

UNIVERSIDADE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Giulia Guilherme Silva

**Explorando o Potencial Terapêutico dos Análogos de GLP-1: Uma Revisão
Narrativa sobre Recomendações de Uso, Práticas *Off-Label* e Influência das
Redes Sociais**

São Paulo

2024

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**Explorando o Potencial Terapêutico dos Análogos de GLP-1: Uma Revisão
Narrativa sobre Recomendações de Uso, Práticas *Off-Label* e Influência das
Redes Sociais**

Giulia Guilherme Silva

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientador:

Prof. Dr. Jarlei Fiamoncini

São Paulo

2024

AGRADECIMENTOS

À medida que finalizo este trabalho, é impossível não refletir sobre minha trajetória e as pessoas que me acompanharam até este momento. Estudar na USP, a maior universidade da América Latina, sempre foi um sonho que compartilhei com minha família. A jornada da graduação, repleta de desafios, me ensinou a importância da perseverança e da dedicação. Hoje, após seis anos de esforço, olho para trás e sinto uma profunda gratidão por tudo que vivenciei. Agradeço à Giulia do passado, que nunca desistiu, mesmo diante das dificuldades e da exaustão que, por vezes, se tornaram protagonistas.

Com o coração repleto de alegria, dedico este trabalho à minha família, que é meu alicerce. Aos meus avós, que, mesmo em meio a tantas dificuldades, moldaram duas pessoas exemplares, dignas e trabalhadoras. Assim, agradeço aos meus pais, Adriana e Antonio Carlos, por serem pilares de amor e incentivo, sempre acreditando no meu potencial e me apoiando incansavelmente em cada passo. Minha gratidão se estende às minhas irmãs, Anielle e Gabriella, exemplos de mulheres fortes e determinadas, minhas verdadeiras parceiras nesta vida. E ao Igor, meu namorado, que esteve ao meu lado em cada desafio, sempre acreditando em mim e me encorajando a seguir em frente. Nos momentos de dúvida, o amor e o apoio de vocês foram fundamentais para que eu encontrasse as respostas que precisava.

Agradeço também a todos os amigos que fiz durante a graduação, que dividiram comigo as alegrias e as dores dessa jornada. Ter o apoio e a amizade de vocês tornou cada desafio mais leve e cada conquista ainda mais especial. Sou grata à Universidade de São Paulo, a todos os seus colaboradores e aos professores, por compartilharem seu conhecimento e por me mostrarem a beleza do estudo da Farmácia-Bioquímica. Meu mais sincero obrigado a todos vocês.

Por fim, agradeço de coração ao Prof. Dr. Jarlei Fiamoncini por acreditar no meu trabalho. Sua compreensão, orientação e entusiasmo foram fundamentais e me inspiraram a buscar sempre o melhor. Sou grata por cada ensinamento ao longo dessa trajetória. Agradeço também aos membros da minha banca avaliadora: Prof.a Dra. Eloísa Aparecida Vilas Boas, Dra. Isadora Bernardo de Oliveira e Prof.a Dra. Patrícia Reckziegel.

LISTA DE ABREVIATURAS

GIP	Polipeptídeo Insulíntrópico Dependente de Glicose
GLP-1	Peptídeo Semelhante ao Glucagon 1
IMC	Índice de Massa Corporal
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
kg/m ²	Quilograma por metro quadrado
Pubmed	<i>Public/Publisher</i> MEDLINE
CFF	Conselho Federal de Farmácia
CRF	Conselho Regional de Farmácia
mRNA	RNA Mensageiro
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
GRPP	Polipeptídeo Pancreático Relacionado à Glicentina
MPGF	Fragmento Maior do Pro-Glucagon
GLP-2	Peptídeo Semelhante ao Glucagon 2
DPP-4	Dipeptidil Peptidase 4
DMT2	Diabetes Mellitus Tipo 2
mcg	Micrograma
mg/dL	Miligramma por decilitro
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
IgG4	Imunoglobulina G4

GLP-1R	Receptor do Peptídeo Semelhante ao Glucagon 1
GIPR	Receptor do Polipeptídeo Insulinotrópico Dependente de Glicose
PIB	Produto Interno Bruto
EUA	Estados Unidos da América
SGLT1	Co-transportador de Sódio/Glicose 1
ATP	Adenosina Trifosfato
CICR	Liberação de Cálcio Induzida por Cálcio
AGCL	Ácido Graxo de Cadeia Longa
GLUT2	Transportador de Glicose 2
CaSR	Receptor Sensível a Cálcio
2-MAG	2-Monoacilglicerol
GPR120	Receptor Acoplado à Proteína G 120
GPR40	Receptor Acoplado à Proteína G 40
GPR119	Receptor Acoplado à Proteína G 119
GPR142	Receptor Acoplado à Proteína G 142
HbA1c	Hemoglobina Glicada
TTGO	Teste de Tolerância à Glicose Oral
SURPASS-2	Estudo comparativo entre tirzepatida e semaglutida
SURMOUNT-1	Estudo clínico de tirzepatida para obesidade
DNP	2,4-dinitrofenol

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ABESO	Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade
SBEM	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
kg	Quilograma
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Ação fisiológica das incretinas GIP e GLP-1	10
Figura 2	Ilustração da estimulação de secreção de GLP-1 nas células L induzida por nutrientes	17
Figura 3	Linha do tempo de aprovação pela FDA dos principais análogos de GLP-1 analisados.....	21
Figura 4	Prescrições de análogos de GLP-1 para controle de peso crônico.....	23

RESUMO

Silva, G.G. **Explorando o Potencial Terapêutico dos Análogos de GLP-1: Uma Revisão Narrativa sobre Recomendações de Uso, Práticas *Off-Label* e Influência das Redes Sociais**. 2024. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2024.

Palavras-chave: GLP-1, diabetes mellitus tipo 2, tratamento, efeitos adversos, mecanismo de ação, *off-label*, obesidade, emagrecimento, estética, redes sociais.

O GLP-1 é um hormônio sintetizado na mucosa intestinal, liberado por mecanismos neuro-hormonais, e pela presença de nutrientes no lúmen após as refeições. Esse hormônio promove o aumento da biossíntese e secreção de insulina pelas células β pancreáticas, reduz a secreção de glucagon pelas células α pancreáticas, aumenta a sensibilidade à insulina e diminui o esvaziamento gástrico, promovendo sensação de saciedade e, portanto, reduzindo o consumo de alimentos. Suas ações fisiológicas, atreladas a crescente prevalência da obesidade e da diabetes mellitus tipo 2, impulsionaram a pesquisa e o desenvolvimento de novas terapias farmacológicas, levando ao descobrimento dos análogos de GLP-1. Inicialmente aprovados para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2, seus resultados promissores na perda de peso se tornaram foco de médicos, sociedades médicas e da população geral para o controle de peso em pessoas obesas, não obesas e hípidas. O presente trabalho de conclusão de curso busca, por uma revisão narrativa da literatura, realizar uma análise abrangente dos medicamentos análogos de GLP-1 atualmente disponíveis no mercado, avaliando seu impacto econômico e potencial terapêutico. Além disso, busca-se compreender os riscos associados ao uso *off-label* desses fármacos para fins estéticos, com o intuito de estabelecer uma relação risco-benefício que subsidie a escolha terapêutica, entendendo o impacto das redes sociais na busca por esses tratamentos.

ABSTRACT

Silva, G.G. **Exploring the Therapeutic Potential of GLP-1 Analogues: A Narrative Review on Usage Recommendations, Off-Label Practices, and the Influence of Social Media.** 2024. Undergraduate Thesis in Pharmacy-Biochemistry – Faculty of Pharmaceutical Sciences – University of São Paulo, São Paulo, 2024.

Keywords: GLP-1, type 2 diabetes mellitus, treatment, adverse effects, mechanism of action, off-label, obesity, weight loss, cosmetic, social media.

GLP-1 is a hormone synthesized in the intestinal mucosa, released by neurohormonal mechanisms and by the presence of nutrients in the lumen after meals. This hormone promotes increased insulin biosynthesis and secretion by pancreatic β cells, reduces glucagon secretion by pancreatic α cells, increases insulin sensitivity and decreases gastric emptying, promoting a feeling of satiety and, therefore, reducing food consumption. Its physiological actions, coupled with the increasing prevalence of obesity and type 2 diabetes mellitus, have driven research and development of new pharmacological therapies, leading to the discovery of GLP-1 analogues. Initially approved for the treatment of type 2 diabetes mellitus, their promising results in weight loss have become the focus of physicians, medical societies and the general population for weight control in obese, non-obese and healthy individuals. This final paper aims to conduct a comprehensive analysis of the GLP-1 analogue drugs currently available on the market through a narrative review of the literature, assessing their economic impact and therapeutic potential. In addition, it seeks to understand the risks associated with the off-label use of these drugs for aesthetic purposes, in order to establish a risk-benefit ratio that supports therapeutic choices, understanding the impact of social media on the search for these treatments.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	10
1.1 OBJETIVOS	13
1.2 MÉTODO	14
2 A FISIOLOGIA POR TRÁS DO HORMÔNIO GLP-1.....	15
3 O GLP-1 NA DIABETES MELLITUS TIPO 2 E NA OBESIDADE.....	18
4 ANÁLOGOS DE GLP-1: UM PANORAMA GERAL DA DESCOBERTA AO IMPACTO ECONÔMICO	19
4.1 HISTÓRICO DE DESCOBERTAS E APROVAÇÕES	19
4.2 O IMPACTO ECONÔMICO DOS ANÁLOGOS DE GLP-1.....	22
5 UM BREVE HISTÓRICO DO USO DE MEDICAMENTOS PARA EMAGRECIMENTO	25
6 O USO DE ANÁLOGOS DE GLP-1 NO EMAGRECIMENTO ESTÉTICO	26
6.1 OS PERIGOS DO USO <i>OFF-LABEL</i> DE MEDICAMENTOS	28
7 QUAL O POSSÍVEL IMPACTO DAS REDES SOCIAIS NESTE CENÁRIO?	32
CONSIDERAÇÕES FINAIS	34
REFERÊNCIAS	36

