

# **O USO DA SEMAGLUTIDA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM SOBREPESO E OBESIDADE**

## ***THE USE OF SEMAGLUTIDE IN THE TREATMENT OF OVERWEIGHT AND OBESITY PATIENTS***

AYESKA MARTINS LUSTOSA<sup>1</sup>

KAROLLYNE FERNANDES SOUSA DE OLIVEIRA<sup>2</sup>

LINDAYNÊS MOREIRA DE ÁVILA<sup>3</sup>

NATHALIA GABRIELLA MACIEL COSTA<sup>4</sup>

SÔNIA DA SILVA CÂNDIDO<sup>5</sup>

ANDREZA DA SILVA FIGUEIREDO<sup>6</sup>

### **RESUMO:**

A obesidade é uma condição cada vez mais prevalente no Brasil e no mundo, que leva a uma série de riscos à saúde, como o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, problemas cardiovasculares, dentre outros. Para o tratamento da obesidade, muitas vezes apenas mudança no estilo de vida é ineficiente, gerando um grande abalo psicológico para o paciente. Para isso, o uso de medicamentos se mostra importante havendo, no entanto, poucas opções seguras disponíveis nesse segmento. Entre os medicamentos mais seguros estão disponíveis hoje os análogos do peptídeo semelhante a glucagon (GLP-1). Essa classe é formada por compostos quimicamente semelhantes a um hormônio produzido pelo nosso corpo, que ajuda na secreção de insulina e aumento do tempo de saciedade. É possível ainda a realização de cirurgia, todavia sendo essa uma abordagem bastante invasiva. Diante da relevância do tema, o objetivo desta revisão de literatura foi sumarizar dados sobre eficácia desses medicamentos, em especial a semaglutida (Ozempic®). Esse medicamento foi o último de sua classe a ser desenvolvido, e possui um tempo de meia-vida maior que os outros análogos de GLP-1. Enquanto outros, como a liraglutida, precisam de aplicações diárias da dose, semaglutida tem aplicação via injeção subcutânea semanal, o que garante uma maior comodidade posológica para o paciente, mantendo a mesma eficácia. Os principais efeitos adversos dessas substâncias são gastrointestinais (como náuseas e vômito).

---

<sup>1</sup>Graduanda do Curso de Farmácia - Faculdade Unida de Campinas – FacUnicamps. E-mail: ayeskamartiins@gmail.com

<sup>2</sup>Graduanda do Curso de Farmácia - Faculdade Unida de Campinas – FacUnicamps. E-mail: karolloliver15@gmail.com

<sup>3</sup>Graduanda do Curso de Farmácia - Faculdade Unida de Campinas – FacUnicamps. E-mail: lindaynesmoreira@gmail.com

<sup>4</sup>Graduanda do Curso de Farmácia - Faculdade Unida de Campinas – FacUnicamps. E-mail: nathaliagabriella2512@gmail.com

<sup>5</sup>Graduanda do Curso de Farmácia - Faculdade Unida de Campinas – FacUnicamps. E-mail: soniasocandido@gmail.com

<sup>6</sup>Orientadora. Docente da FacUnicamps no Curso de Farmácia. E-mail: andreza.figueiredo@facunicamps.edu.br

Apesar de possuir um custo relativamente elevado trata-se aparentemente de uma boa opção no tratamento da obesidade.

**Palavras-Chave:** Obesidade; Sobrepeso; Semaglutida; Liraglutida; Emagrecimento.

**ABSTRACT:**

*Obesity is an increasingly prevalent condition in Brazil and worldwide, which leads to a series of health risks, such as the development of type 2 diabetes mellitus, high blood pressure, cardiovascular problems, among others. For the treatment of obesity, changes in lifestyle are often ineffective, causing a great psychological shock to the patient. For this, the use of medications is important, although there are safety options available in this segment. Among the safest drugs available today are glucagon-like peptide (GLP-1) analogues. This class is formed by compounds chemically similar to a hormone produced by our body, which helps in the secretion of insulin and increase satiety time. It is still possible to perform surgery, although this is a very invasive approach. In view of the promotion of the theme, the objective of this literature review was to summarize data on medicated drugs, in particular semaglutide (Ozempic®). This drug was the last in its class to be developed, and it has a longer half-life than other GLP-1 analogues. While others, such as liraglutide, require daily application of the dose, semaglutide is applied via weekly subcutaneous injection, which ensures greater dosage convenience for the patient, while maintaining the same efficacy. The main adverse effects of these substances are gastrointestinal (such as nausea and vomiting). Despite having a relatively high cost, it is apparently a good option in the treatment of obesity.*

**Keywords:** Obesity; Overweight; Semaglutide; Liraglutide; Slimming.

## 1. INTRODUÇÃO

A obesidade e o sobrepeso se referem ao acúmulo de gordura corporal, se diferenciando pela quantidade de gordura acumulada. Essa pode ser medida através do cálculo de Índice de Massa Corpórea (IMC), que é o resultado da divisão do peso de um indivíduo por sua altura ao quadrado, e por outros índices antropométricos. Para sobrepeso são considerados valores de IMC entre 25 e 29,99 e para obesidade valores acima de 30 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

De acordo com pesquisa da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel), em 2018, 55,7% da população brasileira apresentava excesso de peso, e 19,8% estava obesa. Isso significou aumento de 100% em relação ao número de obesos registrado 10 anos antes. Além desses dados, a pesquisa realizada pelo sistema Vigitel também apontou que 7,7% da população adulta tinha diabetes, e 24,7%, hipertensão. Estas doenças são mais prevalentes em indivíduos com obesidade, sedentários e que se alimentam de maneira inadequada (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Para o tratamento da obesidade é imprescindível que haja uma mudança no estilo de vida, com a adoção de hábitos saudáveis, dieta balanceada e prática de exercícios físicos. No entanto, o uso apenas dessas ferramentas pode não ser suficiente a longo prazo, visto que pessoas obesas, ou com sobrepeso, podem ter dificuldades para emagrecer relacionadas a alterações metabólicas de origem genética. Assim, a estratégia de associar as mudanças de hábitos ao uso medicamentos antiobesidade tem se mostrado eficaz nos resultados obtidos por pacientes obesos ou com sobrepeso (LEE & DIXON, 2017).

Algumas opções de tratamento farmacológico utilizados para o tratamento da obesidade no Brasil, incluem os medicamentos anorexígenos sibutramina, anfepramona, femproporex e mazindol. Estes fármacos estão associados a altos riscos de problemas cardiovasculares e cardiopulmonares, sendo vendidos apenas mediante retenção de receituário B. Uma decisão do Supremo Tribunal Federal (STF), em 14 de outubro de 2021, declarou inconstitucional a lei nº 13.454/2017 que autorizava a produção, venda e consumo dessas substâncias, o que pode levar a retirada desses fármacos do mercado em breve (TEZOTO & MUNIZ, 2020; ANVISA, 2021).

