

Uso da semaglutida como ativador do canal de glicose e aumento de gasto energético: uma revisão integrativa

Use of semaglutide as an activator of the glucose channel and increase energy expenditure: an integrative review

Maria Clara Cavalcante da Silva¹, Juliana de Souza Almeida², Valéria de Araújo Silva³ e Nathana Yngreti Marques Magalhaes⁴

¹Graduação em Farmácia, Centro Universitário Maurício de Nassau (Uninassau), Caruaru, e-mail: claracavalcante7131@gmail.com.

²Graduação em Farmácia, Centro Universitário Maurício de Nassau (Uninassau), Caruaru, e-mail: julianaestudante7@gmail.com.

³Graduação em Farmácia, Centro Universitário Maurício de Nassau (Uninassau), Caruaru, e-mail: valeri-agata-12@hotmail.com.

⁴ Centro Universitário Maurício de Nassau (Uninassau), Caruaru, e-mail: magalhaesnathana@gmail.com.

Resumo: A obesidade é uma doença crônica que se caracteriza pelo acúmulo excessivo de gordura corporal. Representa um grave problema de saúde pública, de etiologia multifatorial e complexa, ligada a fatores genéticos e alimentação inadequada associada ao sedentarismo. Seu tratamento envolve mudanças no estilo de vida e adoção da prática de atividade física, mas ultimamente tem sido adotada frequentemente a prescrição “*off label*” da semaglutida, fármaco indicado para o tratamento do DM2. O objetivo do presente estudo foi analisar evidências científicas que comprovem a eficácia e segurança do uso da semaglutida na perda de peso em indivíduos com obesidade. Realizou-se uma revisão integrativa, incluindo artigos originais voltados ao uso *off label* da semaglutida para perda de peso, publicados nos últimos 10 anos, em língua portuguesa e inglesa. Os resultados sugerem a eficácia clínica da semaglutida na perda de peso, a partir da administração subcutânea e com doses de aumento gradual, com poucos efeitos adversos, dos quais prevalecem aqueles ligados ao trato gastrointestinal. É fundamental a realização de ensaios clínicos por período mais prolongados, maior rigor metodológico e amostras ainda maiores, visando apoiar dados que apontem a eficácia do uso dessa substância.

Palavras-chave: Doença crônica. Obesidade. Tratamento farmacológico.

Abstract: Obesity is a chronic disease characterized by excessive accumulation of body fat. It represents a serious public health problem, of multifactorial and complex etiology, linked to genetic factors and inadequate nutrition associated with a sedentary lifestyle. Its treatment involves changes in lifestyle and the adoption of physical activity, but lately, the off-label prescription of semaglutide, a drug indicated for the treatment of DM2, has been frequently adopted. The aim of this study was to analyze scientific evidence that proves the efficacy and safety of semaglutide for weight loss in obese individuals. An integrative review was carried out, including original articles focused on the off-label use of semaglutide for weight loss, published in the last 10 years, in Portuguese and English. The results suggest the clinical efficacy of semaglutide in weight loss, from subcutaneous administration and with gradually increasing doses, with few adverse effects, of which those linked to the gastrointestinal tract prevail. It is essential to carry out clinical trials for longer periods, with greater methodological rigor and even larger samples, in order to support data that point to the effectiveness of the use of this substance.

Keywords: Chronic disease. Obesity. Drug therapy.

1 Introdução

A obesidade é considerada uma das doenças crônicas que mais crescem no Brasil, sendo caracterizada essencialmente pelo acúmulo excessivo de gordura corporal. Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) 2019, divulgada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em parceria com o Ministério da Saúde, o percentual de pessoas obesas em idade adulta cresceu exponencialmente nesse país nos últimos anos, indo de 12,2%, entre os anos de 2002 e 2003, para 26,8%, no ano de 2019. No mesmo período, a porcentagem de pessoas adultas com excesso de peso passou de 43,3% para 61,7%, de modo que mais da metade da população brasileira encontra-se com sobrepeso (BRASIL, 2020; Gomes; Trevisan, 2021).

Trata-se de um grave problema de saúde pública, de etiologia multifatorial e complexa, ligada a fatores genéticos e alimentação inadequada associada ao

sedentarismo. A obesidade interfere negativamente na qualidade de vida dos indivíduos, não somente por afetar a parte estética do corpo, mas por facilitar o desenvolvimento de fatores de risco importantes, como a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), doenças cardiovasculares, Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), gordura no fígado, Acidente Vascular Cerebral (AVC), derrame e até alguns tipos de câncer (Gotardo, 2022).

Neste contexto, a perda de peso é fundamental para esses indivíduos, principalmente por reduzir a chance de acometimentos como o risco cardiovascular e por melhorar a qualidade de vida. Contudo, um grande problema relacionado à obesidade, é que nem sempre as mudanças no estilo de vida e adoção da prática de atividade física são suficientes, fazendo-se necessário acrescentar medidas farmacológicas que contribuam nesse processo de perda de peso e mantenham os resultados por um longo prazo (Medeiros, 2021).