INTRODUÇÃO

As incretinas são hormônios sintetizados na mucosa intestinal, liberadas por mecanismos neurais e hormonais, mas principalmente, devido aos nutrientes presentes no lúmen intestinal no período pós-prandial. Dentre esses hormônios, destacam-se o polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) e o glucagon-like peptide 1 (GLP-1), que em condições fisiológicas normais promovem o aumento da biossíntese e secreção de insulina pelas células β pancreáticas (Deacon; Ahrén, 2011). Além disso, a incretina GLP-1 exerce efeitos secundários, reduzindo a secreção de glucagon pelas células α pancreáticas, aumentando a sensibilidade à insulina e diminuindo o esvaziamento gástrico, promovendo sensação de saciedade e, portanto, levando a um menor consumo de alimentos (Chacra, 2006) (Figura 1).

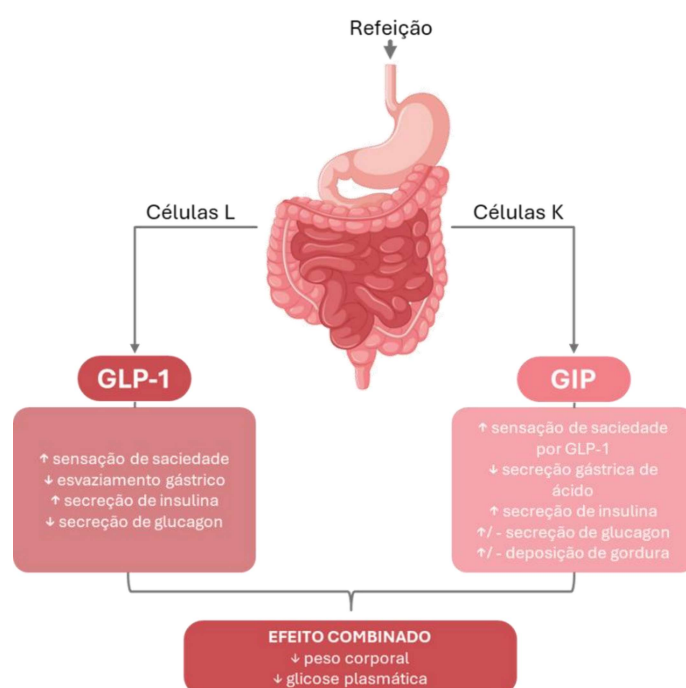


Figura 1 Ação fisiológica das incretinas GIP e GLP-1.

Fonte Autora.

Nesse sentido, as ações fisiológicas desses peptídeos passaram a ser estudadas como potenciais terapias para tratamento de doenças metabólicas, como a diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). Assim, surgem os medicamentos análogos do peptídeo

semelhante ao glucagon (GLP-1), com destaque para exenatida (Byetta®, AstraZeneca), liraglutida (Victoza®, Novo Nordisk), dulaglutida (Trulicity®, Eli Lilly and Company), semaglutida (Ozempic®, Novo Nordisk) (Shyangdan *et al.*, 2010) e, mais recentemente, a tirzepatida (Mounjaro®, Eli Lilly and Company). Essas moléculas desempenham comportamento semelhante ao hormônio endógeno, mimetizando sua ação glicorregulatória ao atuarem como agonistas do receptor de GLP-1, alvo da incretina em questão (Novo Nordisk, 2023). Inicialmente, esses medicamentos foram aprovados para o tratamento de DMT2 em monoterapia ou em associação a outros medicamentos para controle glicêmico, acompanhados da manutenção de hábitos saudáveis por meio de dieta e exercício físico (ANVISA, 2023; Novo Nordisk, 2018, 2020). Após resultados promissores na perda de peso em indivíduos com DMT2, algumas dessas medicações passaram a ser estudadas e posteriormente aprovadas para perda e manutenção de peso em adultos com Índice de Massa Corporal (IMC) inicial de: $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesidade), ou $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$ (sobrepeso) na presença de pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso (pré-diabetes ou diabetes mellitus tipo 2, hipertensão, dislipidemia, apneia obstrutiva do sono ou doença cardiovascular) em associação a dieta hipocalórica e exercício físico, como a liraglutida (Saxenda®) em 2015 e, mais recentemente, a semaglutida (Wegovy®), em 2022 (Novo Nordisk, 2020).

Os resultados de perda de peso observados nos pacientes em tratamento com medicamentos dessa classe, sobretudo aqueles considerados de longa duração, - como é o caso da semaglutida e tirzepatida -, impactaram a saúde pública e influenciaram um crescimento econômico tão expressivo, que a importância do mercado dos análogos de GLP-1 ultrapassou os limites da indústria farmacêutica e hoje estende-se à economia global.

Devidamente utilizados para perda de peso por pacientes diagnosticados com obesidade por sua capacidade de promover o aumento da saciedade pela redução da velocidade de esvaziamento gástrico, esses medicamentos têm sido explorados em uso *off-label* (quando indicados para tratamento de condições não previstas em bula) como ferramenta de ação rápida para emagrecimento estético por pessoas não obesas (Han *et al.*, 2023). No entanto, estudos que demonstrem as potenciais consequências clínicas desse tipo de tratamento para pacientes não diabéticos ainda são escassos.

Os agonistas de receptores de GLP-1 podem estar associados a efeitos adversos, sobretudo no início do tratamento. Os eventos mais relatados correspondem a distúrbios gastrointestinais, como náuseas e diarreia (muito comuns, $(\geq 1/10)$), vômitos, constipação, dor abdominal e dispepsia (relativamente comuns $(\geq 1/100$ a $< 1/10)$), sintomas que aparentam ser dose-dependentes e decrescentes com a continuidade do tratamento (Filippatos; Panagiotopoulou; Elisaf, 2014).

Sendo uma classe farmacêutica relativamente recente, os análogos de GLP-1 demonstraram, até o momento, um perfil de segurança aceitável. No entanto, apesar de não existir uma relação entre causa e efeito propriamente comprovada por estudos clínicos e meta-análises, existem relatos de casos de pancreatite, câncer de pâncreas e câncer de tireoide obtidos pelos estudos em animais e bancos de dados de medicamentos, que chamam atenção para uma possível correlação com o uso de agonistas de receptor de GLP-1 (Filippatos; Panagiotopoulou; Elisaf, 2014).

Dessa forma, o uso de moléculas incretinomiméticas para condições não previstas em bula deve ser acompanhado de análise criteriosa da relação entre risco e benefício, considerando as possíveis consequências a longo prazo para os pacientes.

1.1 OBJETIVOS

Discutir sobre o potencial terapêutico de medicamentos análogos de GLP-1, explorando os principais medicamentos disponíveis no mercado, seu impacto econômico e uso para emagrecimento estético por pacientes não obesos, destacando os perigos do uso *off-label* de medicamentos e esclarecendo as potenciais reações adversas as quais esses pacientes estão sujeitos.

1.2 MÉTODO

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura por meio das bases Pubmed, Google Acadêmico, *Web of Science* e SciELO, páginas de instituições oficiais, como Conselho Federal de Farmácia (CFF), Conselho Regional de Farmácia (CRF), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) e órgãos reguladores internacionais, como a *Food and Drug Administration* (FDA) e *European Medicines Agency* (EMA), além de sociedades médicas de diabetes, endocrinologia e metabologia. A revisão abordou temas de relevância sobre a classe de medicamentos análogos de GLP-1, seus principais representantes disponíveis no mercado, indicações terapêuticas, mecanismos de ação e impacto econômico. Além disso, uma abordagem acerca do uso *off-label* de medicamentos da classe para perda de peso, potenciais reações adversas ao medicamento associadas a essa abordagem de tratamento e os possíveis impactos das redes sociais nesse cenário, por meio de pesquisas feitas em veículos de informação de relevância, como Goldman Sachs, CNN, Estadão e Folha de São Paulo.

A partir dos dados obtidos após leitura de artigos, teses, dissertações e revisões sobre o tema, foi realizada uma síntese dos principais pontos apresentados. Não foi utilizada faixa de tempo específica para a seleção das referências bibliográficas.