Outra opção de medicamento é o Orlistate, que atua reduzindo a absorção de gordura e tem um bom índice de segurança a longo prazo, sendo o seu principal problema os efeitos colaterais gastrointestinais (LEE & DIXON, 2017).

A liraglutida, uma agonista do GLP-1 (Glucagon-like peptide-1 ou Peptídeo semelhante ao Glucagon 1, em português), tem mostrado bons resultados no tratamento da obesidade. Esse fármaco, desenvolvido inicialmente para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2, mostrou resultados satisfatórios na redução de peso, visto que ele tende a diminuir o apetite do indivíduo sem causar hipoglicemia (TEZOTO & MUNIZ, 2020; LEE & DIXON, 2017).

A aprovação do primeiro agonista do receptor GLP-1 (Exenatida) ocorreu em 2005 nos Estados Unidos da América (EUA). Em seguida vieram Liraglutida, Lixisenatida, Albiglutida, e Semaglutida, sendo esses utilizados inicialmente como hipoglicemiantes. Todos possuem como via de administração a injeção subcutânea, diferindo geralmente no tempo de meia-vida (ARODA, 2017).

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho é discutir o uso dos hipoglicemiantes no tratamento da obesidade e sobrepeso. Atenção especial será destinada ao tratamento onde é utilizado a Semaglutida (Ozempic®). O propósito é apresentar dados disponíveis na literatura sobre a eficácia do tratamento com esse fármaco e seus benefícios.

## **2. METODOLOGIA**

O Trabalho de Conclusão de Curso em questão é uma revisão bibliográfica narrativa escrita, entre os meses de setembro a novembro de 2021, a partir de trabalhos científicos divulgados online e disponíveis nas bases de dados: *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO) e PubMed.

Foram considerados também os dados publicados em livros de reconhecida importância e impacto na área da pesquisa, e sites com relevância para o tema desenvolvido, como o Ministério da Saúde e ANVISA. Os descritores utilizados na busca por artigos foram: Obesidade e sobrepeso, Semaglutida, Ozempic®, Liraglutida e Emagrecimento. Em inglês, os termos de busca foram: Obesity, Overweight, Semaglutide, Ozempic®, Liraglutide e Slimming.

Os 22 artigos selecionados foram publicados entre os anos de 2011 e 2021 em português, inglês e espanhol. Como critério de exclusão foram desconsiderados artigos duplicados, incompletos ou que não atendessem a expectativa sobre as informações neles contidos. Após leituras minuciosas desses artigos e reunidas todas as informações importantes se deu a fase de redação deste trabalho.

## **3. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **3.1 Obesidade e sobrepeso**

A Organização Mundial de Saúde (OMS) designa obesidade como condição crônica causada pelo excesso de gordura corporal, em que há risco de desenvolvimento para outras doenças. Ainda segundo a OMS, “em 2025, a

estimativa é de que 2,3 bilhões de adultos ao redor do mundo estejam acima do peso, sendo 700 milhões de indivíduos com obesidade, isto é, com um índice de massa corporal (IMC) acima de 30” (ABESO, 2019; OMS, 2021).

A Obesidade é uma doença crônica que tem atingido elevados números nas últimas décadas, agravando o problema de saúde pública do mundo. Hoje, mais de 1,9 bilhão de adultos apresentam excesso de peso. Destes, mais de 650 milhões são obesos, o que representa 39% da população mundial. No Brasil, a pesquisa de 2018 realizada pela Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas (VIGITEL) por meio telefônico com maiores de 18 anos, nas 26 capitais brasileiras e no Distrito Federal, mostra que 19,8% da população brasileira é obesa, referente a 2010 era de 15%. Resultados da pesquisa mostram que 55,7% da população adulta brasileira está com sobrepeso (SOEIRO et al., 2019).

A classificação da obesidade varia de acordo com a localização e distribuição da gordura no corpo, podendo ser separada entre três tipos. Na obesidade abdominal ou central, a gordura está armazenada no abdômen e cintura, podendo se distribuir para o peito e rosto. É mais frequente em homens, causando problemas cardiovasculares pela quantidade de gordura visceral. Na obesidade periférica, há depósito de gordura nas coxas, quadris e nádegas, sendo mais comum em mulheres e associada a problemas circulatórios. Por fim, na obesidade homogênea, não há depósito de gordura específico em uma área, e o excesso de peso está distribuído pelo corpo (DÂMASO & CAMPOS, 2021).

O diagnóstico do sobrepeso ou obesidade inclui diferentes métodos, como as técnicas de imagem através de tomografia computadorizada (alternativa com maior precisão, mas inviável para diagnosticar grupos maiores). Essa técnica permite a construção de imagens bidimensionais do corpo, o que leva a diagnósticos mais exatos. As limitações desse método incluem a exposição à radiação, principalmente em gestantes e crianças, alto custo do equipamento e à necessidade de técnicos especializados para a operação do equipamento (EL-REI et al., 2020; PRADO et al., 2012).

Outro método utilizado, o IMC baseia-se na divisão do peso em quilograma pela altura em metros quadrados ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ) e foi desenvolvido por Quetelet em 1835. O cálculo é o mais proposto universalmente para a avaliação rápida e prática de

peessoas acima de 18 anos, não distinguindo massa gorda da magra. De acordo com a OMS, a partir do IMC dos indivíduos adultos podem ser apontados como portadores de déficit de peso indivíduos com  $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$ , de excesso de peso aqueles com  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$  e obesos os que apresentam  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$  (CAPONI, 2013; OMS, 2021).

Ainda considerando a avaliação corporal, a Bioimpedância elétrica (BIA) tem sido largamente utilizada pela alta velocidade e eficácia nas informações, além de ser um método não invasivo, prático, livre de radiação e simples. O aparelho utilizado é relativamente barato e pode ser transportado para diferentes lugares, sua técnica tem como “modelo condutor cilíndrico, comprimento e área transversal uniformes e homogêneos, ao qual o corpo humano se assemelha” (EICKEMBERG, et al., 2011).

Diferente do método IMC, a BIA calcula separadamente água corporal total, gordura corporal total e desmembra massa livre de gordura e massa de gordura. Para realização do exame, as orientações são jejum por oito horas, não ingerir álcool no mínimo 2 dias e esvaziar a bexiga 30 minutos antes. Devem ser considerados o peso e altura exatos do paciente. O corpo tem que estar na posição supina, membros inferiores afastados, posição ereta e descalço (EICKEMBERG et al., 2013).

