 mg tiveram uma variação média no peso corpóreo de - 15,2%, com redução de peso de pelo menos 5% em 74,7% dos indivíduos, pelo menos 10% em 59,2% e pelo menos 15% em 49,7%.[17,37]

3.4.1.5. STEP8: COMPARAÇÃO ENTRE SEMAGLUTIDA E LIRAGLUTIDA

Em um estudo aberto, equilibrado por placebo, com duração de 68 semanas, 338 indivíduos com obesidade ou excesso de peso com pelo menos uma patologia que tivesse alguma relação com o peso fora randomizada para receber semaglutida (administrado semanalmente), liraglutida 3 mg por dia ou placebo. A semaglutida (Wegovy®) e a liraglutida 3 mg foram testados duplo-cegamente contra o placebo, que foi administrado em frequência igual de dosagem. No decorrer do estudo, os pacientes seguiram uma dieta com diminuição de calorias e maior execução de exercícios físicos. No começo da pesquisa, os pacientes apresentavam um IMC médio de 37,5 kg/m^2 e um peso corpóreo médio de 104,5 kg. A Tabela 4 apresenta os resultados obtidos ao término do estudo.[37]

Tabela 4 – STEP 8: Resultados na semana 68 comparando semaglutida com liraglutida.

	Semaglutida	**Liraglutida**
Grupo de análise integral (nº)	126	127
Peso corpóreo		
Valor inicial (kg)	102,5	103,7
Mudança (%) em relação ao valor inicial	-15,8	-6,7
Discrepância (%) em relação ao placebo [IC 95%]	-9,4 [-12,0; -6,8]	-
Mudança (kg) em relação ao valor inicial	-15,3	-6,8
Discrepância (kg) em relação ao placebo [IC 95%]	-8,5 [-11,2; -5,7]	-
Indivíduos (%) que obtiveram redução de peso ≥ 10%	69,4	27,2
Indivíduos (%) que obtiveram redução de peso ≥ 15%	54,0	13,4
Indivíduos (%) que obtiveram redução de peso ≥ 20%	37,4	7,0

Legenda: IC, intervalo de confiança.
Fonte: Adaptado de Wegovy: semaglutida [bula de remédio]. Dinamarca; 2024.

3.5. INFLUÊNCIA DA SEMAGLUTIDA NA COMPOSIÇÃO DO CORPO

Uma absorciometria de raios X

de dupla energia (DEXA) foi usada para medir a composição corpórea em uma análise secundária do STEP 1. Após 68 semanas, os desfechos da avaliação DEXA revelaram que a intervenção com semaglutida resultou em uma diminuição da massa corporal gorda em comparação com a massa corporal magra, promovendo uma melhora na composição corporal em relação ao placebo. Além disso, a redução da gordura visceral foi seguida por uma diminuição na massa adiposa total, sugerindo que a perda de tecido gorduroso, incluindo a gordura visceral, teve um papel significativo na redução do peso total.[37]

3.6. AUMENTO DA CAPACIDADE FÍSICA

A semaglutida demonstrou avanços nas avaliações de funcionalidade física. O questionário geral de qualidade de vida relacionada à saúde *Short Form-36v2 Health Survey, Acute Version* (SF-36) e o questionário específico para obesidade *Impact of Weight on Quality of Life Lite Clinical Trials Version* (IWQOL-Lite-CT) foram utilizados para medir a capacidade funcional física. As avaliações de funcionalidade física obtidas com os dois questionários mostraram uma melhora significativa com o uso de semaglutida em comparação ao placebo. Esse resultado é particularmente positivo, visto que a obesidade compromete o estado de saúde.[13,38]

3.7. RESULTADOS DE SEGURANÇA E EFEITOS ADVERSOS

Em 11 pesquisas foram relatados eventos adversos totais e 12 pesquisas relataram eventos adversos graves. A avaliação de segurança mostrou que o tratamento com semaglutida teve uma taxa de incidência ligeiramente maior de eventos adversos totais em comparação com o placebo e uma taxa de descontinuação devido a eventos adversos. Porém, não houve diferença significativa entre os dois grupos para reações adversas graves.[36]