2 A FISILOGIA POR TRÁS DO HORMÔNIO GLP-1

O GLP-1 é um peptídeo constituído de 30 aminoácidos, sintetizado nas células L do epitélio intestinal. A descoberta desse hormônio remonta a um robusto conjunto de estudos sobre os mecanismos de regulação dos níveis glicêmicos, iniciando-se com a descoberta do glucagon em 1923, um agente hiperglicemiante produzido pelas células A pancreáticas. A partir disso, bioensaios, radioimunoensaios, estudos imunohistoquímicos subsequentes revelaram substâncias com imunorreatividade ao glucagon no trato gastrointestinal, liberadas em resposta a ingestão oral de glicose, que diferiam do glucagon físico-química e biologicamente. Essas substâncias compreendiam duas formas moleculares distintas que continham a sequência completa de 29 aminoácidos do glucagon, nomeadas como oxintomodulina e glicentina, um precursor biossintético do glucagon (Holst, 2007).

Expresso nas células A do pâncreas endócrino e nas células L do trato gastrointestinal, o pro-glucagon é um gene que transcreve um único mRNA que, a depender do tecido de interesse, pode sofrer diferentes processamentos pós-traducionais. De maneira geral, ele pode ser clivado para formar oxintomodulina, glucagon, polipeptídeo pancreático relacionado à glicentina (GRPP) e o fragmento maior do pro-glucagon (MPGF). Este último, por sua vez, compreende duas sequências de substâncias do tipo glucagon-*like*, chamados GLP-1 e GLP-2. Após estudos complementares acerca do processamento tecido-específico do pro-glucagon em humanos, entendeu-se que, no pâncreas, essas duas substâncias são secretadas combinadas na forma de MPGF em paralelo ao glucagon e GRPP, enquanto na mucosa intestinal, ambos os peptídeos são secretados separadamente e possivelmente em associação a glicentina e/ou oxintomodulina (Holst, 2007).

No intestino, a secreção de GLP-1 pelas células L no íleo distal e cólon é mediada por estímulos neurais, endócrinos e, principalmente, nutricionais, pela ingestão oral de refeições complexas ou nutrientes isolados (Baggio; Drucker, 2007). A liberação do hormônio, sobretudo por consumo de alimentos ricos em lipídios e carboidratos, por sua vez, não depende do contato direto das células secretoras com o alimento e pode ser observada aproximadamente 10 minutos após o início da refeição (Holst, 2007).

A secreção de GLP-1 envolve mecanismos intracelulares complexos. Quando os

monossacarídeos são ingeridos, eles são absorvidos pelas células L do intestino delgado por transportadores de glicose acoplados ao sódio (SGLTs). Com isso, os canais de potássio sensíveis a ATP se fecham, resultando em despolarização da membrana celular que abre os canais de cálcio dependentes de voltagem. A partir do influxo de Ca^{2+} , ocorre a exocitose dos grânulos de GLP-1 (Müller *et al.*, 2019). No caso de lipídios dietéticos, a secreção de GLP-1 é mediada por receptores específicos na superfície celular, como GPR120 e GPR40, pelos ácidos graxos de cadeia longa. Aqui, os ácidos graxos livres aumentam o influxo de cálcio por canais de Ca^{2+} na superfície celular, estimulando a secreção de GLP-1 (Figura 2). Além dos ácidos graxos, o 2-monoacilglicerol (2-MAG), um metabolito dos triglicerídeos, também se destaca como um potente secretagogo de GLP-1, atuando pelo receptor GPR119 (Müller *et al.*, 2019). Além disso, aminoácidos como glutamina, asparagina, fenilalanina e glicina estimulam a secreção dessa incretina por várias vias moleculares distintas. A estimulação mediada por proteínas se dá pela ativação da quinase II dependente de Ca^{2+} /calmodulina e do receptor sensível a Ca^{2+} (CaSR). A fenilalanina, assim como demais aminoácidos aromáticos, interage adicionalmente com o receptor GPR142. Esses mecanismos complexos, com diversas vias e receptores interligados, ressaltam a intrincada regulação da secreção de GLP-1 em resposta a diferentes nutrientes (Müller *et al.*, 2019).

Após sua liberação, o GLP-1 estimula a secreção de insulina em quadros de hiperglicemia. Seus efeitos se estendem à inibição da secreção de glucagon, interrompendo a gliconeogênese hepática; desaceleração do esvaziamento gástrico e redução do apetite por meio da atuação no sistema nervoso central. De forma crônica, o GLP-1 atua como estimulante nos processos de regeneração e neogênese de células β pancreáticas, aumenta a expressão de receptores GLUT2, responsáveis pela internalização da glicose pela membrana celular, e de glicoquinase, enzima envolvida no processo de conversão de glicose em glicogênio (Chacra, 2006; Talaulicar, 2008; Andreani, 2009). Sua degradação, no entanto, acontece poucos minutos depois pela enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), com meia-vida de 1 a 2 minutos (Deacon; Ahrén, 2011).

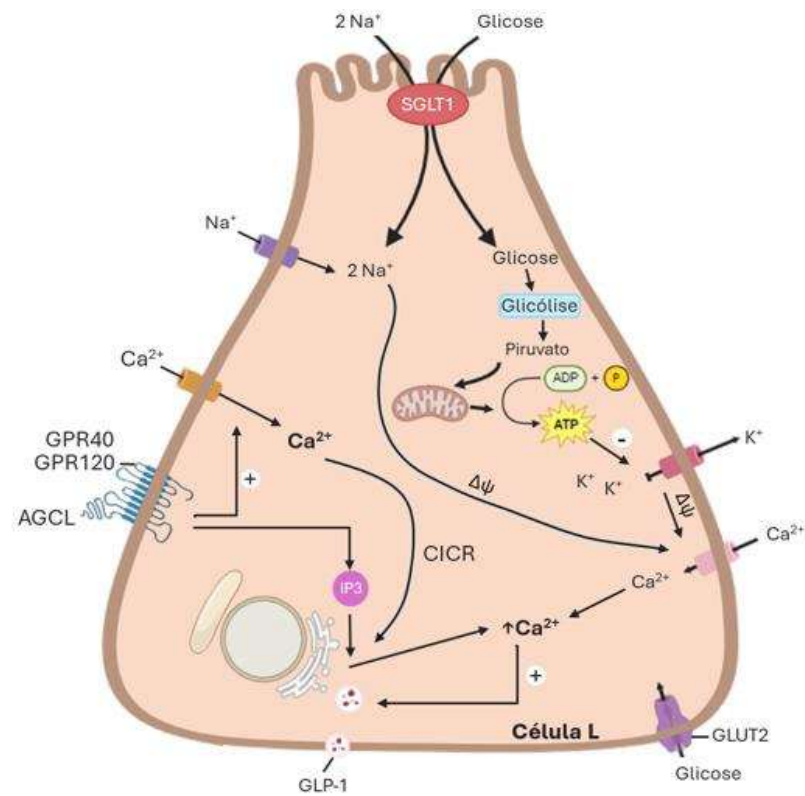


Figura 2: Ilustração da estimulação de secreção de GLP-1 nas células L induzida por nutrientes. SGLT1: co-transportador de sódio/glicose 1; CICR: liberação de cálcio induzida por cálcio; AGCL: ácido graxo de cadeia longa; GLUT2: transportador de glicose 2; GLP-1: glucagon-like peptide 1.

Fonte: Autora.

3 O GLP-1 NA DIABETES MELLITUS TIPO 2 E NA OBESIDADE

No Brasil, cerca de 90% dos pacientes com diabetes possuem diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2016). Este quadro compreende um conjunto de distúrbios metabólicos causados pela produção insuficiente de insulina pelas células β pancreáticas ou pela resistência periférica à ação desse hormônio. Nesse sentido, toda e qualquer quantidade de insulina sintetizada pelo organismo não é adequadamente aproveitada, levando a um quadro de hiperglicemia. O desenvolvimento de DMT2 está diretamente associado a maus hábitos alimentares, físicos (sedentarismo, sobrepeso) e alterações clínicas (hipertensão e triglicérides elevados) (BRASIL, 2024).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes, o diagnóstico de DMT2 utiliza os seguintes parâmetros: glicemia maior ou igual a 126 mg/dL após jejum de pelo menos 8 horas; hemoglobina glicada (HbA1c) maior ou igual a 6,5%; glicemia maior ou igual a 200 mg/dL duas horas após a ingestão de 75 g de glicose em teste de tolerância à glicose oral (TTGO); glicemia maior ou igual a 200 mg/dL em qualquer horário do dia, com especial atenção em casos de sede excessiva, micção frequente e perda de peso inexplicada, sintomas típicos de hiperglicemia (Rodacki *et al.*, 2024).

Na DMT2, há uma redução de 20% a 30% na secreção de GLP-1, apesar de sua função se manter inalterada (Tauliclar, 2008). De certa forma, esse comprometimento foi evidenciado por estudos que avaliaram a variação da glicose plasmática em determinado período a partir da administração oral e intravenosa em pessoas com tolerância normal à glicose e diabéticos tipo 2, conduzidos por Nauck *et al.* em 1986. Além disso, foram avaliadas as concentrações de peptídeo C em ambas as populações sob as mesmas condições de análise. Os resultados obtidos nos indivíduos com DMT2 evidenciaram a perda do efeito da incretina mediante a administração oral de glicose (Chacra, 2006).

Diante da ação pleiotrópica do GLP-1, é compreensível que seu mecanismo de ação passasse a ser explorado como uma opção terapêutica para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2, obesidade e suas complicações associadas.