A semaglutida (ozempic®), é um medicamento da classe dos RAs GLP-1 (Glucagon-like Peptide-1) desenvolvido para o tratamento do DM2, mas que tem apresentado resultados satisfatórios na redução do peso em pessoas diabéticas e não diabéticas. Sua aplicação ocorre por injeção subcutânea uma vez por semana e seu mecanismo de ação ocorre pelo aumento da secreção da insulina nos picos glicêmicos, suprimindo a secreção do glucagon pelo organismo tanto na hiperglicemia quanto na euglicemia (normalidade do nível de glicose ou glucose no sangue), diminuindo a velocidade para o esvaziamento gástrico, resultando em supressão do apetite com menor ingestão calórica e conseqüentemente redução do peso corporal (Costa *et al.*, 2021; Paulo *et al.*, 2021).

Por causa desses resultados, a prescrição “*off label*” da semaglutida (ozempic®) para o tratamento dos casos de obesidade tem sido cada vez mais adotada por profissionais médicos. Esse termo é utilizado para descrever o uso de medicamentos de maneira diferente daquela descrita em sua bula e aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), tendo como justificativa a ausência de outras terapias viáveis ou quando os benefícios superam os riscos, sendo que cabe ao profissional médico avaliar a real necessidade de se aderir a essa prática a depender da situação clínica dos seus pacientes (Medeiros, 2021; Weber *et al.*, 2023).

De fato, existem benefícios que são gerados pelo uso da semaglutida sobre o controle do peso e da glicemia, especialmente quando associado mudanças no estilo de vida, adoção de melhores hábitos alimentares e prática de atividades físicas. Apesar disso, conforme descrito na bula do ozempic®, o uso contínuo desse medicamento pode vir acompanhado de efeitos colaterais como náuseas, vômitos, prisão de ventre e até episódios de desconforto abdominal, evidenciando a importância do acompanhamento e orientação profissional para o sucesso do tratamento e segurança do paciente (Gomes; Trevisan, 2021).

Ante o exposto, justifica-se a escolha do presente tema em razão da necessidade de se explorar o estado do conhecimento voltado ao uso de medicamentos no tratamento do excesso de peso. Sendo assim, este estudo tem como objetivo analisar evidências científicas que comprovem a eficácia e segurança do uso da semaglutida na perda de peso em indivíduos com obesidade.

2 Material e Métodos

O presente estudo se trata de uma revisão integrativa, cuja construção envolveu as seguintes etapas: 1) definição da questão norteadora; 2) busca de dados; 3) coleta de

dados; 4) análise de dados; 5) resultados e discussão; e, 6) produção do artigo.

Definiu-se a seguinte questão norteadora: Existe eficácia clínica no uso da semaglutida no tratamento da obesidade? Para busca de dados, utilizaram-se as bases de dados eletrônicas Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literature Medical Analysis and Retrieval System Online (PUB/MED) e Literatura Latino Americana do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), nos meses de julho e agosto de 2023.

Os descritores indexados no DeCS em português foram: Doença crônica, Obesidade e Tratamento farmacológico; e em inglês, Chronic disease, Obesity e Drug Therapy. Com esses descritores, possibilitou-se o cruzamento (#) com o operador booleano AND 1) Doença crônica AND Obesidade AND Tratamento farmacológico; 2) Chronic disease AND Obesity AND Drug Therapy.

Para coleta de dados, levou-se em consideração: A) O título, idioma e ano de publicação do artigo; e, B) O teor metodológico do estudo, incluindo tipo de estudo, objetivos, a amostra utilizada e resultados obtidos.

Os critérios de inclusão foram artigos originais (ensaios clínicos) voltados ao uso *off label* da semaglutida para perda de peso, publicados nos últimos 10 anos, em língua portuguesa e inglesa. Os critérios de exclusão foram estudos publicados no formato de resumo simples e revisões narrativas ou que não consideravam o uso da terapia farmacológica no tratamento da obesidade.

Os estudos foram avaliados de forma criteriosa, excluindo-se aqueles duplicados nas bases de dados selecionadas e aqueles que não contemplavam os critérios de inclusão. Assim sendo, selecionaram-se 4 estudos, conforme quadro de resultados abaixo, que foram separados em título, autores e ano, amostra, tratamento e principais resultados, organizados por congruência nos resultados e submetidos a uma análise analógica da relação entre uso da semaglutida e a perda de peso.

3 Resultados e Discussão

O cruzamento dos descritores nos bancos de dados selecionados resultou em 427 registros, que após passarem pelo processo de remoção dos duplicados, restaram 385. Em seguida, com aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 4 artigos foram eleitos para esta revisão.

Na tabela 1, representada a seguir, está contemplada a síntese desses estudos incluídos na revisão e que constituíram o corpo do estudo, desenvolvimento da discussão e conclusão a respeito da eficácia e segurança do uso da semaglutida no tratamento da obesidade.