### **3.2 Tratamentos para obesidade**

A obesidade está relacionada a fatores como alimentação inapropriada, falta de exercícios físicos e problemas de saúde físicos ou emocionais. Dentre as principais complicações decorrentes da obesidade podemos citar hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, gota, tromboembolismo, diabetes tipo II, morte súbita, síndrome metabólica e refluxo gastroesofágico, dentre outros (OLIVEIRA, 2016, p. 141).

Conforme as necessidades individuais podem ser oferecidos os tratamentos não medicamentosos e/ou os medicamentosos. O tratamento não medicamentoso inclui o desenvolvimento de um estilo de vida mais saudável, com mudanças na

alimentação, prática de exercícios e intervenção grupal. Pode ser indicado por profissionais de saúde como alternativa à cirurgia bariátrica (ZEVE et al., 2012).

Para as cirurgias bariátricas temos dois tipos, podendo ser restritivas ou mistas. As cirurgias restritivas são os procedimentos que envolvem apenas a modificação de um único órgão, como o estômago. Há casos em que a gastroplastia, um procedimento que envolve a redução do órgão, assegura perda de pelo menos 40% do peso inicial já no primeiro ano. Essa redução diminui a capacidade do estômago de suportar quantidades grandes de alimentos, gerando uma sensação de saciedade mais rápida (ZEVE et al., 2012).

Nos procedimentos de cirurgias bariátricas mistas, as modificações ocorrem no estômago e no intestino. A cirurgia, conhecida como biliopancreática com gastrectomia, permite que o paciente alimente-se com pequenas quantidades e já se sinta satisfeito. O diferencial do procedimento é que ocorre uma redução na absorção de nutrientes no intestino (ZEVE et al., 2012).

Partindo para o tratamento medicamentoso temos ajuda de drogas como sibutramina (Biomag<sup>®</sup>), fármaco do grupo antiobesidade. Este tem ação inibidora da recaptação de norepinefrina, serotonina e dopamina, intensificando a sensação de saciedade. Possui efeitos colaterais como cefaleia, insônia, vertigem e náuseas (OLIVEIRA, 2016, p. 589-669).

A anfepramona (Hipofagin S<sup>®</sup>), classificada como anorexígeno, tem função de ampliar a atividade simpática, tornando o apetite menor. Entre as reações adversas provocadas por esta substância estão náusea, vômito, diarreia e irritabilidade. Outra opção, o mesilato de lisdexanfetamina (Venvase<sup>®</sup>), é um psicoestimulante do grupo das anfetaminas, usado no tratamento do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e compulsão alimentar. Possui reações como alteração do apetite, insônia e boca seca (OLIVEIRA, 2016, p. 589 - 669).

Já os medicamentos femproporex (Desobesi-M<sup>®</sup>) e mazindol (Fagolipo<sup>®</sup>) mimetizam a ação estimulante de feniletilamina e anfetamina, utilizadas como inibidores de apetite, agindo no sistema nervoso central. Possuem efeitos adversos como nervosismo, depressão, irritabilidade, fadiga entre outros. Outro fármaco frequentemente utilizado é o Orlistate (Orlistate<sup>®</sup>), um inibidor de lipase gástrica e

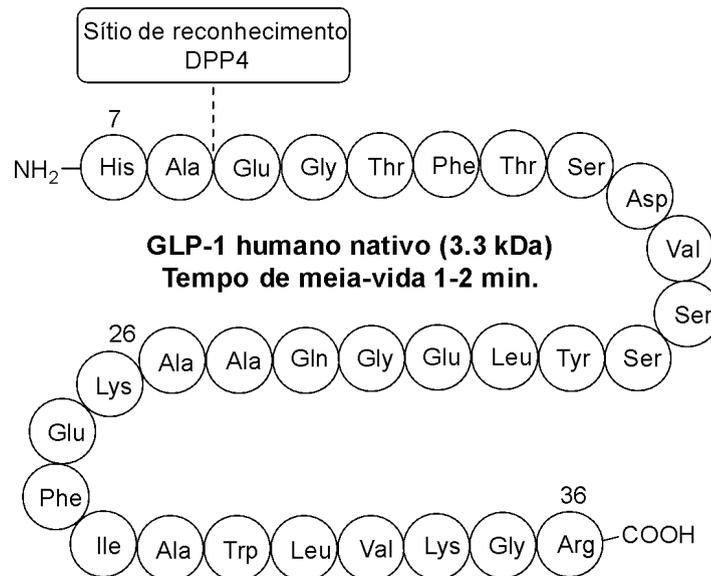
pancreática, que ajuda na redução de absorção de gordura. Suas principais reações adversas são diarreia, dor abdominal e flatulência (OLIVEIRA, 2016, p. 589-669).

O uso de femproporex, mazindol, anfepramona e sibutramina foi proibido pela ANVISA em dezembro de 2011 conforme RDC 52/2011. Todavia, em 2017 a Lei nº13.454/17, liberou a produção, venda e consumo dos medicamentos antes proibidos, perante prescrição médica, havendo mudança nos receituários de B para B2. Recentemente, houve uma nova decisão do STF com parecer favorável à Anvisa, tornando inconstitucional a Lei nº 13.454/2017, devido não haver novos estudos provando que esses medicamentos têm o benefício maior que o risco (ANVISA, 2021).

Finalmente, novos fármacos utilizados no tratamento da obesidade incluem liraglutida e semaglutida. Esses fármacos pertencem ao grupo dos agonistas de GLP-1, sendo aplicados na parte subcutânea em alguns locais específicos do corpo como a barriga, em dosagens diferentes. Eles auxiliam na perda de peso, pois agem reduzindo a gordura corporal e podem ser associados a exercícios físicos. Reações adversas como enjojo, vômito e tontura são comuns (KOROLKOVAS & FRANÇA, 2013, p. 13 - 26).

### **3.2.1 Análogos/agonistas de GLP-1**

O GLP-1 (figura 1) é um hormônio incretina endógeno com importantes efeitos sobre o controle glicêmico e regulação do peso corporal. Ele é um polipeptídeo originado na célula L intestinal, composto por 30 aminoácidos, que foi descoberto em meados da década de 1980 em investigações sobre o seu precursor, pro-glucagon. Nesses estudos foram demonstradas que algumas das ações de GLP-1 envolviam a prevenção da morte de células beta-pancreáticas, além de indução da neogênese (KNUDSEN & LAU, 2019; PEARSON et al., 2021).