Os efeitos colaterais mais comuns foram hipoglicemia e problemas gastrointestinais. O grupo semaglutida apresentou um risco maior de hipoglicemia. Em comparação com o placebo, houve mais casos de problemas gastrointestinais, como vômitos (taxa

de risco de 3,79%), náuseas (2,82%), constipação (2,66%), perda de apetite (2,25%) e diarreia (1,90%). Distúrbios cardiovasculares, distúrbios psicológicos, reações alérgicas e reações no local da injeção não diferiram significativamente do grupo placebo.[36]

Para exploração adicional, um estudo de subgrupo foi realizado. Os resultados mostraram que, em comparação com o grupo com intervenção no estilo de vida, a taxa de hipoglicemia foi maior no grupo sem intervenção no estilo de vida.[36]

Em relação ao grupo terapêutico de pequena duração, o grupo terapêutico prolongado mostrou um risco elevado de reações adversas gerais, vômitos e interrupção do tratamento. Geralmente, foram observadas diferenças dentro dos grupos para a maioria dos eventos adversos, exceto o evento adverso grave, náusea e hipoglicemia.[36]

3.8. FARMACOLOGIA

3.8.1. GLP-1 e seu papel no mecanismo de ação da semaglutida

O peptídeo semelhante a glucagon-1 (GLP-1) é um hormônio fisiológico peptídico que faz parte de uma classe de substâncias chamada incretinas. Esse hormônio é produzido e secretado pelas células L (enteroendócrinas) do íleo no intestino delgado. O proglucagon é o precursor do glucagon nas células alfa do pâncreas e é processado em GLP-1, já que este é codificado pelo gene do glucagon. A molécula do GLP-1 tem o comprimento de 29 a 30 aminoácidos e é secretada em duas formas predominantes: GLP-1 (7-37) e GLP-1 (7-36) amida, sendo esta última a responsável pela maior parte da ação circulante, aproximadamente 80% de GLP-1 (7- 36) e 20% de GLP-1 (7-37).[38-40]

Os receptores nos quais o GLP-1 age são acoplados à proteína G e localizados em células do pâncreas, trato gastrointestinal e sistema nervoso central e periférico.[40] A liberação dessa incretina ocorre no trato gastrointestinal após a ingestão de alimentos, principalmente gorduras e carboidratos. Sua meia-vida na circulação sanguínea é pequena, de 1 a 2 minutos, isso porque a enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) faz a clivagem do GLP-1 (7-36) amida e GLP-1 (7-37) ativos, produzindo GLP-1 (9-36) amida e GLP-1 (9-37)

inativos, respectivamente.[40] Quando secretado o GLP-1 atua aumentando a excreção de insulina à medida que se eleva os níveis de glicose. Também inibe a liberação de glucagon pelas células alfa das ilhotas de Langerhans e diminui a taxa de absorção do alimento digerido por meio da redução do esvaziamento gástrico. Além disso, age no hipotálamo e em diversas vias neurais reduzindo o apetite e aumentando a saciedade.[11,38,41] Por ser um análogo do GLP-1 a semaglutida possui todos esses efeitos, porém, quando se fala do tratamento da obesidade as ações no encéfalo ganham destaque.