Tabela 1. Descrição dos estudos incluídos na revisão integrativa, segundo título, autor e ano de publicação, metodologia, amostra, tratamento e resultados obtidos.

| Título | Autor(ano) | Metodologia | Amostra | Tratamento | Resultados obtidos |
|--|---------------------------|----------------------------------|--|---|--|
| Eficácia e segurança da semaglutida em comparação com liraglutida e placebo para | Neil, <i>et al</i> (2018) | Artigo original (ensaio clínico) | 957 participantes adultos (com idade igual ou maior de 18 anos), sem presença de diabetes e com IMC de 30kg/m ² ou mais | O estudo envolveu o grupo de tratamento e o grupo placebo. O primeiro, recebeu semaglutida em | O estudo durou de 1 de outubro de 2015 a 11 de fevereiro de 2016. A média de perda de peso foi de - 2,3% para o grupo placebo versus - |

perda de peso em pacientes com obesidade: um estudo de fase 2 randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e ativo controlado, variando a dose

doses graduais diárias, aumentando a cada 4 semanas ou liraglutida, com aumento de dose também gradual. Já o grupo placebo recebeu volume de injeção igual e esquema de escalonamento para ativo grupo de tratamento 6,0% (0,05 mg), -8,6% (0,1 mg), -11,6% (0,2 mg), -11,2% (0,3 mg) e -13,8% (0,4 mg) para os grupos semaglutida. Com relação as reduções médias de peso corporal para 0,2 mg ou mais de semaglutida versus liraglutida, em todos os casos se mostraram amplamente significativas (-13,8% a -11,2% vs -7,8%). Observou-se, ainda, uma redução do peso de 10% nos participantes do grupo placebo versus 37-65% para aqueles que receberam 0,1mg ou mais de semaglutida. Ademais, os eventos mais comuns foram ligados ao TGO.

Semaglutida uma vez por semana em adultos com sobrepeso ou obesidade

Wilding, *et al* (2021)

Artigo original (ensaio clínico)

1.961 participantes adultos, com IMC de 30kg/m² ou mais, sem diabetes

Os participantes foram submetidos a 68 semanas de tratamento com semaglutida subcutânea uma vez por semana, em doses de 2,4mg e os participantes do grupo placebo que não receberam essas doses, mas também receberam intervenções no estilo de vida

Observou-se uma alteração no peso corporal até a semana 68 de -14,9% no grupo de pacientes em terapia com semaglutida versus -2,4% no grupo placebo. Além disso, os participantes em uso de semaglutida tiveram uma melhora nos seus fatores de risco cardiometabólicos e um funcionamento físico melhorado. Já os efeitos adversos, destaca-se aqueles ligados ao TGO, como náuseas e diarreia,

| | | | | | |
|---|-----------------------------|----------------------------------|---|---|--|
| | | | | | que se mostraram transitórios e de gravidade leve a moderada. Mais participantes abandonaram o tratamento devido aos efeitos adversos, quando em comparação com o grupo placebo |
| Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial | Garvey, <i>et al</i> (2022) | Artigo original (ensaio clínico) | 304 participantes, designados aleatoriamente para semaglutida subcutânea 2,4mg (n = 152) e placebo (n = 152), sendo a maioria do sexo feminino (n = 236 de 304) | Os participantes receberam administrações semanais de semaglutida 2,4 mg ou de placebo (1vez/semana), durante 104 semanas, associada a intervenção comportamental padrão, seguidas por 7 semanas sem o tratamento. Iniciou-se a semaglutida com doses de 0,25mg/semana durante as primeiras 4 semanas, atingindo a dose de 2,4mg na semana 16. A intervenção comportamental incluiu orientações com nutricionista a cada 4 semanas. | O tratamento iniciou em 5 de outubro de 2018 e finalizou em 1 de fevereiro de 2019. O peso corporal médio dos participantes foi de 106,0 kg e IMC médio de 38,5 kg ² , no início do estudo. Ao final do estudo, os resultados apontaram alteração média no peso corporal de -15,2% no grupo semaglutida e -2,6% no placebo. Os eventos adversos gastrointestinais foram maiores no grupo semaglutida. Observou-se perda substancial de peso nos pacientes obesos em uso de semaglutida. |
| Weight Loss Outcomes Associated With Semaglutide Treatment for Patients With Overweight or Obesity | Ghusn, <i>et al</i> (2022) | Artigo original (ensaio clínico) | 175 participantes com sobrepeso ou obesidade foram selecionados, sendo 132 mulheres (75,4%) | Os participantes deste estudo receberam doses semanais de semaglutida subcutânea de 1,7mg ou 2,4mg por 3 a 6 meses | Observou-se perda de peso média após 3 meses de tratamento com semaglutida de 5,9% e após 6 meses sendo de 10,9%. O presente estudo também identificou reações adversas, prevalecendo aquelas ligadas ao trato gastrointestinal |

Fonte: Próprias autoras, 2023.

O estudo de Garvey *et al* (2022), realizado com 304 participantes que receberam doses de semaglutida na administração subcutânea ao longo de 104 semanas, e que foi associada a intervenção a nível comportamental, demonstrou uma melhora significativa na perda de peso dos pacientes quando em comparação com o grupo placebo que não recebeu o tratamento com esse fármaco, mas apenas as intervenções comportamentais. Conforme analisado, houve uma alteração média no peso corporal dos participantes, sendo de 15,2% no grupo que usou a semaglutida e de apenas 2,6% no grupo placebo, ou seja, alteração bastante significativa. Quanto aos eventos adversos identificados, prevaleceram aquelas de origem gastrointestinal, como náuseas, vômitos e diarreia, que acabaram refletindo na adesão ao tratamento por muitos indivíduos.