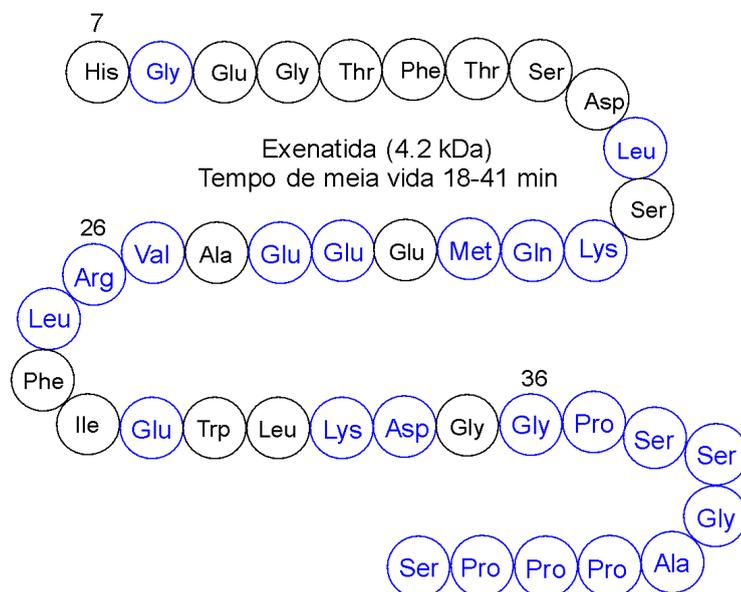


**Figura 1.** Estrutura de GLP-1 .

As incretinas são hormônios que atuam modulando a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas, sendo que o peptídeo semelhante ao glucagon 1 é liberado na circulação em resposta a quantidade de nutrientes ingeridos. O GLP-1 controla os níveis de glicose estimulando a biossíntese e secreção de insulina (células beta-pancreáticas) e suprimindo a secreção de glucagon (células alfa). O hormônio retarda ainda o esvaziamento gástrico, aumentando a saciedade. Assim, o desenvolvimento de fármacos agonistas de GLP-1 constituiu inicialmente uma estratégia racional para controle de índice glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2 (ANDERSEN et al., 2018; SHYANGDAN et al., 2011).

Como o tempo de meia-vida de GLP-1 é muito curto (1-2 minutos), os estudos preliminares, se concentraram no desenvolvimento de análogos de GLP-1 com um tempo de meia vida maior, que permitisse o uso por pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2). O primeiro análogo de GLP-1 a ser aprovado, pela agência regulatória americana *Food and Drug Administration* (FDA) e comercializado nos Estados Unidos, foi a Exenatida (figura 2). Esse composto foi encontrado pela primeira vez na década de 80, na saliva de um lagarto da família Helodermatidae (popularmente conhecido como monstro de gila). A exenatida é composta por uma sequência de 39 aminoácidos semelhantes ao glucagon de mamíferos e foi chamado inicialmente de exendin-4. Seu potencial clínico foi estudado pela Amylin

Pharmaceuticals e outros laboratórios de estudo independentes (PARKES et al., 2013).



**Figura 2.** Estrutura da exenatida. Os aminoácidos destacados em azul mostram as diferenças entre as cadeias peptídicas de exenatida e GLP-1 nativo.

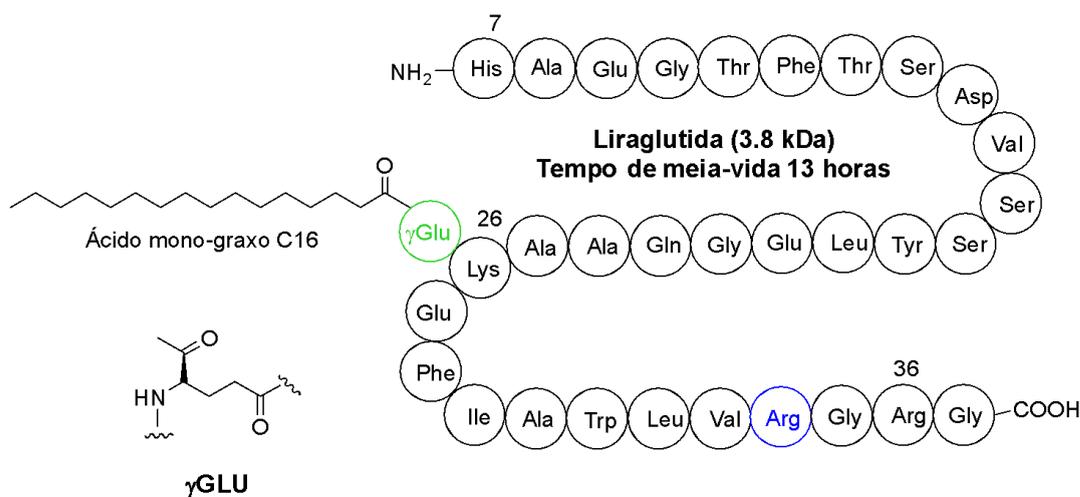
Nesses estudos foram descobertos que o Exendin-4 e o GLP-1 humano tinham uma semelhança de 53% em seus aminoácidos, no entanto, o exendin-4 era resistente à degradação pelo dipeptil peptidase IV (DPP-4), e ambos tinham ação glicorregulatórias, com potencial hipoglicemiante. Uma diferença importante elucidada nos estudos foi o tempo de meia vida. Enquanto o GLP-1 possui um tempo de meia-vida de menos de 2 minutos, a exenatida possui  $T_{1/2}$  de 18 a 41 minutos. Quando administrada por via subcutânea, esse tempo sobe para 90 a 216 minutos contra 4 a 7 minutos do GLP-1 humano. A exenatida foi aprovada pelo FDA para comercialização em 2005, com administração subcutânea 2 vezes ao dia (PARKES et al., 2013).

Em seguida, com os avanços nas pesquisas, em 2009 foi aprovado o composto liraglutida, com administração 1 vez ao dia. Para o desenvolvimento de uma molécula com tempo de meia-vida aumentado (para maior comodidade posológica) foi necessário descobrir também quais as porções de GLP-1 eram responsáveis pela atividade desse hormônio. Nesse estudo foram apontados que o

terminal N (posições 7, 8, 9, 10, 12, 13 e 15) e o terminal C (posição 28 e 29) eram peças fundamentais na ação do GLP-1 (KNUDSEN & LAU, 2019).

Enquanto, GLP-1 possui uma alanina na posição 8 do terminal N (Ala8), a exenatida possui uma glicina (Gly2). Embora essa diferença tenha sido responsável por diminuir a degradação pela enzima DPP-4, aumentando o tempo de meia-vida da substância, foi também responsável pela redução de afinidade com o receptor de GLP-1. Para o desenvolvimento de uma molécula com maior tempo de meia-vida era necessário aumentar a ligação desta com a albumina (proteína plasmática responsável pelo transporte de diversas moléculas no sangue). A albumina tem uma grande capacidade de se ligar a ácidos graxos e uma meia-vida longa, o que poderia resultar em um aumento da meia-vida dos análogos de GLP-1 diminuindo a depuração renal (KNUDSEN & LAU, 2019).