Os receptores de GLP-1 (RGLP-1) são acoplados a proteína G e tem o papel de intermediar as ações do GLP-1.[42] Os RGLP-1 estão expressos em diversos núcleos neurais. Os núcleos do complexo vagal dorsal (CVD), em especial as células do núcleo do trato solitário (NTS), são substâncias importantes no controle do balanço energético. Os mecanismos que levam a diminuição da ingestão alimentar pela ativação dos receptores de GLP-1 no NTS ainda estão sendo estudados, mas uma visão comportamental propõe que esse efeito ocorre pela diminuição da motivação para se alimentar. A estimulação dos GLP-1R no CVD gera uma redução expressiva no esvaziamento gástrico, o que pode causar fortes náuseas, que é um dos efeitos adversos mais comentados nos ensaios STEPs. Fisiologicamente, é possível que essa redução do esvaziamento gástrico auxilie o aumento da sinalização de saciedade quando se está fazendo uma refeição e, por consequência, diminui a motivação para continuar comendo.[41]

A maior parte das áreas do hipotálamo contém RGLP-1 e tais receptores podem ser ativados por GLP-1 que vem do NTS. Após injetar GLP-1 diretamente no cérebro percebe-se que ocorre ativação de neurônios no hipotálamo, demonstrando que o GLP-1 pode proporcionar ligantes endógenos nos subnúcleos do hipotálamo e que os RGLP-1 estão incluídos em algumas partes do efeito do GLP-1 no metabolismo, como a regulação de apetite e peso. Segundo estudos eletrofisiológicos o GLP-1 é capaz de ativar neurônios orexina, responsáveis pela vigília e apetite, na área hipotalâmica lateral (AHL), o que causa uma diminuição de apetite e

alimentação de curta duração. Em ratos a injeção de liraglutida na AHL reduziu a ingestão alimentar e causou diminuição de peso 24 horas após a administração.[41]

O GLP-1R também está presente no núcleo parabraquial (NPB), localizado no bulbo e com papel na regulação das características gustativas da alimentação e na saciedade. Em roedores e primatas os RGLP-1 são encontrados no NPB lateral e a ativação desses receptores por microinjeções de um análogo do GLP-1 chamado enxedina-4 (Ex4), mostrou uma diminuição na ingestão alimentar e consequentemente do peso corpóreo. Quando injetada no NPB lateral, a Ex4 também reduziu o consumo de alimentos ricos em gordura e o impulso para empenhar-se por alimentos, constatando a atuação dos RGLP-1 do NPB lateral no controle dos panoramas hedônicos da alimentação.[41]

Assim sendo, é notável o papel e efeitos do GLP-1 endógeno e de seus análogos farmacológicos na perda de peso corpóreo pela redução de apetite e aumento da saciedade, envolvendo variadas vias neurais que ultrapassam os núcleos habituais de alimentação do hipotálamo.[41]

3.8.2. Farmacocinética

A semaglutida tem uma meia-vida prolongada de aproximadamente 1 semana, tornando-a adequada para administração subcutânea semanal. Isso porque, ocorre a adição de uma cadeia de ácido graxo na posição 26 da molécula melhorando sua união à albumina, que, por consequência, reduz o clearance renal e protege a molécula da deterioração metabólica. Também acontece uma troca da alanina pelo ácido alfa aminoisobutírico na posição 8, que faz a molécula ser menos vulnerável à degradação pela enzima DPP-4.[34,37]

3.8.2.1. ABSORÇÃO E DISTRIBUIÇÃO

A média de concentração de semaglutida na condição de estabilidade depois de uma administração de 2,4 mg foi em torno de 75 nmol/L. A semaglutida teve uma exposição estável durante o tempo analisado (68 semanas). Sua biodisponibilidade total é de 89% e sua média de volume de distribuição é cerca de 12,4 L.[37]

3.8.2.2. METABOLIZAÇÃO E EXCREÇÃO

A semaglutida é metabolizada

através da clivagem proteolítica da estrutura peptídica e da beta-oxidação sequencial da cadeia lateral do ácido graxo. Foi identificada e chamada de enzima endopeptidase neutra (NEP), sendo uma enzima ativa metabolicamente.[37]