Este estudo corrobora com os achados de Ghosn *et al* (2022), que analisou os efeitos da semaglutida em 175 indivíduos com sobrepeso ou diagnóstico de obesidade. Foram administrados nos participantes, a cada semana por um período de seis meses, doses que variaram entre 1,7mg e 2,4 mg de semaglutida subcutânea, dose esta que era aumentada gradualmente, com o intuito de aumentar a tolerância do paciente ao fármaco e diminuir os eventos adversos oriundos de seu uso. Neste estudo, a semaglutida mostrou-se eficiente logo nos primeiros três meses de tratamento, com redução do peso de em média 5,9%, mantendo-se com eficácia após 6 meses de uso, onde a diminuição média do peso atingiu os 10,9%. Também foram observados efeitos adversos ligados ao trato gastrointestinal.

O estudo de Neil *et al* (2018), desta vez incluindo uma amostra maior, cujos participantes tinham idade igual ou maior de 18, com IMC de 30kg/m² ou mais e sem diabetes. O estudo foi dividido em grupo controle (placebo) e grupo de tratamento, tendo duração de 4 meses, sendo realizado da seguinte maneira: aplicação subcutânea de doses diárias de semaglutida aumentadas gradualmente. Comparando os achados após os meses de tratamento, observou-se uma perda de 2,3% em média para o grupo controle, já para o grupo tratamento a perda de peso foi em média de 13,8%. Quando em comparação com o uso da liraglutida, a perda de peso foi menor, surtindo maiores efeitos nos participantes que receberam a semaglutida. Quanto aos eventos adversos, neste caso também se identificou uma prevalência para náuseas, vômitos, entre outros.

Wilding *et al* (2021), em seu estudo realizado com uma amostra de 1961 pessoas adultas com IMC igual a 30kg/m² ou mais e assim como no estudo de Neil *et al* (2018), que também não apresentavam diabetes como uma de suas comorbidades, evidenciou a eficácia da semaglutida na perda de peso. Neste estudo, os participantes receberam durante 68 semanas um tratamento com semaglutida com administração subcutânea semanalmente, de modo que tiveram uma alteração em seu peso corporal de -14,9% para o grupo controle versus -2,4% no grupo placebo, este último tendo recebido apenas intervenções no estilo de vida. Um fator importante observado neste estudo, foi a diminuição significativa dos fatores de risco cardiometabólicos nos pacientes em tratamento com semaglutida, assim como melhora em seu condicionamento físico.

Do mesmo modo, no estudo acima descrito, foram observados efeitos no trato gastrointestinal, sendo leves a moderados, o que acabou motivando o abandono do tratamento por alguns participantes, que em comparação ao grupo placebo, foram mais desistentes.

A obesidade é uma doença crônica, progressiva e pandêmica, que se caracteriza por valores de Índice de Massa Corporal (IMC) iguais ou maiores que 30kg/m². Essa patologia está marcada pelo acúmulo de gordura no tecido adiposo, estando muitas vezes associada à predisposição genética do indivíduo, principalmente por meio das mutações que envolvem as vias metabólicas e de controle do apetite (Gasques *et al.*, 2022).

Segundo a Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (ABESO), a obesidade configura um grave problema de saúde pública, possuindo causa multifatorial, que inclui o estilo de vida do indivíduo, fatores genéticos (doenças genéticas e/ou endócrino-metabólicas), psicológicos, cultura e questões econômicas. O seu diagnóstico envolve o olhar clínico do médico, por meio de exames físicos, antropométricos e histórico nutricional (Abeso, 2022; Machado; Almeida; Maynard, 2023).

A Organização Mundial da Saúde considera a obesidade como o transtorno alimentar do século, conceituando-a também como uma doença de difícil etiologia e controle. Já para Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), uma das maiores problemáticas ligadas a esse acúmulo excessivo de gordura corporal é justamente a desordem fisiológica endócrino-metabólica que provoca, fazendo com que configure fator de risco para o surgimento das endocrinopatias (Lima *et al.*, 2018; Oms, 2015).

A obesidade se tornou um dos principais e maiores problemas de morbimortalidade em escala mundial, especialmente em face de seu crescimento acelerado nos últimos anos, vindo acompanhada de diversos impactos na saúde e economia dos países. Além disso, diversos estudos têm observado a presença de uma associação dessa patologia com o desenvolvimento de outras doenças crônicas não transmissíveis como, por exemplo, a resistência insulínica, níveis elevados de proteína C reativa, hipertensão arterial sistêmica, câncer, dislipidemias e influência nas concentrações séricas de vitamina B12 (Gasques *et al.*, 2022).

A fisiopatologia da obesidade envolve uma gama de *loci*, contudo nem todos os mecanismos associados estão completamente definidos. Via de regra, a ocorrência de polimorfismos gênicos em produtos ligados as vias de regulação de peso, acabam por provocar disfunções, consequentemente gerando uma maior tendência tanto ao aumento quanto diminuição do IMC por meio das vias genéticas e bioquímicas (Gasques *et al.*, 2022; Machado; Almeida; Maynard, 2023).