Para o desenvolvimento da liraglutida (figura 3) foi adicionado um ácido mono-graxo de 16 carbonos ao aminoácido 26 (lisina) de GLP-1, após avaliações iniciais mostrarem que a adição de um ácido-graxo próximo ao terminal N diminuía a potência de ativação do receptor. Uma outra modificação ocorreu na lisina encontrada na posição 34. Este aminoácido foi substituído por uma arginina. Essas alterações levaram a um aumento significativo no tempo de veia-vida, permitindo administração do medicamento 1 vez ao dia, o que foi considerado um grande avanço (KNUDSEN & LAU, 2019).



**Figura 3.** Estruturas da Liraglutida. Em verde o ligante  $\gamma$  Glu que faz a ponte entre a lisina e o ácido mono-graxo C16.

A liraglutida, hoje a mais conhecida análoga de GLP-1, possui percentual de 97% de equivalência ao peptídeo natural e atua promovendo a secreção da insulina e, ao mesmo tempo, impedindo a secreção de glucagon. Essa substância, primariamente proposta para o tratamento de pacientes diabéticos, é hoje comercializada nas dosagens de 1,8 mg para diabetes e 3 mg para tratar obesidade (NUFFER, 2015).

O uso da liraglutida de 3 mg aliado a dieta e exercícios físicos mostrou resultados significativos na diminuição do peso corporal. A liraglutida é um fármaco sintético de uso injetável que quando administrada adequadamente cumpre a função do hormônio GLP-1, mas com efeito duradouro de 1 dia, reduzindo as sensações de fome e promovendo redução de ingestão de carboidratos, independente dos índices glicêmicos (DAVIES et al., 2015; LIN et al., 2019).

Essa inovação no tratamento para diabetes tipo 2 e obesidade foi relatada ao grande público brasileiro, em uma reportagem da revista Veja, intitulada "Parece Milagre", edição n. 2.233 em 07/09/2011, sendo alvo de análise pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que prestou esclarecimentos e encaminhou nota técnica para todos os órgãos competentes no âmbito da saúde. Na ocasião, a ANVISA fez esclarecimentos sobre o medicamento Victoza<sup>®</sup>, informando ser um produto de origem biológica de alta complexidade e de uso injetável, contendo a substância hipoglicemiante liraglutida. Esse medicamento, produzido pelo laboratório Novo Nordisk, havia sido aprovado pela ANVISA em março 2010, com a finalidade de uso específico no tratamento de diabetes tipo 2 (ANVISA, 2017).

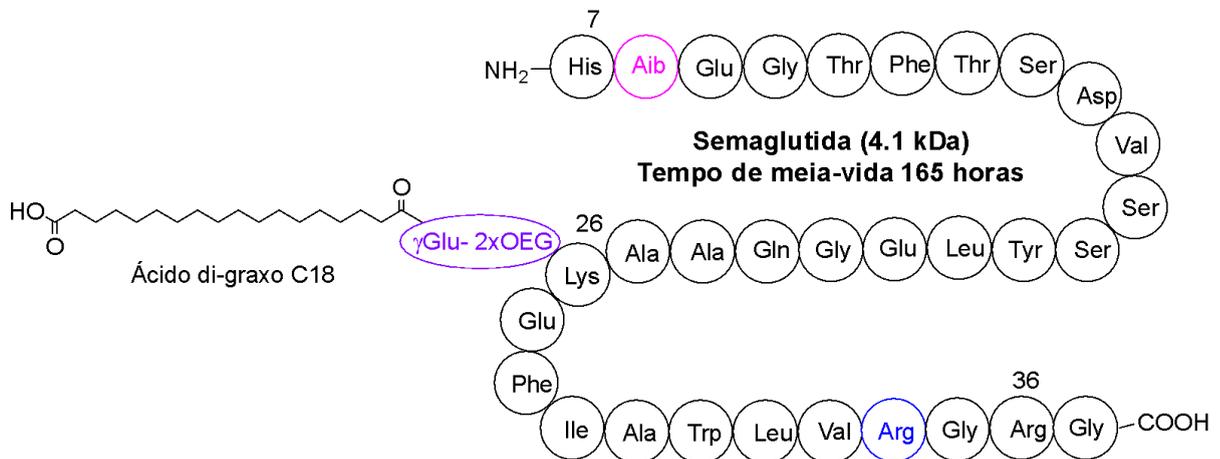
Em 2016, a ANVISA aprovou o registro do medicamento Saxenda<sup>®</sup> (liraglutida – 3 mg), com indicação para controle de peso corporal, quando associado a dieta baixa em calorias e exercício físico. A recomendação inicial foi de prescrição para adultos com IMC de 30 kg/m<sup>2</sup> ou maior (obeso) ou 27kg/m<sup>2</sup> ou maior (sobrepeso) com pelo menos uma comorbidade relacionada, como disglucemia (pré-diabetes e diabetes mellitus tipo 2), hipertensão arterial, dislipidemia ou apneia obstrutiva do sono. O tratamento com liraglutida deve ser descontinuado se, após 12 semanas com a dose de 3 mg ao dia, os pacientes não alcançarem perda do peso mínima igual ou > que 5% (ANVISA, 2017).

Em uma nova decisão, publicada em 2020, a ANVISA liberou também o uso da Saxenda® por crianças a partir de 12 anos, desde que associada à uma alimentação saudável e à prática de exercícios físicos (ANVISA, 2020).

Posteriormente, foram desenvolvidas e aprovadas as substâncias Albiglutida e a Dulaglutida, com administração 1 vez por semana. No entanto, elas se mostraram menos eficazes que a liraglutida no processo de perda de peso (LAU, et. al., 2015).