A eliminação ocorre principalmente pelas vias urinárias e fecais. Mais ou menos 3% da dose de semaglutida absorvida foi excretada na urina de forma intacta. Em pacientes obesos o clearance foi de 0,05 L/h. Por conta de sua meia-vida prolongada a semaglutida permanece existente na circulação por pelo menos 7 semanas depois da última dose de 2,4 mg.[37]

3.8.3. Atenção farmacêutica no tratamento com semaglutida

Segundo Hepler & Strand, 1990. a atenção farmacêutica é a "dispensação responsável da farmacoterapia, com o propósito de alcançar resultados concretos que melhorem a qualidade de vida de cada paciente".[43] A dispensação de semaglutida, como de todos os fármacos, necessita de atenção do farmacêutico acerca da terapia individual e das orientações importantes que devem ser passadas aos pacientes.

Medicações voltadas para emagrecimento muitas vezes estão atreladas a informações incorretas, disseminadas principalmente através das mídias, em especial as redes sociais.[20] Esses veículos de mídia, geralmente embaralham o conceito de um tratamento para uma doença crônica, que é a obesidade, com o tratamento por finalidades estéticas. O uso para objetivos relacionados a aparência deve ter uma abordagem farmacêutica diferente do uso voltado para questões de saúde e qualidade de vida.[44]

A terapia para redução de peso precisa de uma manutenção contínua, no caso da obesidade, e a interrupção do uso pode gerar recuperação do peso. Por isso, é importante que a indicação seja realizada por um médico capacitado, avaliando o perfil individual do paciente e levando em conta as indicações e contraindicações, tendo ele objetivos estéticos ou de saúde.[44]

A semaglutida é uma substância que deve ser vendida sob prescrição médica, seguindo protocolo da ANVISA (Agência

Nacional de Vigilância Sanitária). A dispensação sem receita médica não deve ser realizada, sendo função do farmacêutico estar atento a esse aspecto e seguir as normas vigentes.[44]

3.8.3.1. ORIENTAÇÕES IMPORTANTES

É de suma importância o paciente ser orientado sobre as possíveis reações adversas que a semaglutida pode causar, como por exemplo, os mais comuns: vômito, diarreia, constipação, dor abdominal, cefaleia e fadiga. Por estar relacionado a reações adversas gastrointestinais, o GLP-1 pode causar desidratação, sendo importante o paciente manter uma hidratação adequada.[37]

O uso de análogos do GLP-1 também pode gerar pancreatite aguda, portanto o paciente precisa ser avisado sobre os sintomas específicos da doença para que se houver suspeitas o tratamento seja descontinuado.[37]

Sobre o uso em mulheres grávidas ou em período de amamentação, estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva e excreção da semaglutida no leite. A semaglutida é classificada na classe de risco C, portanto, seu uso não é aconselhável no período de gravidez e amamentação. Para mulheres que desejam engravidar, a medicação deve ser suspensa pelo menos 2 meses antes da concepção, em decorrência de sua meia-vida longa.[37]

Em relação a armazenamento, deve ser orientado que o paciente mantenha a medicação na geladeira (2ºC a 8ºC). Após o uso, a medicação deve ser guardada em temperaturas menores que 30ºC ou deixada na geladeira. O medicamento não pode ser congelado e não deve ser utilizado se tiver passado por congelamento. O sistema de aplicação deve ser tampado e a medicação tem que ser mantida protegida da luz e do calor excessivo. Outra orientação relevante é que, após aberto, a duração válida do medicamento é de até 6 semanas.[37]

O transporte da medicação necessita ser feito em uma embalagem que possibilite proteção térmica, evitando uma mudança bruta de temperatura. Caso o paciente vá viajar de avião, é importante orientar que não coloque o medicamento dentro de malas, pois a área de

bagagens dos aviões tem temperaturas muito baixas, o que pode congelar o produto.[37]