4 ANÁLOGOS DE GLP-1: UM PANORAMA GERAL DA DESCOBERTA AO IMPACTO ECONÔMICO

4.1 HISTÓRICO DE DESCOBERTAS E APROVAÇÕES

A exenatida foi o primeiro medicamento aprovado entre os análogos de GLP-1, sob o nome comercial Byetta® (AstraZeneca). Sua descoberta inicial ocorreu no início da década de 1990, pelas investigações e análises do veneno da espécie *Heloderma suspectum*, um lagarto peçonhento. Durante esse estudo, foi isolado um peptídeo de 39 aminoácidos, a exendina-4, relacionado com os processos iniciais de digestão nessa espécie de lagarto. Essa substância apresentava 53% de homologia estrutural com o GLP-1 humano (Furman, 2012), interagindo com o seu receptor GLP-1R, porém, com maior estabilidade em comparação ao hormônio endógeno, com meia-vida de 2,4 horas (EMA, 2006). Assim, em 2006, após uma série de estudos clínicos, a exenatida, uma exendina-4 sintética, foi aprovada pela FDA para o tratamento de DMT2 (Bray, 2006; Furman, 2012). Em linhas gerais, sua posologia inicial recomendada é de 5 mcg duas vezes ao dia, que devem ser administrados dentro de 60 minutos antes das refeições matinais e noturnas. Essa dose pode ser ajustada para 10 mcg duas vezes ao dia após o primeiro mês, caso necessário (EMA, 2006).

Com a descoberta e aprovação da exenatida, outras indústrias farmacêuticas passaram a investir na pesquisa e desenvolvimento de outros análogos de GLP-1 buscando, principalmente, melhorias farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Após estudos de modificações moleculares, por derivatização de ácidos graxos, foi possível tornar a ligação entre GLP-1 e albumina reversível. Com isso, o peptídeo passou a ser protegido da degradação enzimática e filtração renal, prolongando sua meia-vida e permitindo maior tempo de atividade no organismo. Dentre as moléculas analisadas, a liraglutida apresentou alta afinidade pelo receptor endógeno, absorção subcutânea retardada, meia-vida de eliminação estendida e boa eficácia pela posologia diária. Nesse sentido, em 2010, Victoza® (Novo Nordisk) foi aprovado pela FDA para tratamento de pacientes com DMT2, com melhorias significativas no controle glicêmico e redução de peso, além de melhoras em desfechos cardiovasculares avaliados (EMA, 2009; Knudsen; Lau, 2019).

Assim, os avanços subsequentes permitiram a descoberta de moléculas de farmacocinética ainda mais aprimorada, com o desenvolvimento dos chamados análogos de GLP-1 de longa duração. As novas terapias aprovadas nos anos seguintes trariam posologia ainda mais cômoda ao paciente, com administração de doses semanais. Em 2014, a FDA aprovou a dulaglutida (Eli Lilly and Company) como um novo tratamento para DMT2. Com nome comercial Trulicity®, a dulaglutida corresponde a uma proteína de fusão Fc recombinante obtida da combinação entre GLP-1 e elementos da IgG4 humana. Diferindo do GLP-1 humano em apenas três substituições de aminoácidos, a molécula reduz a imunogenicidade e as funções dos anticorpos, aumentando sua estabilidade (Zhang, 2023).

O racional de otimização da interação entre fármaco e albumina explorado no desenvolvimento da liraglutida elucidou alguns pontos importantes para a obtenção de moléculas de ação potente e, também, duradoura. Uma modificação molecular que tornasse a sua ligação à albumina muito forte, aumentaria sua meia-vida e tempo de atividade, mas comprometeria a interação do fármaco com o receptor GLP-1R. Isso porque, teoricamente, essa interação é dependente da fração livre presente no plasma, que estaria comprometida quanto maior fosse a fração ligada à albumina. Nesse sentido, a Novo Nordisk passou a explorar tecnologias que permitissem o balanço entre uma longa meia-vida e alta afinidade pelo receptor GLP-1R (Knudsen; Lau, 2019). Após estudos sobre relação estrutura-atividade, chegou-se à semaglutida (Ozempic®), desenvolvida para dosagem semanal e com boa eficácia, aprovada pela FDA em 2017 e pelo EMA em 2018 (EMA, 2018).

Mais recentemente, a Eli Lilly and Company lançou a tirzepatida, um agonista dual dos receptores de GIP e GLP-1. Com 39 aminoácidos lineares, a molécula de Mounjaro®, - aprovado em 2022 pela FDA e EMA (EMA, 2022) -, apresenta grande semelhança funcional em relação ao GIP nativo na forma de ativação do receptor, o GIPR. De forma contrária, seu mecanismo de ativação do GLP-1R distancia-se do GLP-1 endógeno, o que favorece uma menor dessensibilização desse receptor. A estrutura da tirzepatida constitui-se de um peptídeo conjugado a um grupo diácido graxo C20 por um ligante hidrofílico. A partir dessas modificações moleculares, sua ligação à albumina se dá de forma reversível e não covalente, garantindo administrações semanais do medicamento

(Sun *et al.*, 2022).

Por meio de seu programa de desenvolvimento clínico, a farmacologia dual da tirzepatida tem se demonstrado eficaz no controle da glicemia, equilíbrio energético e armazenamento lipídico (Sun *et al.*, 2022). No estudo comparativo SURPASS-2, a tirzepatida demonstrou-se superior à semaglutida, um agonista GLP-1R seletivo, no controle glicêmico (avaliado pelos níveis de hemoglobina glicada) e na redução de peso. Isso demonstra que o agonismo dual é uma estratégia terapêutica promissora no tratamento da DMT2 e outras desordens metabólicas, como a obesidade (Frías *et al.*, 2021).

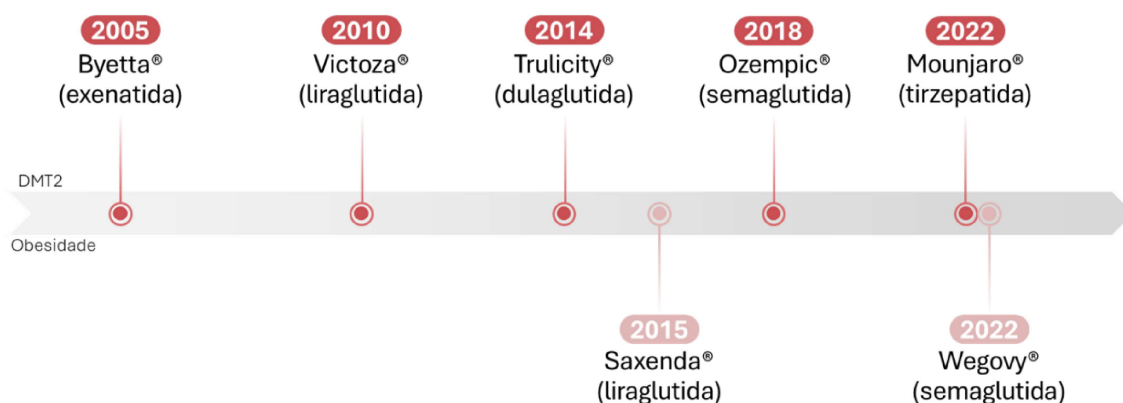


Figura 3 Linha do tempo de aprovação pela FDA dos principais análogos de GLP-1 analisados.
Fonte Autora.

Com aprovação regulatória para tratamento da diabetes mellitus tipo 2, os análogos de GLP-1, sobretudo aqueles considerados de longa duração, demonstraram resultados bem descritos para perda de peso. A semaglutida, por exemplo, tem capacidade de induzir e manter até 30% de perda de peso, com desfechos satisfatórios em comparação às medicações anteriores comprovados em diferentes análises (Kane; Triplitt; Solis-Herrera, 2020; Zanatta *et al.*, 2023; Chao *et al.*, 2022).

Após estudos sobre a eficácia na perda de peso, alguns medicamentos, como Saxenda® (liraglutida) e Wegovy® (semaglutida), foram aprovados pela EMA e FDA para o tratamento da obesidade (Figura 3). Outros, como a tirzepatida, estão em fase de estudo clínico, no estudo SURMOUNT-1, para avaliar sua eficácia e segurança no tratamento de adultos com obesidade (Roux *et al.*, 2022). No Brasil, desde 2016, a liraglutida era o único análogo de GLP-1 com uso aprovado para obesidade. A partir de

janeiro de 2023, Wegovy® (semaglutida), da Novo Nordisk, também recebeu aprovação da ANVISA para essa indicação (ANVISA, 2023).