Sabe-se que, a região do encéfalo conhecida como hipotálamo desempenha importante função na regulação do peso corporal, através do controle da ingestão de alimentos, regulação do gasto energético e armazenamento de gordura. Isto ocorre porque no processo de ingestão de alimento, ocorre a liberação de uma série de hormônios na corrente sanguínea, que enviam sinais ao hipotálamo, que posteriormente desencadeia a sensação de saciedade,

fazendo com cesse a alimentação. Os neurônios hipotalâmicos que recebem tal estímulo, estão ligados a via *leptina-melanocortina*. Além disso, os principais hormônios ligados a ativação dessa via, são leptina e insulina, produzidos nas células adiposas e beta pancreáticas, respectivamente (Lima *et al.*, 2018; Tirthani; Said; Rehman, 2021).

Quando a leptina e insulina são liberadas no plasma sanguíneo, atravessam a barreira hematoencefálica e estimulam os receptores do hipotálamo, ligam-se aos seus respectivos receptores, os quais estão expressos nas vias anorexigênicas, como os receptores de leptina (LepR) e da insulina (ISR). Ao se ligarem a esses receptores, ativam a via anorexigênica e estimulam a redução do apetite, aumento do gasto energético, justamente através dos hormônios hipofisários que controlam o metabolismo. Outros hormônios elucidados que também participam da ativação da via anorexigênica são a grelina e peptídeo YY (Baldini; Phelan, 2019; Dubern, 2015).

Por esse motivo, as alterações e mutações que afetam essa via podem acarretar em modificações na sensação de saciedade, estimulando ainda mais o consumo alimentar do indivíduo, favorecendo o aparecimento da obesidade na sua forma grave e precoce (Machado; Almeida; Maynard, 2023).

Para o diagnóstico da obesidade durante a prática clínica, é imprescindível uma abordagem ampliada, com a colaboração do médico e paciente, mediante uma prática empática e livre de julgamentos. Somente então, diversos parâmetros devem ser incluídos, passando pela anamnese completa do indivíduo, exames físicos, avaliações metabólicas e psicológicas, para a partir dos resultados obtidos se pensar no melhor tratamento a ser adotado, com foco na promoção da saúde integral e qualidade de vida da pessoa em longo prazo (Assis *et al.*, 2021).

A avaliação física contempla o IMC do paciente, que é calculado pela divisão do peso em kg pela altura em metros elevado ao quadrado (kg/m^2) e o risco de desenvolvimento de doença crônica ou mortalidade. Assim sendo, tem-se os seguintes valores definidos: IMC abaixo de 18,5 (abaixo do peso); IMC entre 18,5 – 24,9 (peso normal); IMC entre 24,9 – 29,9 (sobrepeso e risco pouco elevado); IMC entre 30 – 34,9 (obesidade grau I e risco elevado); IMC entre 35 – 39,9 (obesidade grau II e risco muito elevado); e, IMC maior ou igual a 40 (obesidade grau III ou mórbida e risco muitíssimo elevado). Além disso, também se considera a circunferência abdominal, que sendo maior que 94 cm no sexo masculino e 80 cm no sexo feminino é indicativo de risco cardiovascular aumentado (Silva *et al.*, 2021; Soeiro *et al.*, 2019).

Já para as avaliações metabólicas, utiliza-se a aferição da pressão arterial nos dois braços do paciente, bem como a solicitação de exames complementares, a fim de contribuir para um diagnóstico mais assertivo, este último sendo extremamente importante uma vez que contribui para detecção da presença de comorbidades associadas. A avaliação da saúde mental também é um fator importante quando se requer um diagnóstico preciso da obesidade, de modo que pode ser analisada a partir de entrevistas que revelem o contexto social e histórico de vida do indivíduo, de modo que essa etapa no processo de avaliação clínica

também permite identificar a presença de sintomas característicos de ansiedade, depressão e compulsões alimentares (Assis *et al.*, 2021).

Com base nos resultados obtidos, faz-se necessário o início do tratamento, que no caso da obesidade, requer uma intervenção multidisciplinar e integrada, levando em consideração questões individuais do paciente, como os seus indicadores biológicos e psicológicos, como também as questões sociais, como o ambiente, cultura, fatores econômicos, etc. Neste sentido, uma série de tratamentos estão disponíveis, incluindo mudanças no estilo de vida, com a reeducação alimentar e adoção da prática de atividades físicas; tratamento psicológico, com o auxílio de um profissional habilitado; tratamento farmacológico, que envolve o uso de medicamentos; e, cirúrgico, com as cirurgias bariátricas (Campos; Oliveira; Martins, 2023; Silva *et al.*, 2023).

O tratamento deve ser escolhido com base na necessidade e concordância do paciente, visando a sua saúde. Sabendo disso, o tratamento medicamentoso surge como uma alternativa adjuvante para favorecer a perda de peso, podendo ser adotado inclusive quando ocorrem falhas na terapêutica não farmacológica, de modo que envolve o uso *off label* de algumas substâncias produzidas inicialmente para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2, entre elas a semaglutida (Ozempic®) (Timo *et al.*, 2022).

Para o tratamento da obesidade, pode ser necessária uma série de abordagens clínicas, entre elas o uso *off label* de alguns fármacos, ou seja, utilização de um medicamento que não foi desenvolvido para este fim terapêutico (Sokoloski *et al.*, 2023).