Por último, o descarte das agulhas tem que ser feito em embalagens robustas, como garrafas plásticas ou latas, para evitar o risco de acidentes. Esses recipientes podem ser desprezados em postos de coleta, como os de postos de saúde, drogarias e hospitais, que contêm coletores adequados. É importante também orientar a retirada da agulha após a aplicação e guardar o sistema de aplicação sem a agulha, pois evita entupimento, contaminação, vazamento da solução e possível dosagem imprecisa.[37]

4. CONCLUSÃO

Com base nos dados levantados na literatura podemos concluir que a semaglutida possui eficácia significativa no tratamento contra obesidade. Foi analisado nos estudos da série STEP uma média de redução de peso de pelo menos 10% em 67,14% das pessoas que participaram da pesquisa e pelo menos 15% em 88,18% com administração semanal de semaglutida na dosagem 2,4 mg.

A semaglutida age como um agonista do receptor GLP-1, e tem a função de modulagem de diversas vias neuroendócrinas, que são as responsáveis pelo controle do apetite e saciedade. Através de seu mecanismo de ação, há a inibição da excreção de glucagon, a desaceleração do esvaziamento gástrico e um aumento significativo na liberação de insulina, contribuindo para o controle glicêmico e para diminuição na ingestão calórica.

Além de demonstrar resultados promissores relacionados a patologia da perda de peso, a semaglutida também apresentou benefícios adicionais relacionados as comorbidades que podem ocorrer em pessoas portadoras de obesidade e sobrepeso. Entre estas, estão presentes melhoras no controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2, diminuição do risco de doenças cardiovasculares e da pressão arterial através da redução de peso, além de haver grande contribuição para diminuição de distúrbios lipídicos, reduzindo os níveis de triglicerídeos no sangue e ocasionando aumento dos níveis do HDL.

Embora a semaglutida

apresente vários benefícios, seu uso também foi marcado por alguns efeitos adversos, entre eles os eventos mais comuns estão relacionados ao trato gastrointestinal, sendo eles náuseas e vômitos. Todavia, a intervenção com semaglutida deve ocorrer somente sob orientação de um médico especialista e de um monitoramento contínuo para que seja possível a análise do desenvolvimento do paciente relacionado ao uso do medicamento.

Em síntese, a semaglutida obteve uma eficácia significativa no tratamento da obesidade, sendo uma alternativa viável para pacientes que não obtiveram sucesso com ferramentas para perda de peso convencionais, como exercício físico acompanhado de dieta. Sobretudo, seu uso deve ser associado a modificação do estilo de vida para alcançar resultados sustentáveis a longo prazo. Embora a semaglutida seja bem tolerada na grande maioria dos pacientes que fizeram uso, a compreensão completa de seus efeitos adversos ainda requer mais estudos e monitoramento clínico de longo prazo.

REFERÊNCIAS

1. Jia W, Liu F. Obesity: causes, consequences, treatments, and challenges. Journal of Molecular Cell Biology [Internet]. 2021 [Acesso em 18 Fev 2024]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8530518/
2. Ferrari G, Giannichi B, Resende B, Paiva L, Rocha R, Falbel F, et al. The economic burden of overweight and obesity in Brazil: perspectives for the Brazilian Unified Health System. Public Health. 2022 Jun;207:82–7.
3. WHO. Obesity and overweight [Internet]. World Health Organization. 2024 [Acesso em 18 Fev 2024]. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact- sheets/detail/obesity-and-overweight
4. Fruh SM. Obesity: Risk factors, complications, and Strategies for Sustainable long- term Weight Management. Journal of the American Association of Nurse Practitioners. 2017 Out 12;29(1):S3–14.
5. Perez-Campos E, Mayoral LC, Andrade G, Mayoral EC, Huerta T, Canseco S, et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. Indian Journal of Medical Research. 2020;151(1):11.
6. Apovian C. Obesity: Definition, Comorbidities, Causes, and Burden [Internet]. AJMC. 2016 [Acesso em 18 Fev 2024]. Disponível em: https://www.ajmc.com/view/obesity-definition-comorbidities-causes-burden
7. Mapa da obesidade [Internet]. Abeso. 2019 [Acesso em 18 Fev 2024]. Disponível em:

https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/

8. World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2023 [Internet]. 2023 [Acesso em 18 Fev 2024]. Disponível em: https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof-files/World_Obesity_Atlas_2023_Report.pdf
9. O uso do ozempic (semaglutida) como medicamento off label no tratamento da obesidade e como auxiliar na perda de peso. Revista Artigos. Com. acervomaiscombr [Internet]. 2021 Jun 29 [Acesso em 22 Jan 2024] Disponível em: https://acervomais.com.br/index.php/artigos/article/view/7498
10. CRF-PR. Orientação ao farmacêutico: semaglutida injetável é aprovada para tratamento da obesidade [Internet]. 2024 [Acesso em 22 Jan 2024]. Disponível em: https://www.crf-pr.org.br/noticia/view/9161/orientacao-ao-farmaceutico- semaglutida-injetavel-e-aprovada-para-tratamento-da-obesidade
11. Hall, John E. Tratado de fisiologia médica. 13ª. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2017. Português.
12. Novo Nordisk. Ozempic: semaglutida [bula de remédio]. São Paulo: Novo Nordisk; 2023.
13. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. The New England Journal of Medicine [Internet]. 2021 [Acesso em 16 Fev 2024]. Disponívelem: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2032183
14. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo- controlled, phase 3 trial. The Lancet [Internet]. 2021 [Acesso em 13 Mar 2024]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33667417/
15. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. JAMA [Internet]. 2021 [Acesso em 13 Mar 2024]. Disponível em: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777025
16. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. JAMA [Internet]. 2021 [Acesso em 14 Mar 2024]. Disponível em: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777886
17. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. Nature Medicine [Internet]. 2022 [Acesso em 14 Mar 2024]. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41591-022-02026-4
18. FDA. FDA Approves New Drug Treatment for Chronic Weight Management, First Since 2014 [Internet]. FDA. 2021 [Acesso em

14 Mar 2024]. Disponível em: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug- treatment-chronic-weight-management-first-2014

19. Mitchell R [et al.]. Robbins & Cotran fundamentos de Patologia. 2017. 9ª. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2017. Português.
20. Barbosa AMS, Reis FR da S, Marquez CO. Atenção farmacêutica no tratamento da obesidade envolvendo os análogos do Glucagon-like peptide 1 (GPL-1). Research, Society and Development [Internet]. 2022 [Acesso em 17 Ago 2024]. Disponível em: https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/30134/26001
21. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o manejo da obesidade e sobrepeso em adultos [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [Acesso em 31 Ago 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20201113_pcdt_sobrepeso_e_obesidade_em_adultos_29_1 0_2020_final.pdf
22. Obesidade [Internet]. Hospital Israelita Albert Einstein. São Paulo: Hospital Israelita Albert Einstein; 2024 [31 Ago 2024]. Disponível em: https://www.einstein.br/doencas-sintomas/obesidade
23. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO). Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016 [Internet]. São Paulo: ABESO; 2016 [Acesso em 26 Ago 2024]. Disponível em: https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de- Obesidade-2016.pdf
24. WHO. Diabetes [Internet]. World Health Organisation. WHO; 2023 [Acesso em 30 Ago 2024]. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact- sheets/detail/diabetes
25. Brasil. Ministério da Saúde. Diabetes [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2024 [Acesso em 31 Ago 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/diabetes
26. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Diabetes Melito Tipo 2 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2024 [Acesso em 31 Ago 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2024/pcdt-diabete-melito-tipo-2
27. Brasil. Ministério da Saúde. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS: atitude de ampliação de acesso [Internet]. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2015 [Acesso em 26 Mai 2024]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_praticas_integrativas_complementares_2ed.pdf
28. Tratamento da obesidade - SBEM [Internet]. SBEM. 2010 [Acesso em 29 Ago 2024]. Disponível em: https://www.endocrino.org.br/tratamento-da-obesidade/
29. Wiechert M, Holzapfel C. Nutrition Concepts for the Treatment of Obesity in Adults. Nutrients [Internet]. 2021 [Acesso em 30 Ago 2024]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/