### 3.2.2 Desenvolvimento da Semaglutida

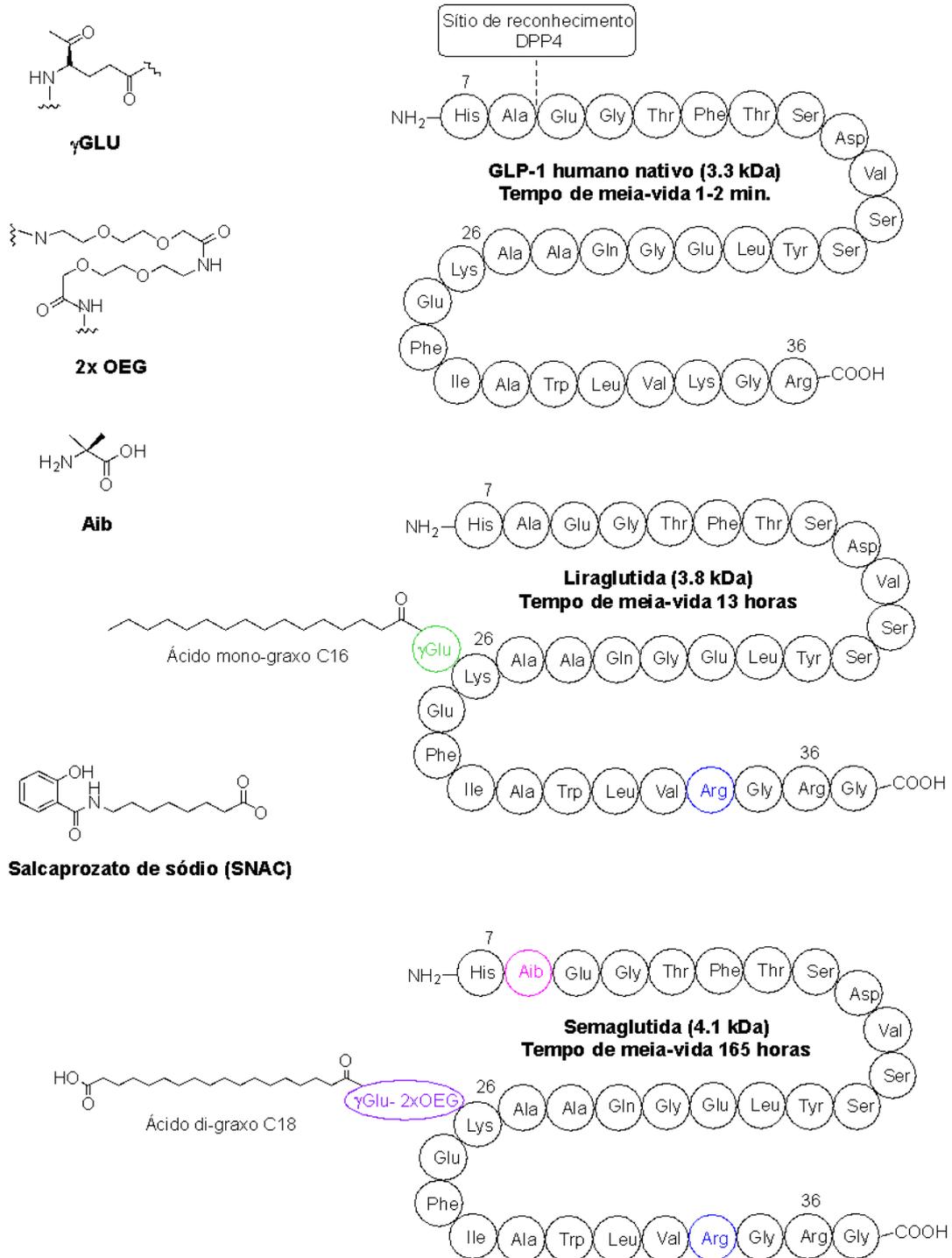
Outro importante adjuvante para tratamento da diabetes tipo 2, a Semaglutida (figura 4), também um análogo do GLP-1, apresenta-se como uma droga promissora para o tratamento da obesidade. Em ensaios clínicos supervisionados pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e pelo FDA, o fármaco demonstrou elevada eficiência na perda de peso. No Brasil esse medicamento é registrado como Ozempic® pelo Laboratório Novo Nordisk (CHRISTOU et al., 2019; ANVISA, 2018).



**Figura 4.** Estrutura da Semaglutida. Em rosa: ácido aminoisobutírico e em roxo ligante do ácido di-graxo C18.

No desenvolvimento da Semaglutida, a grande preocupação foi manter um tempo de meia-vida prolongado com uma atividade significativa, semelhante a da Liraglutida. A estratégia adotada foi desenvolver um fármaco o mais semelhante possível ao GLP-1 endógeno para evitar riscos de imunogenicidade (figura 5). A

primeira modificação feita foi substituir a posição Ala8 por Aib (Ácido Aminoisobutírico), que demonstrava ser resistente à clivagem de DPP-4 e possuir alta afinidade pelo receptor de GLP-1 (KNUDSEN & LAU, 2019; LAU et al., 2015).



**Figura 5.** Comparação entre as estruturas de GLP-1 humano nativo, Liraglutida e Semaglutida. Na esquerda de cima para baixo estrutura do ligante  $\gamma$ Glu, 2x OEG, ácido aminoisobutírico e Salcaprozato de Sódio que é um excipiente utilizado para aumentar a permeação intestinal.

Em seguida, foi introduzido um Ácido di-graxo com 18 carbonos, em que a ligação com a Lisina foi feita por intermédio de um ligante  $\gamma$ Glu-2xOEG que mostrou ter uma grande afinidade com a albumina (o que não afetou potência do fármaco). O tempo de meia-vida alcançado com essas modificações foi de 165 horas (KNUDSEN & LAU, 2019; LAU et al., 2015).

Ozempic<sup>®</sup> é uma solução injetável aquosa com dosagem de 0,5 mg e 1,0 mg, administrada semanalmente. Sua principal indicação, o tratamento de diabetes mellitus tipo 2, foi validada em 5 de dezembro de 2017 pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e em 09 de setembro de 2018 pela Agência Europeia de Medicamento (EMA). A substância atualmente ainda está sendo estudada para que seja liberada no tratamento da obesidade, embora na prática médica ela já seja prescrita para esse fim (NOVO NORDISK, 2021; CHRISTOU, et al., 2019).

O mecanismo de ação pelo qual a semaglutida ajuda na perda de peso se dá pelo fato principal dela retardar o esvaziamento gástrico, proporcionando uma sensação de saciedade por mais tempo. Além disso, ela também diminui a fome do paciente e menos propensão à ingestão de alimentos ricos em gordura. No que se refere a sua ação hipoglicemiante, ela estimula a secreção de insulina das células beta-pancreáticas, diminuindo assim a glicose plasmática em jejum e pós-prandial (NOVO NORDISK, 2021; CHRISTOU et al., 2019).