No Brasil, os fármacos anfepramona, femproporex, mazindol, sibutramina e orlistate, são as cinco opções registradas na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento da obesidade, de modo que a escolha de cada uma deve levar em consideração os aspectos clínicos e individualizados de cada paciente, incluindo a magnitude de seu problema e suas patologias associadas. Entretanto, quando esses fármacos que já são padronizados para essa doença não surtem os efeitos esperados, o uso *off label* de outras substâncias é previsto pela Anvisa, como é o caso da semaglutida (Gomes; Trevisan, 2021; Sokoloski *et al.*, 2023).

A semaglutida representa um dos agentes mais recentes aprovada na classe dos análogos da GLP-1, sendo também o único GLP-1RA disponível nas vias de administração farmacêutica subcutânea e oral. Trata-se de um medicamento indicado para o controle dos níveis glicêmicos de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), possuindo uma estrutura molecular que favorece a sua utilização semanal. O seu uso *off label*, aparentemente está ligado à sua capacidade de fornecer resultados positivos tanto no emagrecimento quanto no controle de peso a longo prazo (Araujo, 2023; Nascimento; Lima; Trevisan, 2021).

Do ponto de vista farmacológico, é importante compreender o percurso e efeitos da semaglutida que lhe conferem essa eficácia sobre a perda de peso. Neste caso, o trato gastrointestinal é responsável pela produção de uma gama de hormônios que são essenciais para o processo de homeostase metabólica, como o GLP-1, polipeptídeo intestinal pertencente à classe de hormônios anorexígenos

do organismo e, que é secretado pelas células L do intestino delgado como resposta à ingestão de alimentos. A liberação da GLP-1 atua no aumento da secreção insulínica, inibição do glucagon e regulação do consumo calórico, de modo que é afetada quando na presença de macronutrientes no lúmen intestinal, principalmente os carboidratos (Sokoloski *et al.*, 2023).

A semaglutida atua justamente nos receptores da GLP-1, os quais estão distribuídos por diversos órgãos, incluindo o pâncreas. Ao ligar-se aos receptores presentes nas células beta pancreáticas, uma cascata de sinalização é desenvolvida, resultando na entrada de cálcio para célula e liberação do hormônio insulina. Já quando se liga aos receptores de GLP-1 presentes no cérebro, o hipotálamo aumenta a sensação de saciedade, reduzindo a ingestão de alimentos, regulando o apetite e consequentemente favorecendo a perda de peso (Gomes; Trevisan, 2021).

Entre as formas de apresentação dessa substância estão solução injetável nas formas de canetas aplicadoras compostas por 1,5ml, com liberação de doses de 0,25 ou 0,5 mg, uma vez por semana, tendo absorção entre 1 e 3 dias após aplicação no organismo. Atualmente, uma dosagem de 2,4mg/semana foi aprovada. Neste caso, a metabolização ocorre pelo processo de clivagem proteolítica e a eliminação inclui as vias urinária e fecal. Outra forma é a administração oral, feita nas doses de 7mg a 14mg, conforme aprovação pela Administração de Alimentos e Medicamentos nos EUA, em setembro de 2019. Recomenda-se o aumento gradual das doses como estratégia de redução dos efeitos gastrointestinais, bem como a ingestão em jejum para melhorar a sua absorção (Timo *et al.*, 2022).

Quanto as principais reações adversas destacam-se náusea, vômitos, diarreia e hipoglicemias em caso de associação com outras substâncias hipoglicemiantes. Além disso, não está indicada para mulheres no período gestacional ou indivíduos que confirmem histórico familiar de neoplasia na tireoide ou endócrina, pancreatite e diabetes mellitus tipo 1 (Andrade *et al.*, 2022; Araujo, 2023).

De acordo com o Conselho Nacional de Saúde (CNS), na Resolução 338/2004, a Atenção Farmacêutica configura um conjunto de ações direcionada à promoção, proteção e recuperação da saúde, individual ou coletiva, tendo o medicamento como insumo essencial e com foco em seu acesso e uso racional. Além disso, dentro desta mesma resolução fica estabelecido como parte da atenção farmacêutica, a garantia da qualidade dos produtos e serviços, acompanhamento e avaliação de seu uso, cuja finalidade está ligada a obtenção de resultados concretos e melhoria na qualidade de vida dos indivíduos, delegando a interação direta do profissional farmacêutico com o usuário desses produtos, afim de alcançar uma farmacoterapia racional e resultados mensuráveis (Barbosa; Nerilo, 2017).

Sabe-se que, o difícil acesso aos medicamentos e serviços de saúde, é um dos principais fatores associados com o hábito da automedicação, sem as orientações devidas. Por esse motivo, bem como pela preocupação com os efeitos problemáticos que podem ser ocasionados pelo uso indevido e incorreto de fármacos, é que foi desenvolvida a prática da atenção farmacêutica. Ademais, conforme aponta a Organização Mundial da Saúde (OMS),

sua execução deve incluir a entrega do medicamento adequado à necessidade do paciente, nas doses e posologias corretas, pelo tempo adequado de tratamento e no menor custo possível para o indivíduo e comunidade (Barbosa; Reis; Marques, 2022).