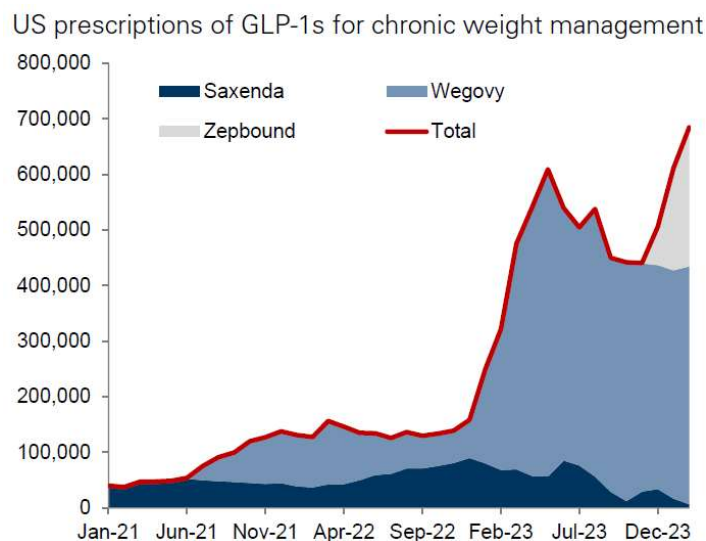
4.2 O IMPACTO ECONÔMICO DOS ANÁLOGOS DE GLP-1

Por meio de décadas de investimento em pesquisa e desenvolvimento, constatou-se que os análogos de GLP-1 podem ser eficazes não apenas no controle glicêmico, mas também aliados terapêuticos na perda de peso rápida e expressiva (Pfeiffer; Hern, 2022). A descoberta desses medicamentos considerados “milagrosos” no tratamento da obesidade impactou a saúde pública e também influenciou a retomada de um movimento cultural de interesse e consumo que há muito tempo não era visto, - como aconteceu com o Prozac® (fluoxetina) e o Viagra® (sildenafil) na década de 1990 e nos anos 2000.

Apesar de uma descoberta e aprovação relativamente recentes, o mercado dos análogos de GLP-1 surge como um campo de alta importância não só para a indústria farmacêutica, mas também, para a economia global.

Em relatório publicado pela Goldman Sachs sobre o potencial de crescimento do mercado de medicamentos GLP-1 para tratamento da obesidade e suas implicações econômicas e de saúde, prevê-se que, até 2030, o número de pacientes obesos nos EUA cresça de aproximadamente 2 milhões para 15 milhões. Essa mudança significativa provocaria uma expansão no mercado de análogos de GLP-1 de 10 bilhões de dólares para 100 bilhões de dólares. Em um cenário hipotético com 30 milhões de usuários estadunidenses, o produto interno bruto (PIB) dos EUA poderia chegar a sofrer um aumento de 0,4% apenas por influência desse consumo (Nathan; Grimberg; Rhodes, 2024).

Na prática, as expectativas e previsões podem ser embasadas pelo crescente interesse pelo tema “GLP-1” nos últimos três anos, acompanhado por um aumento expressivo nas prescrições de análogos de GLP-1 para o controle de peso crônico nos EUA (Figura 4), que foi de aproximadamente 50.000 prescrições totais em janeiro de 2021 para mais de 700.000 prescrições em dezembro de 2023 (Nathan; Grimberg; Rhodes, 2024).



Source: IQVIA, Goldman Sachs GIR.

Figura 4 Prescrições de análogos de GLP-1 para controle de peso crônico.
Fonte Nathan, A., Grimberg, J., Rhodes, A., 2024.

Como resultado disso, as principais indústrias farmacêuticas deste mercado, Eli Lilly and Company e Novo Nordisk, estão em cenário de constante valorização, com suas ações crescendo de forma rápida e acentuada nos últimos anos.

De forma mais holística, é possível estender a análise do impacto desses medicamentos ao consumo dos pacientes e, consequentemente, à indústria de alimentos e bebidas. Em um estudo conduzido pela Novo Nordisk, observou-se que o tratamento de 12 semanas com semaglutida reduziu o apetite e o desejo por comida, levando a uma diminuição no consumo diário de aproximadamente 725 calorias (Blundell *et al.*, 2017). Isso se dá pela desaceleração do esvaziamento gástrico e redução do apetite, que influenciam o consumo de alimentos com alto teor calórico ou açúcar. Nesse sentido, surgem novas oportunidades no mercado de alimentos e bebidas funcionais que sejam aliadas aos novos hábitos e ao tratamento medicamentoso (Nathan; Grimberg; Rhodes, 2024).

Indiscutivelmente, o mercado dos medicamentos análogos de GLP-1 tem potencial de impactar a economia global. No entanto, é necessário analisar o cenário descrito com cautela. Os custos de tratamento com esses medicamentos são estimados em 15 mil dólares por ano, e ainda existem barreiras relevantes de acesso devido à cobertura limitada de seguros e planos de saúde. Além disso, a grande demanda atual torna a sua

oferta desafiadora e possivelmente escassa. Nesse sentido, o crescimento do mercado é um fato, mas pode ser influenciado por esses limitantes em curto e médio prazo (Nathan; Grimberg; Rhodes, 2024).

5 UM BREVE HISTÓRICO DO USO DE MEDICAMENTOS PARA EMAGRECIMENTO

A classe dos medicamentos emagrecedores é antiga e historicamente marcada por decisões clínicas muitas vezes equivocadas que custaram a vida de pacientes. Em 1933, por exemplo, o composto orgânico 2,4-dinitrofenol (DNP), utilizado na produção de munição e pesticidas, passou a ser prescrito para tratamento de obesidade por associação de seu uso à perda de peso. Pouco tempo depois, em 1938, a FDA banuiu a venda para consumo do produto nos EUA, definindo-o como extremamente perigoso e potencialmente letal (Nathan; Grimberg; Rhodes, 2024).

Nesse sentido, a história se seguiu de novos episódios de ascensão e queda de terapias, seja por prejuízos ao paciente, relatos de abuso de substâncias e, sobretudo, por eventos adversos significantes, como a fenfluramina e sibutramina, retiradas do mercado por risco aumentado de eventos cardiovasculares. Com isso, muitos medicamentos passaram a ser utilizados de forma *off-label* para perda de peso, como a bupropiona e a fluoxetina, ambas indicadas para tratamento de transtornos depressivos (Ottney, 2013).

Com os avanços em pesquisa e desenvolvimento, o surgimento dos análogos de GLP-1 trouxe foco para novas possibilidades no manejo de sobrepeso. Desde 2015, a liraglutida possui indicação terapêutica aprovada para o controle de peso em adultos com sobrepeso ou obesidade. Entretanto, a aprovação da semaglutida pela FDA em 2017 para o tratamento de DMT2 despertou especial interesse por seus resultados superiores na perda de peso corporal. Assim, até que a semaglutida fosse investigada, estudada e aprovada para esse propósito em 2023, a busca e o uso *off-label* da molécula para controle de peso aumentaram significativamente, corroborando para o crescimento e expansão expressivos observados para esse mercado.

6 O USO DE ANÁLOGOS DE GLP-1 NO EMAGRECIMENTO ESTÉTICO

Tal qual os demais análogos, os efeitos da semaglutida se manifestam pelo agonismo do GLP-1R, encontrado não só no trato gastrointestinal alto, nervos aferentes viscerais e ilhotas pancreáticas, mas em regiões cerebrais, particularmente no hipotálamo (Anandhakrishnan; Korbonits, 2016).

A perda de peso associada ao uso desses medicamentos envolve uma dinâmica neuro-hormonal complexa, com a modulação de centros específicos no hipotálamo, que são cruciais para o controle do consumo alimentar (Anandhakrishnan; Korbonits, 2016). A atuação direta sobre essas áreas resulta em diferentes alterações fisiológicas, com efeitos sobre o músculo liso do estômago, diminuindo sua motilidade e inibição da secreção ácida após as refeições, além de reduzir a movimentação intestinal e a absorção de nutrientes (Macdonald *et al.*, 2002; Perfetti; Merkel, 2000).

O controle da ingestão de alimentos é um processo intrincado, mediado por sinais integrados que alcançam diferentes regiões cerebrais, em partes do córtex, sistema límbico, tronco cerebral e núcleo arqueado do hipotálamo. Durante a alimentação, o sistema digestivo responde a diferentes estímulos, como a distensão estomacal e a presença de nutrientes, transmitindo informações sobre a saciedade pelo nervo vago e da circulação sanguínea (Meireles, 2018).

Dessa forma, os análogos de GLP-1 demonstram eficácia na modulação do apetite e na promoção da saciedade, promovendo uma ingestão alimentar reduzida e, conseqüentemente, a perda de peso por déficit calórico. Os resultados obtidos no tratamento de pacientes com obesidade e sobrepeso abriu precedentes para a adoção desses medicamentos como artifícios estéticos, sobretudo pela exposição midiática e interesse público.

Um estudo conduzido por Han *et al.* publicado em 2023 analisou as práticas e perspectivas dos cirurgiões plásticos em relação ao uso *off-label* de análogos de GLP-1 por um questionário de 35 perguntas enviado a 2600 membros da *The Aesthetic Society*. Entre os respondentes da pesquisa (n=368), 25,3% relataram que prescrevem análogos de GLP-1 em sua prática clínica e, na maioria dos casos, com a indicação de perda de peso cosmética. Quando perguntados sobre o uso pessoal desses medicamentos, 29,9% dos cirurgiões entrevistados alegaram utilizá-los e, entre estes, 70,3% buscavam perda

de peso cosmética. Além disso, 57,8% acreditam que esses medicamentos compõem um negócio lucrativo e 68,5% recomendariam que outros cirurgiões incorporassem as medicações em sua prática clínica.

Os dados obtidos a partir deste questionário mostram uma discrepância significativa em relação aos padrões observados para decisões clínicas. Quase 25% dos cirurgiões alegaram que não realizam triagens rotineiras para condições de alto risco, o que pode aumentar a probabilidade de complicações graves em seus pacientes e, embora a maioria dos cirurgiões ofereça orientações sobre efeitos adversos comuns, há divergências em termos de profundidade e tipo de orientação, o que pode levar a uma compreensão insuficiente dos riscos por parte dos pacientes (Han *et al.*, 2023).