articles/PMC8747374/
30. Nigro AHL, Escalera JPG, Cuch PG, Nunes PMDP, Toyama VKT, Carvalho RG de, et al. Medicamentos utilizados no tratamento da obesidade: revisão da Literatura. International Journal of Health Management Review [Internet]. 2021 [Acesso em 30 Ago 2024]. Disponível em: https://www.ijhmreview.org/ijhmreview/article/view/277/206
31. Ruban A, Stoenchev K, Ashrafian H, Teare J. Current treatments for obesity. Clinical Medicine [Internet]. 2019 [Acesso em 01 Set 2024]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6542229/
32. Jesus LA da S de, Gravina EPL, Neto MNF, Miguel CRCE, Ribeiro JR, Talma AJM, et al. Exercício físico e obesidade: prescrição e benefícios. HU rev [Internet]. 2018 [Acesso em 31 Ago 2024]. Disponívelem: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1048065
33. Araújo GB, Brito APSO, Mainardi CR, Martins E dos S, Centeno DM, Brito MVH. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. Pará Research Medical Journal. 2018 [Acesso em 31 Ago 2024]. Disponível em: https://prmjournal.emnuvens.com.br/revista/article/view/109
34. Singh G, Krauthamer M, Bjalme-Evans M. Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management. Journal of Investigative Medicine [Internet]. 2021 [Acesso 14 Mar 2024]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8717485/
35. Fernandes-Nascimento MH, Barbosa AM, Ferreira FPS. Eficácia e Segurança da Semaglutida Comparada à Terapia Padrão de Mudanças no Estilo de Vida para Tratamento do Sobrepeso e Obesidade em Adultos: Revisão Rápida de Evidências. Rev. Cient. Esc. Estadual Saúde Pública Goiás "Cândido Santiago". 2023;9(9j2):1-16.
36. Qin W, Yang J, Deng C, Ruan Q, Duan K. Efficacy and safety of semaglutide 2.4 mg for weight loss in overweight or obese adults without diabetes: An updated systematic review and meta-analysis including the 2-year STEP 5 trial. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2023 Nov 28;26(3).
37. Novo Nordisk. Wegovy: bula do profissional de saúde [bula de remédio]. São Paulo: Novo Nordisk; 2024.
38. H. P. Rang [et. al.]. Rang & Dale: farmacologia. 8ª. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016. Português.
39. David. E. Golan. Princípios de farmacologia: a base da farmacoterapia. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2014. Português.
40. Rosenberg J, Jacob J, Desai P, Park J, Donovan L, Kim JY. Incretin Hormones: Pathophysiological Risk Factors and Potential Targets for Type 2 Diabetes. Journal of Obesity & Metabolic Syndrome. 2021 Sep 30;30(3):233–47.
41. Kanoski SE, Hayes MR, Skibicka KP. GLP-1 and weight loss: unraveling the diverse neural circuitry. American Journal of Physiology Regulatory, Integrative

and Comparative Physiology [Internet]. 2016 [Acesso em 17 Ago 2024]. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27030669/

42. Ladenheim E. Liraglutide and obesity: a review of the data so far. Drug Design, Development and Therapy [Internet]. 2015 [Acesso em 14 Mar 2024]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4386791
43. Tratamento da obesidade. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) [Internet]. 2024 [31 Ago 2024]. Disponível em: https://www.endocrino.org.br/tratamento-da-obesidade/
44. Esclarecimentos da SBEM e ABESO sobre a semaglutida [Internet]. SBEM. Disponível em: https://www.endocrino.org.br/noticias/esclarecimentos-da-sbem-e-abeso-em-relacao-ao-uso-da-semaglutida/