Neste sentido, trata-se de uma importante ferramenta para o paciente, que pode receber as orientações adequadas de um profissional habilitado quanto a sua terapia medicamentosa. Sua importância se dá, ainda, pela facilitação do acompanhamento farmacoterapêutico, uma vez que o profissional é capaz de detectar e até solucionar os problemas relacionados a medicamentos, de modo que o paciente passa a ser o principal beneficiário dessas ações, mas que também traz efeitos positivos na diminuição dos custos operacionais direcionados a saúde (Barbosa; Nerilo, 2017).

Nesta perspectiva, as drogas análogas da GLP-1, como no caso da semaglutida, são potencialmente promissoras para perda de peso em indivíduos adultos com diagnóstico de obesidade ou sobrepeso e ao menos uma comorbidade associada, cujo o uso tem se tornado cada vez mais intenso nos últimos anos, tanto através de prescrições médicas quanto por meio da automedicação sem orientação profissional. Contudo, a sua utilização precisa estar associada com um cuidado redobrado devido aos efeitos colaterais, indicações e contraindicações do próprio medicamento, que em caso de uso indevido não beneficia o paciente e ainda configura prejuízos a sua saúde (Barbosa; Reis; Marques, 2022).

Além disso, no caso da semaglutida, seu uso *off label* no tratamento da obesidade não é 100% eficaz e seguro, evidenciando a importância do acompanhamento e orientação profissional. Assim sendo, a atenção farmacêutica realizada pelo profissional farmacêutico configura uma linha estratégica para identificar, corrigir até mesmo reduzir possíveis riscos associados ao uso dessa substância, por meio do fornecimento de informações, orientações e educação permanente acerca do uso de medicamentos (Cadete; Rodrigues, 2023).

4 Conclusões

Os resultados sugerem a eficácia clínica da semaglutida na perda de peso, a partir da administração subcutânea e com doses de aumento gradual, com poucos efeitos adversos, dos quais prevalecem aqueles ligados ao trato gastrointestinal.

Posto isto, é fundamental a realização de ensaios clínicos por período mais prolongados, maior rigor metodológico e amostras ainda maiores, visando apoiar dados que apontem a eficácia do uso dessa substância.

5 Referências

ABESO. Departamento de Nutrição da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Posicionamento sobre o tratamento nutricional do sobrepeso e da obesidade. ABESO, 2022.

ANDRADE, J. V. M.; ARRUDA, E. A.; ROCHA, L. O.; CARNEIRO, V. M. P. Uso de semaglutida (análogo de GLP-1) como coadjuvante no controle da obesidade. **Conhecendo Online**, v. 8, n. 1, p. 181-197, 2022.