Outro ponto de atenção é a inconsistência na frequência de monitoramento dos pacientes, com variações de intervalos semanais e mensais, o que pode prejudicar a gestão adequada do tratamento e dos possíveis efeitos colaterais associados. As respostas obtidas também demonstraram uma falta de consenso quanto a quais suplementos devem ser utilizados e como avaliar adequadamente o estado nutricional dos pacientes, especialmente considerando os riscos de deficiências nutricionais associados à menor absorção de nutrientes com o uso de análogos de GLP-1 (Han *et al.*, 2023).

Os achados do estudo demonstram uma crescente adoção dos análogos de GLP-1 para fins cosméticos, impulsionada pela percepção de sua eficácia e rentabilidade. O uso *off-label* de medicamentos originalmente desenvolvidos para o tratamento de DMT2 para finalidades estéticas revela desafios que precisam ser enfrentados e expõe questões éticas importantes. A autoexperimentação entre os cirurgiões, por exemplo, pode influenciar suas decisões clínicas, comprometendo sua objetividade.

Além disso, as inconsistências observadas durante a triagem, orientação e monitoramento dos pacientes expõem a necessidade de que diretrizes claras e baseadas em evidências sejam estabelecidas, garantindo uma abordagem mais consistente e segura para os pacientes. Sem dúvidas, são necessários maiores estudos e análises sobre a adoção de análogos de GLP-1 para a perda de peso estética, que não está bem estabelecida na literatura e é, ainda, muito influenciada por preferências individuais.

6.1 OS PERIGOS DO USO *OFF-LABEL* DE MEDICAMENTOS

A aprovação de um medicamento por agências reguladoras é um processo complexo, organizado em diferentes etapas e com diversas exigências. Para que a aprovação se concretize, são necessárias comprovações de parâmetros de qualidade, segurança e eficácia analisados sob indicação terapêutica, população, posologia e via de administração específicas, definidas pelo fabricante no pedido de Autorização de Introdução no Mercado (AIM). A partir disso, as informações de uso, segurança e demais orientações contidas na bula do medicamento são direcionadas ao seu uso para tratamentos previamente aprovados e não acomoda todos as potenciais aplicações que o medicamento possa vir a ter.

Mesmo assim, é comum que, durante a prática clínica, os medicamentos sejam percebidos como artifícios importantes no manejo de condições anteriormente não previstas em bula. Nesses casos, sua prescrição configura-se como uso *off-label*. Esse tipo de prática pode ser uma alternativa interessante em quadros clínicos multifatoriais, ou para doenças com leque reduzido de opções de tratamento. Em alguns casos, como em tratamento de neoplasias, o uso *off-label* pode apoiar a aprovação acelerada por órgãos reguladores como a FDA, mas essa prática pode, também, ser perigosa (Claverie, 2016).

Os estudos clínicos que fundamentaram a aprovação da terapia foram projetados para analisar desfechos específicos. Portanto, eles podem não refletir dados de segurança, eficácia e relação risco-benefício em outros desfechos. Nesse sentido, pacientes em uso de medicamentos via prescrição *off-label* podem estar expostos a riscos não avaliados. Um dos exemplos mais emblemáticos é o caso da talidomida, ocorrido na década de 1960 nos EUA. Em uma época em que os ensaios clínicos não exigiam a aprovação e supervisão da FDA, o sedativo foi prescrito para aliviar enjoos matinais em mulheres grávidas. Porém, por ser teratogênico, resultou no nascimento de muitos bebês com deformidades (Claverie, 2016).

Décadas depois, em 1990, uma combinação entre fenfluramina e fentermina, conhecida como “*Fen-Phen*”, passou a ser utilizada para perda de peso. Na época, os medicamentos não possuíam aprovação regulatória para uso combinado, tampouco tinham dados quanto a segurança e eficácia dessa combinação. Como resultado, pouco

tempo depois foi descoberto que essa associação causava eventos cardiovasculares e pulmonares graves em pacientes e, em 1997, a FDA retirou ambos do mercado (Claverie, 2016).

Atualmente, o uso *off-label* de medicamentos para emagrecimento, especialmente análogos de GLP-1, levanta importantes questões de segurança, particularmente em relação aos possíveis eventos adversos associados ao tratamento. Os sintomas mais comumente relatados durante o uso de medicamentos pertencentes à classe correspondem a reações gastrointestinais, como náuseas e diarreia (muito comuns, $\geq 1/10$), vômitos, constipação, dor abdominal e dispepsia (relativamente comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)). Esses sintomas tendem a ser mais frequentemente relatados em períodos iniciais de tratamento (Filippatos; Panagiotopoulou; Elisaf, 2014). Acredita-se que as náuseas estejam associadas à capacidade dos medicamentos de retardar o esvaziamento gástrico, com a incidência aumentando conforme essa capacidade se eleva. Análogos de GLP-1 de longa duração, como semaglutida e tirzepatida, exercem menor impacto neste aspecto, o que pode explicar a menor ocorrência de náuseas durante o tratamento (Filippatos; Panagiotopoulou; Elisaf, 2014).

Além disso, a função renal pode ser comprometida por hipovolemia transitória provocada pelos vômitos, potencialmente levando à lesão renal aguda. O uso de tratamentos concomitantes também pode contribuir para esse quadro, sobretudo quando utilizados em associação com inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), anti-inflamatórios não esteroidais ou diuréticos (Shetty *et al.*, 2022).

Outro aspecto relevante é a possível interação entre análogos de GLP-1 e o pâncreas, especialmente em relação à inflamação pancreática e pancreatite (Filippatos; Panagiotopoulou; Elisaf, 2014). Estudos de mecanismo conduzidos em animais demonstraram um aumento na secreção de amilase pancreática, com possíveis efeitos hiperplásicos e/ou neoplásicos nos ductos pancreáticos, o que poderia resultar em obstrução e, conseqüentemente, em pancreatite aguda (Shetty *et al.*, 2022). Apesar disso, alguns estudos de meta-análise realizados não demonstraram um aumento de risco associado ao uso das medicações, pois alguns fatores como hipertrigliceridemia e obesidade, comuns em pacientes em tratamento com análogos de GLP-1, também podem elevar o risco de pancreatite. Por isso, a monitorização próxima de pacientes com

fatores de risco para o desenvolvimento do quadro é fundamental (Filippatos; Panagiotopoulou; Elisaf, 2014).

Estudos com roedores indicaram a ocorrência de câncer medular de tireoide durante tratamento com doses supraterapêuticas de liraglutida e exenatida. Em contrapartida, análises em primatas não indicaram alterações sugestivas na proliferação de células C tireoidianas. Nesse sentido, é necessário realizar mais estudos para investigar essa correlação. Outros efeitos adversos relatados durante o uso das medicações incluem reações alérgicas e imunológicas, cefaleia, fraturas ósseas, entre outros (Filippatos; Panagiotopoulou; Elisaf, 2014).

Em setembro de 2024, a Anvisa emitiu um alerta sobre o risco de aspiração e pneumonia em pacientes em tratamento com análogos de GLP-1 submetidos a anestesia ou sedação profunda, causados por inalação de alimentos ou líquidos devido ao retardamento no esvaziamento gástrico (ANVISA, 2024).

É importante ressaltar que, durante os estudos clínicos de cada um desses medicamentos, a segurança e eficácia não foram avaliadas em todas as populações possíveis. Os medicamentos Mounjaro® e Zepbound®, ambos contendo tirzepatida, não foram avaliados em pacientes com doenças gastrointestinais severas e com histórico de pancreatite, por exemplo (ELI LILLY AND COMPANY, 2024). Assim, o uso *off-label*, especialmente sem orientação médica, deve ser cuidadosamente considerado.

O uso *off-label* indiscriminado de análogos de GLP-1 para emagrecimento estético, em especial de Ozempic® (semaglutida), tem movimentado sociedades médicas, órgãos reguladores, Conselhos de farmácia e as próprias indústrias farmacêuticas para divulgação de alertas e informação científica sobre o assunto.

Em 2023, a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade (ABESO) e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) emitiram um pronunciamento conjunto expressando preocupações sobre a promoção do uso de Ozempic® (semaglutida) e medicamentos similares sem orientação médica, especialmente por famosos nas redes sociais. Essa tendência tem incentivado o uso a curto prazo para fins estéticos, resultando em desabastecimento nas farmácias devido à demanda inesperada. Como consequência, pacientes com DMT2 têm enfrentado dificuldades para manter seus tratamentos (ABESO, 2023).

Ainda em 2023, a fabricante Novo Nordisk divulgou uma nota condenando o uso de seus medicamentos à base de liraglutida e semaglutida fora de suas indicações de tratamento aprovadas pela Anvisa e sem prescrição médica (Bucis, 2024). Mais recentemente, em junho de 2024, a Eli Lilly and Company publicou uma carta aberta desencorajando o uso de seus medicamentos de tirzepatida – Mounjaro® e Zepbound® - para perda de peso estética e em pacientes menores de 18 anos. No pronunciamento, a empresa reforçou a problemática associada à automedicação e à promoção de seus medicamentos em publicações nas redes sociais, que podem levar ao uso dos tratamentos por populações cujo risco não foi estudado (ELI LILLY AND COMPANY, 2024).