O Estudo SUSTAIN 1 realizado em 2014, financiado pela Nova Nordisk<sup>®</sup>, com duração de 30 semanas, demonstrou a eficácia e segurança da semaglutida. Foram selecionados 388 participantes, onde 128 receberam a dosagem de 0,5 mg, 130 receberam 1,0 mg e 129 receberam placebo. Na semana 30 os participantes que receberam a dose de 0,5 mg tiveram redução de 45% nos valores de hemoglobina glicada (HbA1C); os que receberam 1 mg tiveram uma redução de 55% e os que foram tratados com placebo tiveram uma diminuição de apenas 0,02% da HbA1C. Em relação à perda de peso a média inicial foi de 91,93 Kg. Os participantes que receberam a dose de 0,5 mg tiveram uma redução de 3,73 Kg na semana 30, enquanto os voluntários que receberam a dose de 1,0 mg apresentaram uma redução de 4,53 Kg e os que receberam placebo tiveram uma redução de 0,98 Kg (SORLI et al., 2017).

As reações adversas mais comuns com o uso de Semaglutida são a hipoglicemia (quando utilizado com insulina ou sulfonilureias sem o ajuste da dose), náuseas e diarreias. Outras reações que também são comuns com seu uso são tontura, vômito, dor abdominal, constipação, dispepsia, gastrite, flatulência, fadiga. Reações de hipersensibilidade, aumento da frequência cardíaca, pancreatite aguda, reações no local da injeção e reações anafiláticas são relatadas como incomuns ou raras. Não há relatos de hipoglicemia no uso da semaglutida como monoterapia, apenas quando associado com os medicamentos acima descritos (NOVO NORDISK, 2021).

Em relação à farmacocinética da semaglutida, a concentração máxima obtida se dá entre 1 a 3 dias após a administração da dose. Em pacientes diabéticos as concentrações médias após administração subcutânea de 0,5 mg e 1,0 mg é de aproximadamente 16 nmol/L e 30 nmol/L, respectivamente. A biodisponibilidade absoluta por via subcutânea é de 89%. A semaglutida se liga extensivamente a albumina (>99%) e sua distribuição média é de 12,5 L em pacientes diabéticos. A semaglutida é metabolizada a partir de clivagem proteolítica do esqueleto peptídico e beta oxidação sequencial da cadeia de ácido graxo. Sua eliminação ocorre principalmente por via renal  $\frac{2}{3}$  e  $\frac{1}{3}$  por via fecal (NOVO NORDISK, 2021).

#### **4. CONCLUSÃO**

A obesidade é uma doença muito prevalente nos dias atuais. Vida sedentária, pouco tempo para prática de exercícios físicos, grande disponibilidade de comidas rápidas e calóricas com pouco valor nutritivo estão cada vez mais presentes no dia a dia, contribuindo para o ganho de peso. Somado a isso, existe hoje a busca por uma aparência estética aceitável e desejável, tornando a busca pelo emagrecimento um nicho com crescente expansão no mercado atual.

Os agonistas do GLP-1, principalmente liraglutida e semaglutida, mesmo sendo desenvolvidos para uso na DM tipo-2, se mostraram muito eficazes no tratamento da obesidade e sobrepeso, tornando-se uma opção mais segura e com menos efeitos colaterais do que outros medicamentos utilizados. A opção

farmacológica é considerada menos invasiva se comparada com opções como a cirurgia bariátrica.

Mesmo tendo um preço mensal relativamente alto, o seu custo-benefício é evidenciado se comparado à saúde e qualidade de vida ganha pelo paciente. E está se tornando bastante prescrito nos consultórios de especialistas em endocrinologia.

O desenvolvimento desses fármacos demonstra a importância dos estudos de moléculas endógenas, visto que esses podem vir a se tornar fármacos com menos riscos de imunogenicidade. E a partir desses estudos, buscar inovações farmacológicas com boa tolerabilidade em seu uso para o tratamento de diversas doenças.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABESO. **Mapa da Obesidade**. São Paulo, 2019. Disponível em: <<https://abeso.org.br/obesidade-esindrome-metabolica/mapa-da-obesidade>>. Acesso em: 19 set. 2021.

ANDERSEN, A. et al. **Glucagon-like peptide 1 in health and disease**. Dinamarca, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29728598/>. Acesso em: 01 nov. 2021.

ANVISA. **Decisão do STF sobre a constitucionalidade da Lei 13.454/2017 (sobre anorexígenos)**. 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/decisao-do-stf-sobre-a-constitucionalidade-da-lei-no-lei-13-454-2017-sobre-anorexigenos>>. Acesso em: 07 nov. 2021.

ANVISA. **Anvisa reforça esclarecimento sobre medicamento Victoza**. 2017. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/anos-anteriores/anvisa-reforca-esclarecimentos-sobre-medicamento-victoza>>. Acesso em: 9 out. 2021.

ANVISA. **Liraglutida é aprovada como tratamento auxiliar para o controle do peso em adultos**. 2017. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2016/liraglutida-e-aprovada-como-tratamento-auxiliar-para-o-controle-do-peso-em-adultos>> Acesso em: 8 out. 2021.

ANVISA. **Nova opção terapêutica para tratamento de diabetes mellitus**. 2018. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/nova-opcao-terapeuti>>

ca-para-tratamento-de-diabetes-mellitus#:~:text=O%20tratamento%20do%20diabetes%20mellitus,com%20a%20doen%C3%A7a%20insuficientemente%20controlada.> Acesso em: 9 out. 2021.

ANVISA. **Saxenda (liraglutida): nova indicação**. 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/saxenda-liraglutida-nova-indicacao>> Acesso em: 9 de outubro de 2021

ARODA, V. R. A review of GLP-1 receptor agonists: Evolution and advancement, through the lens of randomised controlled trials. **MedStar Health Research Institute**, Hyattsville, Maryland, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29364586/>>. Acesso em: 15 set. 2021.

CAPONI, S. **Quetelet, el hombre medio y el saber médico**. História, ciência e saúde, Manguinhos, Rio de Janeiro, 2013. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/hcsm/a/fgy4sjKvTN5DR57G87Gfsqc/abstract/?lang=es>>. Acesso em: 17 nov. 2021.

CHRISTOU, G. A. et al. Semaglutide as a promising antiobesity drug. **World Obesity Federation**, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30768766/>> Acesso em: 28 out. 2021.

DÂMASO, A.; CAMPOS, R. **Obesidade é uma doença e deve ser tratada como tal**. Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, São Paulo, 2021. Disponível em <<https://sp.unifesp.br/biofisica/noticias/diamundial-obesidade-2021>>. Acesso em: 21 set. 2021.

DAVIES, M. J. et al. Efficacy of Liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the scale diabetes randomized clinical trial. **American Medical Association**, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26284720/>> Acesso em: 8 out. 2021.

EICKEMBERG, M. et al. **Bioimpedância elétrica e gordura visceral: uma comparação com a tomografia computadorizada em adultos e idosos**. Salvador, Bahia, 2013. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/abem/a/fn8Q99cdn3rhbRrf5KpJzkm/abstract/?lang=pt>> Acesso em: 15 nov. 2021.