- ARAUJO, G. Uso *off-label* da semaglutida em adultos com obesidade: uma revisão integrativa. 2023. 49f. TCC (curso de graduação em farmácia) Universidade Federal de São Paulo, Diadema. 2023.
- ASSIS, L. V.; MORAIS, A. C. S.; MEIRELES, I. S.; COSTA, L. F.; GUERRA, M. L. A.; NOVAES, M. V. G.; GOMES, T. C. A.; MODENESI, V.; DIAS, Y. R. F.; RÊGO, R. C. L. Obesidade: diagnóstico e tratamento farmacológico com Liraglutida, integrado a terapia comportamental e mudanças no estilo de vida. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 5, p. e6830-e6830, 2021.
- BALDINI, G.; PHELAN, K. D. The melanocortin pathway and control of appetite-progress and therapeutic implications. **Journal of Endocrinology**, v. 241, n. 1, p. r1-r33, 2019.
- BARBOSA, M.; NERILO, S. B. Atenção farmacêutica como promotora do uso racional de medicamentos. **Revista UNINGÁ Review**, v. 30, n. 2, p. 82-86, 2017.
- BARBOSA, A. M. S.; REIS, F. R.; MARQUEZ, C. O. Atenção farmacêutica no tratamento da obesidade envolvendo os análogos do Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). **Research, Society and Development**, v. 11, n. 7, p. e41011730134-e41011730134, 2022.
- BRASIL. IBGE: Um em cada quatro adultos do país estava obeso em 2019; Atenção Primária foi bem avaliada. Sistema Ocepar, 2020.
- CADETE, A. C.; RODRIGUES, R. A. Atenção farmacêutica no uso indiscriminado de medicamentos antidiabéticos injetáveis para emagrecer. 2023. 23f. TCC (curso de graduação em farmácia) Universidade São Judas Tadeu, São Paulo. 2023.
- CAMPOS, A.; MARTINS, E.; OLIVEIRA, D. Tratamento farmacológico e não farmacológico da obesidade infantil e na adolescência. 2023. 23f. TCC (curso de graduação em farmácia) Universidade Anima educação. 2023.
- COSTA, I. M.; ALMEIDA, J. D.; COSTA, K. M.; JARDIM, L. F. S.; ROSA, M. J. S.; PIFANO, P. P.; OLIVEIRA, R. R.; SILVA, S. O.; LIMA, S. S.; GODOY, J. T. Uso de análogos de GLP-1 no tratamento da obesidade: uma revisão narrativa. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 4236-4247, 2021.
- DUBERN, B. Mutações MC4R e MC3R. In: FRELUT, M. L. (ed) *The ECOG's eBook on Child and Adolescent Obesity*, 2015. 11p.
- FREITAS, G. C. P. L.; VASCONCELOS, M. C. H. V.; BISNETA, A. I. S.; PARRA, R. L. O.; PEREIRA, M. E. B.; NEGREIROS, M. E. L.; TOLEDO, M. B.; ALVES, G. C.; SOBRINHO, F. E. R. A. Efeitos do uso de semaglutida como opção farmacológica para o emagrecimento em adultos com IMC > 25 Kg/m²: uma revisão de escopo. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 4, p. e9012440955-e9012440955, 2023.
- GASQUES, L. S.; ABRÃO, R. M.; DIEGUES, M. E. M.; GONÇALVES, T. S. A. Obesidade genética não sindrômica: histórico, fisiopatologia e principais genes. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 26, n. 2, p. 159-174, 2022.
- GOMES, H. K. B. C.; TREVISAN, M. O uso do Ozempic (semaglutida) como medicamento off label no tratamento da obesidade e como auxiliar na perda de peso. **Revista Artigos. Com**, v. 29, p. e7498-e7498, 2021.
- GOTARDO, A. A semaglutida no tratamento da obesidade. 2022. 16 f. TCC (curso de graduação em farmácia) Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, 2022.
- LIMA, R. C. A.; JÚNIOR, L. C. C.; FERREIRA, L. L. R.; BEZERRA, L. T. L.; BEZERRA, T. T. L.; LIMA, B. C. Principais alterações fisiológicas decorrentes da obesidade: um estudo teórico. **SANARE-Revista de Políticas Públicas**, v. 17, n. 2, p. 56-65, 2018.
- MACHADO, N. G.; ALMEIDA, N. C. M. C.; MAYNARD, D. C. A fisiopatologia da obesidade e sua abordagem terapêutica nutricional com uso de nutracêuticos. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 6, p. e11812642104-e11812642104, 2023.
- MEDEIROS, C. S. Uso de semaglutida como agente emagrecedor: uma revisão de literatura. Orientadora: Kátia Nogueira Pestana de Freitas. 2021. 41 f. Monografia (Curso de Biomedicina) Centro Universitário Maria Milza, Governador Mangabeira, 2021.
- OMS. Organização Mundial da Saúde. OMS alerta que obesidade está aumentando em vários países. United Nations, 2015.
- NASCIMENTO, J. C.; LIMA, W. M. G.; TREVISAN, M. A atuação do farmacêutico no uso da semaglutida (Ozempic): uma revisão integrativa. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 11, p. 108982-108996, 2021.
- PAULO, M. C.; BASTOS, J. P. L.; SILVA, I. F.; SILVA, J. C.; GUIMARÃES, R. Q.; BERNARDO, F.; MOREIRA, S.; ALMEIDA, L. M.; GUIMARÃES, B. C. S. O uso de agonista do receptor glp-1, semaglutida, como terapia para emagrecimento em pacientes obesos. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR**, v. 35, n. 1, p.54-59, 2021.
- SILVA, C. O.; PEREIRA, F. G. F.; IBIAPINA, A. R. S.; CLARO, M. L.; LEITE, J. R.; CIRILO, M. V. L.; MORENO, S. M.; LIMA, L. H. O. Intervenções não farmacológicas no manejo da obesidade infantil: uma overview. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 27, n. 2, p. 843-873, 2023.
- SILVA, G. M.; PESCE, G. B.; MARTINS, D. C.; CARREIRA, L.; FERNANDES, C. A. M.; JACQUES, A. E. Obesidade como fator agravante da COVID-19 em adultos hospitalizados: revisão integrativa. **Acta paulista de enfermagem**, v. 34, 2021.
- SOEIRO, R. L.; VALENTE, G. S. C.; CORTEZ, E. A.; MESQUITA, L. M.; XAVIER, S. C. M.; LOBO, B. M. I. S. Educação em saúde em grupo no tratamento de obesos grau III: Um desafio para os profissionais de saúde. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 43, n. 1, p. 681-691, 2020.

SOKOLOSKI, B. V. F.; NERY, G. K. S.; CAMPESTRINI, M. E. P.; SOARES, V. E. H. 2023. 24f. Farmacoterapia do emagrecimento: efeito rebote do uso *off label* da semaglutida. TCC (curso de graduação em farmácia) Universidade Sociedade Educacional de Santa Catarina, Jaraguá do Sul, 2023.

TIMO, A. M. T.; MENEGHETTI, A. J. P.; BARBOSA, G. P.; BARROS, M. M.; SOUZA, V. R.; ANDRADE, I. F.; TRES, A. B.; SOUZA, M. M.; SOYER, A. B. Use of semaglutin in the treatment of obesity. **Brazilian Journal of Health Review**,[S. l.], v. 5, n. 3, p. 10430-10440, 2022.

TIRTHANI, E.; SAID, M. S.; REHMAN, A. Genetics and obesity. In: StatPearls [Internet]. Ilha do Tesouro (FL): Publicação StatPearls; 2021.

WEBER, T. P.; BOSCO, I. E.; BARROSO, L. M.; PAIVA, J. C. M; PASSOS, X. S.; ANTUNES, M. J. C. Uso do medicamento semaglutida como aliado no tratamento da obesidade. **RECIMA21-Revista Científica Multidisciplinar-ISSN 2675-6218**, v. 4., 2, p. e422731-e422731, 2023.