Um exemplo alarmante do uso indiscriminado de análogos de GLP-1 é o caso de Lottie Moss, meia-irmã da modelo Kate Moss. Depois de perder 15 kg, a jovem de 26 anos foi hospitalizada após sofrer convulsões por desidratação causada por overdose de semaglutida (CFF, 2024). O exemplo anterior evidencia os perigos da automedicação e do uso de medicamentos sem orientação médica.

Considerando a urgência e importância do assunto, no dia 10 de setembro de 2024, o Projeto de Lei 2115/24 foi proposto pelo deputado Fábio Teruel, que exige retenção de receita com dados do paciente para comercialização de medicamentos que contenham semaglutida. O controle sanitário especial busca prevenir o uso indiscriminado de medicamentos que podem oferecer sérios riscos à saúde quando utilizados sem acompanhamento médico. Até o momento, o projeto está em período de análise e, para que vire lei, deverá ser aprovado pelo Senado (CFF, 2024).

7 QUAL O POSSÍVEL IMPACTO DAS REDES SOCIAIS NESTE CENÁRIO?

É inegável a influência das mídias sociais sobre as crenças e padrões de comportamento da sociedade. Se antes as informações estavam restritas a espaços limitados, como revistas e jornais, hoje as pessoas estão constantemente expostas a conteúdos de plataformas como *WhatsApp*, *Instagram*, *TikTok* e *Twitter*. Essa dinâmica se torna ainda mais evidente na indústria da beleza, em que famosos e influenciadores digitais lançam tendências estéticas e definem ideais de beleza.

Nos últimos tempos, o uso de análogos de GLP-1 para perda de peso estética ganhou popularidade nas redes sociais, impulsionado pela busca por soluções rápidas que permitam o alcance dos padrões de beleza vigentes. Uma pesquisa realizada sobre o conteúdo veiculado no *TikTok* analisou 40 vídeos relacionados a medicamentos e suplementos para emagrecimento, dos quais 10 falavam sobre semaglutida e liraglutida. Embora grande parte dos vídeos tenham sido feitos por profissionais de saúde com o intuito de divulgar informações científicas e confiáveis sobre os medicamentos, parte deles apresentava relatos pessoais sobre automedicação e experiência de uso, incentivando esse tipo de prática sem considerar os seus potenciais riscos (Fantaus, 2023). Mais do que isso, muitas figuras públicas têm discutido o assunto abertamente, como quando Elon Musk afirmou estar em “em forma, definido e saudável” graças ao uso de semaglutida (Han *et al.*, 2023).

Um estudo conduzido por Han *et al.* (2023), analisou a popularidade de pesquisas sobre termos como “Ozempic” e outros análogos de GLP-1, como “Wegovy” e “Mounjaro”, utilizando o *Google Trends*. A análise feita revelou que o volume relativo de buscas pelo termo “Ozempic” aumentou exponencialmente nos últimos cinco anos nos EUA, intensificando-se ainda mais após a aprovação do Wegovy® (semaglutida) pela FDA para o controle de peso. Esse crescimento também se reflete pelo interesse no assunto nas redes sociais, com 690 milhões de visualizações no *TikTok* e mais de 50.000 publicações no *Instagram* relacionadas a *hashtag* #Ozempic (Han *et al.*, 2023).

O Brasil é o terceiro país do mundo em consumo de redes sociais (Forbes, 2023) e em 2021, pelo menos 93% dos brasileiros de 9 a 17 anos utilizavam a internet (CGI, 2022). Nesse contexto, a livre publicação de conteúdos sobre automedicação e experiências pessoais que incentivam o uso *off-label* de medicamentos análogos de GLP-

1 em plataformas sem curadoria de informação adequada, pode influenciar comportamentos negativos e incitar o consumo irresponsável, o que demanda atenção.

A automedicação e o uso não supervisionado de medicamentos representam sérios riscos à população, incluindo a ocorrência de interações medicamentosas, intoxicações por erros de dosagem, diagnósticos incorretos devido à camuflagem de sintomas e reações adversas graves. Além disso, sendo uma classe terapêutica relativamente recente, há uma escassez de informações científicas sobre as implicações do uso de análogos de GLP-1 por indivíduos não diabéticos e não obesos (Han *et al.*, 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A descoberta do hormônio GLP-1 e sua ação pleiotrópica permitiu o desenvolvimento de medicamentos com atividade análoga à incretina endógena, os agonistas do receptor GLP-1R. Essas terapias surgiram como verdadeiras inovações no tratamento da diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) e, posteriormente, da obesidade.

Os resultados terapêuticos alcançados por esses medicamentos refletem-se em um mercado em franca expansão, com impacto econômico significativo não apenas na indústria farmacêutica, mas também na economia global.

A eficácia expressiva na perda de peso, sobretudo dos análogos de GLP-1 de longa duração, despertou um crescente interesse público para sua utilização para fins estéticos, principalmente por influência das mídias sociais. No entanto, essa prática levanta preocupações quanto à segurança, especialmente devido à escassez de dados sobre os efeitos a longo prazo em populações não diabéticas e não obesas.

É fundamental reconhecer a participação das mídias sociais na formação de opiniões e tendências de consumo, aplicando este entendimento ao cenário da saúde. Isso expõe a necessidade de análise crítica das informações publicadas nas plataformas digitais e, mais que isso, evidencia a necessidade da atuação proativa de profissionais de saúde nesse processo. A orientação da população é fundamental para mitigar os riscos associados à automedicação e ao uso inadequado de medicamentos e deve ser um trabalho conjunto entre médicos, enfermeiros, farmacêuticos, sociedades médicas, órgãos reguladores, conselhos de classe e a própria indústria farmacêutica.

Os análogos de GLP-1 oferecem um potencial terapêutico promissor, com resultados evidentemente satisfatórios no tratamento da DMT2 e da obesidade. No entanto, é fundamental que seu uso seja monitorado adequadamente para garantir a segurança dos pacientes. Embora a sua adoção como artifício para emagrecimento estético siga como uma realidade, é importante que sejam divulgadas informações científicas relevantes para alerta da população quanto aos perigos associados a essa prática. É necessário ressaltar que a mudança de hábitos deve ser a primeira opção, especialmente quando não se trata do manejo de condições patológicas como DMT2 e obesidade. Mesmo assim, quando se opta pelo uso *off-label*, este também deve ser acompanhado de estilo de vida saudável, com alimentação equilibrada e prática de

exercícios físicos.

Por fim, são necessárias novas pesquisas para avaliar a segurança a longo prazo desses medicamentos e as possíveis implicações de uso em pessoas não diabéticas e não obesas, contribuindo para um uso mais seguro e eficaz.

REFERÊNCIAS

ABESO. Ozempic: Entidades médicas alertam sobre uso de remédio de diabetes para emagrecer. 2023. Disponível em: <https://abeso.org.br/ozempic-entidades-medicas-alertam-sobre-uso-de-remedio-de-diabete-para-emagrecer/>. Acesso em: 28 set. 2024.

ANANDHAKRISHNAN, Ananthi; KORBONITS, Márta. Glucagon-like peptide 1 in the pathophysiology and pharmacotherapy of clinical obesity. *World Journal Of Diabetes*, [S.L.], v. 7, n. 20, p. 572, 2016. Baishideng Publishing Group Inc.. <http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v7.i20.572>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28031776/>. Acesso em: 23 set. 2024.

ANDREANI, Tatiana *et al.* Miméticos do “glucagon-like peptide-1” (GLP-1) e o seu potencial farmacêutico no controlo da diabetes tipo 2 e da obesidade. *Revista da Faculdade de Ciências da Saúde*. Porto: Edições Universidade Fernando Pessoa. ISSN 1646-0480. 6 (2009). p. 94-102. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/1276/2/94-102_FCS_06_-21.pdf. Acesso em: 12 de ago. 2024.

ANVISA. Risco no uso de agonistas GLP-1 em pacientes que passarão por anestesia ou sedação profunda. 2024. Disponível em: <https://site.cff.org.br/noticia/Noticias-gerais/17/09/2024/risco-no-uso-de-agonistas-glp-1-em-pacientes-que-passarao-por-anestesia-ou-sedacao-profunda#top>. Acesso em: 28 set. 2024.

ANVISA. Trulicity (dulaglutida): ampliação de uso. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/trulicity-dulaglutida-ampliacao-de-uso>. Acesso em: 06/03/2024.

ANVISA. Wegovy (semaglutida). 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/wegovy-semaglutida>. Acesso em: 06/03/2024.

BAGGIO, Laurie L.; DRUCKER, Daniel J.. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*, [S.L.], v. 132, n. 6, p. 2131-2157, maio 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.054>. Disponível em: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(07\)00580-X/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(07)00580-X/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F). Acesso em: 06 ago. 2024.

BLUNDELL, John *et al.* Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, [S.L.], v. 19, n. 9, p. 1242-1251, 5 maio 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12932>. Disponível em: <https://dom-pubs.pericles-prod.literatumonline.com/doi/10.1111/dom.12932>. Acesso em: 15 set. 2024.

BRASIL. Governo Federal. Ministério da Saúde. Diabetes (diabetes mellitus). Disponível

em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/diabetes>. Acesso em: 19 ago. 2024.