EICKEMBERG, M. et.al. Bioimpedância elétrica e sua aplicação em avaliação nutricional. **Revista de Nutrição**, Campinas, 2011. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rn/a/kK3Hghhg78B8fcBV38QgZSn/?lang=pt>>. Acesso em: 25 set. 2021.

EL-REI, J.et.al. **Estudo da Reatividade Microvascular em Pacientes Hipertensos com Adiposidade Corporal Elevada**. Sociedade Brasileira de Cardiologia-SBC, Rio de Janeiro, 2020. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/abc/a/FB5bmygYM9f6GqqV9pFBxHy/?lang=pt>>. Acesso em: 25 set. 2021

KNUDSEN, L. B., LAU, J. The discovery and development of liraglutide and semaglutide. **Frontiers in Endocrinology**, Dinamarca, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31031702/>>. Acesso em: 02 nov. 2021.

KOROLKOVAS, A., FRANÇA, F. F. A. C. **TGD Dicionário Terapêutico Guanabara**. São Paulo: Guanabara Koogan, 2013.

LEE, P. C., DIXON, J. Pharmacotherapy for obesity. **The Australian College of General Practitioners**, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28697290/>> Acesso em: 15 set. 2021.

LIN, C.H. et al. **An evaluation of liraglutide including its efficacy and safety for the treatment of obesity**. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31790314/>>. Acesso em: 9 out. 2021.

LAU, J. et al. Discovery of the once-weekly glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide. **Journal of Medicinal Chemistry**, Malov, Dinamarca, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26308095/>> Acesso em: 02 nov. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Metade dos brasileiros está acima do peso e 20% dos adultos estão obesos**. 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/mais-da-metade-dos-brasileiros-esta-acima-do-peso>>. Acesso em: 15 set. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Você sabe a diferença entre sobrepeso e obesidade?** 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-brasil/eu-quero-ter-peso-saudavel/noticias/voce-sabe-a-diferenca-entre-sobrepeso-e-obesidade>> Acesso em: 15 set. 2021.

NUFFER, W.A; TRUJILLO, J.M. **Liraglutide**: A new option for the treatment of obesity. Department of Clinical Pharmacy, University of Colorado Skaggs School of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences, Aurora, Colorado, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26497479/>>. Acesso em: 15 set. 2021.

OLIVEIRA, G. R. **Blackbook Enfermagem**. Belo Horizonte: Blackbook, 2016.

OMS, Organização Mundial da Saúde. **Obesity**. 2021. Disponível em: <[https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1)>. Acesso em 01 nov. 2021.

OMS, Organização Mundial da Saúde. **Obesity and overweight**. 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>> Acesso em: 01 nov. 2021.

OZEMPIC: injetável. Responsável técnico Luciane M. H. Fernandes. **Bagsvaerd, Dinamarca**: Novo Nordisk A/S, 2021. Bula de remédio. Disponível em: <[https://www.novonordisk.com.br/content/dam/nncorp/br/pt/pdfs/bulas/hcp/hcpn/Ozempic\\_1.5mL\\_0.25mg\\_0.5mg\\_Bula\\_Profissional.pdf](https://www.novonordisk.com.br/content/dam/nncorp/br/pt/pdfs/bulas/hcp/hcpn/Ozempic_1.5mL_0.25mg_0.5mg_Bula_Profissional.pdf)> Acesso em: 28 out. 2021.

PARKES, D. G. et al. Discovery and development of exenatide: the first antidiabetic agent to leverage the multiple benefits of the incretin hormone, GLP-1. **Amylin Pharmaceuticals**, San Diego, California, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23231438/>>. Acesso em: 29 out. 2021.

PEARSON, S. et al. Oral Semaglutide in the management of type 2 diabetes: A report on the evidence to date. **Dove Press Journal: Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, Songkhla, Tailândia, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31819577/>>. Acesso em: 28 out. 2021.

PRADO, C. M. N. et al. Skeletal muscle anabolism is a side effect of therapy with the MEK inhibitor: selumetinib in patients with cholangiocarcinoma. **British Journal of Cancer**, 2012. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/bjc2012144>>. Acesso em: 26 out. 2021.

SHYANGDAN, D.S. et al. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2011. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006423.pub2/full>>. Acesso em: 08 out. 2021.

SOEIRO, R. L. et.al. Educação em saúde em grupo no tratamento de obesos grau III: Um desafio para os profissionais de saúde. **Revista Brasileira de Educação Médica**, 2019. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbem/a/g8BsTSptPz6NvsB63phJXms/?lang=pt>>. Acesso em: 26 set. 2021.

SORLI C. et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, Dinamarca, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28110911/>>. Acesso em: 28 out. 2021.

TEZOTO, M. F., MUNIZ, B. V. Atenção farmacêutica em pacientes obesos, com foco na orientação correta ao uso dos anorexígenos. **Revista Científica Eletrônica de Ciências Aplicadas da FAIT**. 2020. Disponível em: <[http://fait.revista.inf.br/imagens\\_arquivos/arquivos\\_destaque/d9UBdefxjLuUeK2\\_2021-3-9-15-37-46.pdf](http://fait.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/d9UBdefxjLuUeK2_2021-3-9-15-37-46.pdf)>. Acesso em 15 set. 2021.

Zeve, J. L. M., Novais P. O., Júnior. N. O., Técnicas em cirurgia bariátrica: uma revisão da literatura. **Revista Ciência & Saúde**, v. 5, n. 2, p. 132-140, Porto Alegre, 2012. Disponível em: <<https://www.scielo.org/article/csc/2011.v16n12/4767-4776/>>. Acesso em: 21 out. 2021.

**TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO**

Eu Karolayne Fernandes Jouve de Oliveira RA 30756  
Declaro, com o aval de todos os componentes do grupo a:

AUTORIZAÇÃO (X)

NÃO AUTORIZAÇÃO ( )

Da submissão e eventual publicação na íntegra e/ou em partes no Repositório Institucional da Faculdade Unida de Campinas – FACUNICAMPS e da Revista Científica da FacUnicamps, do artigo intitulado: O uso de remanufatura no tratamento de pacientes com sobrepeso e obesidade  
De autoria única e exclusivamente dos participantes do grupo constado em Ata com supervisão e orientação do (a) Prof. (a): André de Jesus Liqueiredo

O presente artigo apresenta dados validos e exclui-se de plágio.

Curso: Formação . Modalidade afim Bacharel

Karolayne Fernandes J. de Oliveira  
Assinatura do representante do grupo

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Orientador (a):

Obs: O aval do orientador poderá ser representado pelo envio desta declaração pelo email pessoal do mesmo.

Goiânia, 26 de Junho de 2022