BRAY, Grant M. Exenatide. *American Journal Of Health-System Pharmacy*, [S.L.], v. 63, n. 5, p. 411-418, 1 mar. 2006. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.2146/ajhp050459>. Disponível em: <https://academic.oup.com/ajhp/article/63/5/411/5134608>. Acesso em: 09 set. 2024.

BUCIS, Bruno. Fabricante condena uso off label do Ozempic para emagrecimento. Disponível em: <https://www.metropoles.com/saude/fabricante-ozempic-nota-emagrecer>. Acesso em: 28 set. 2024.

CFF. Irmã da modelo Kate Moss é hospitalizada por overdose de semaglutida, após uso sem acompanhamento. 2024. Disponível em: <https://site.cff.org.br/noticia/Noticias-gerais/12/09/2024/irma-da-modelo-kate-moss-e-hospitalizada-por-overdose-de-semaglutida-apos-uso-sem-acompanhamento>. Acesso em: 28 set. 2024.

CFF. Ozempic e Wegovy podem passar a ser vendidos apenas com retenção de receita. 2024. Disponível em: <https://site.cff.org.br/noticia/Noticias-gerais/10/09/2024/ozempic-e-wegovy-podem-passar-a-ser-vendidos-apenas-com-retencao-de-receita>. Acesso em: 28 set. 2024.

CGI. TIC Kids Online Brasil 2021: 78% das crianças e adolescentes conectados usam redes sociais. 2022. Disponível em: <https://www.cgi.br/noticia/releases/tic-kids-online-brasil-2021-78-das-criancas-e-adolescentes-conectados-usam-redes-sociais/>. Acesso em: 29 set. 2024.

CHACRA, Antonio R. Efeito Fisiológico das Incretinas. *Johns Hopkins Advanced Studies in Medicine*, [S. L.], v. 6, (7B), p. S613-S617, jul. 2006. Mensal. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/2347476/mod_resource/content/1/Incretinas.pdf. Acesso em: 06/03/2024.

CHAO, Ariana M *et al.* Clinical Insight on Semaglutide for Chronic Weight Management in Adults: patient selection and special considerations. *Drug Design, Development And Therapy*, [S.L.], v. 16, p. 4449-4461, dez. 2022. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/dddt.s365416>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36601368/>. Acesso em: 22 set. 2024.

CLAVERIE, Heather. On-Label vs. Off-Label Drug Prescribing. *Ig Living*, [S. L.], p. 28-31, jan. 2016. Disponível em: https://www.igliving.com/magazine/articles/IGL_2016-12_AR_On-Label-vs-Off-Label-Prescribing.pdf. Acesso em: 27 set. 2024.

DEACON, Carolyn F.; AHRÉN, Bo. Physiology of Incretins in Health and Disease. *The Review Of Diabetic Studies*, [S.L.], v. 8, n. 3, p. 293-306, nov. 2011. JCF Corp SG PTE LTD. <http://dx.doi.org/10.1900/rds.2011.8.293>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3280665/>. Acesso em: 09 set. 2024.

ELI LILLY AND COMPANY. An Open Letter From Eli Lilly and Company Regarding

Certain Practices Related to Mounjaro® and Zepbound®. 2024. Disponível em: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/open-letter-eli-lilly-and-company-regarding-certain-practices>. Acesso em: 28 set. 2024.

EMA - European Medicines Agency. Byetta: EPAR - Product Information. 2006. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/byetta-epar-product-information_pt.pdf. Acesso em: 09 set. 2024.

EMA - European Medicines Agency. Ozempic: EPAR - Product Information. 2018. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_en.pdf. Acesso em: 10 set. 2024.

EMA - European Medicines Agency. Victoza: EPAR - Product Information. 2009. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/victoza-epar-product-information_en.pdf. Acesso em: 09 set. 2024.

FANTAU, Stephani Silva. Uso irracional de medicamentos: análise do conteúdo veiculado no tiktok sobre medicamentos e suplementos emagrecedores. 2023. 44 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2023. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/265224>. Acesso em: 29 set. 2024.

FILIPPATOS, Theodosios D.; PANAGIOTOPOULOU, Thalia V.; ELISAF, Moses S.. Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists. *The Review Of Diabetic Studies*, [S.L.], v. 11, n. 3-4, p. 202-230, 2014. JCFCorp SG PTE LTD. <http://dx.doi.org/10.1900/rds.2014.11.202>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5397288/>. Acesso em: 07/03/2024.

FORBES. Brasil é o terceiro maior consumidor de redes sociais em todo o mundo. 2023. Disponível em: <https://forbes.com.br/forbes-tech/2023/03/brasil-e-o-terceiro-pais-que-mais-consome-redes-sociais-em-todo-o-mundo/#:~:text=Brasil%20%C3%A9%20o%20terceiro%20maior%20consumidor%20de%20redes,plataformas%2C%20o%20equivalente%20a%20131%2C5%20milh%C3%B5es%20de%20pessoas>. Acesso em: 29 set. 2024.

FRÍAS, Juan P. *et al.* Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal Of Medicine*, [S.L.], v. 385, n. 6, p. 503-515, 5 ago. 2021. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2107519>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34170647/>. Acesso em: 13 set. 2024.

FURMAN, Brian L. The development of Byetta (exenatide) from the venom of the Gila monster as an anti-diabetic agent. *Toxicon*, [S.L.], v. 59, n. 4, p. 464-471, mar. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2010.12.016>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041010110004472>. Acesso em: 09 set. 2024.

HAN, Sabrina H *et al.* Practice Patterns and Perspectives of the Off-Label Use of GLP-1

Agonists for Cosmetic Weight Loss. *Aesthetic Surgery Journal*, [S.L.], v. 44, n. 4, p. 279-306, 12 dez. 2023. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/asj/sjad364>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38085071/>. Acesso em: 26 set. 2024

HAN, Sabrina H *et al.* Public Interest in the Off-Label Use of Glucagon-like Peptide 1 Agonists (Ozempic) for Cosmetic Weight Loss: a google trends analysis. *Aesthetic Surgery Journal*, [S.L.], v. 44, n. 1, p. 60-67, 4 jul. 2023. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/asj/sjad211>. Disponível em: <https://academic.oup.com/asj/article/44/1/60/7218900?login=true>. Acesso em: 02/03/2024.

HOLST, Jens Juul. The Physiology of Glucagon-like Peptide 1. *Physiological Reviews*, [S.L.], v. 87, n. 4, p. 1409-1439, out. 2007. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00034.2006>. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/epdf/10.1152/physrev.00034.2006>. Acesso em: 06 ago. 2024.

KANE, Michael P; TRIPLITT, Curtis L; SOLIS-HERRERA, Carolina D. Management of type 2 diabetes with oral semaglutide: practical guidance for pharmacists. *American Journal Of Health-System Pharmacy*, [S.L.], v. 78, n. 7, p. 556-567, 23 dez. 2020. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ajhp/zxaa413>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33354706/>. Acesso em: 22 set. 2024.

KNUDSEN, Lotte Bjerre; LAU, Jesper. The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. *Frontiers In Endocrinology*, [S.L.], v. 10, n. 999, p. 1-32, 12 abr. 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2019.00155>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6474072/pdf/fendo-10-00155.pdf>. Acesso em: 09 set. 2024.

MACDONALD, Patrick E. *et al.* The Multiple Actions of GLP-1 on the Process of Glucose-Stimulated Insulin Secretion. *Diabetes*, [S.L.], v. 51, n. 3, p. 434-442, 1 dez. 2002. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.51.2007.s434>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12475787/>. Acesso em: 24 set. 2024.

MEIRELES, Ana Sofia Bessa. Perda ponderal e variações hormonais relacionadas com a saciedade. 2018. 29 f. Monografia (Especialização) - Curso de Ciências da Nutrição, Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto, Porto, 2018. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/113574/2/276224.pdf>. Acesso em: 26 set. 2024.

MÜLLER, T.D. *et al.* Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Molecular Metabolism*, [S.L.], v. 30, p. 72-130, dez. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.010>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212877819309135?via%3Dihub>. Acesso em: 15 set. 2024.

NATHAN, Allison; GRIMBERG, Jenny; RHODES, Ashley. Top of Mind: Weighing the

GLP-1 Market. Goldman Sachs: Global Macro Research, [S. L.], n. 127, abr. 2024.
 NAUCK M *et al.* Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes.
 Diabetologia. 1986; 29:46-52.

OTTNEY, Anne. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for weight loss in adult patients without diabetes. American Journal Of Health-System Pharmacy, [S.L.], v. 70, n. 23, p. 2097-2103, 1 dez. 2013. Oxford University Press (OUP).
<http://dx.doi.org/10.2146/ajhp130081>. Disponível em:
<https://academic.oup.com/ajhp/article/70/23/2097/5112466?login=true>. Acesso em: 23 set. 2024.

OZEMPIC: solução injetável. EMA - European Medicines Agency. Dinamarca: Novo Nordisk A/S, 2023. ANEXO I - RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_pt.pdf. Acesso em: 06/03/2024.

OZEMPIC: solução injetável. Responsável técnico: Luciane M. H. Fernandes – CRF-PR nº 6002. Araucária (PR): Novo Nordisk A/S, 2018. Disponível em:
https://www.novonordisk.com.br/content/dam/brazil/affiliate/www-novonordisk-br/patients/Bulas-pacientes/Ozempic%201.5mL_%200.25mg_0.5mg_Bula%20do%20Paciente.pdf. Acesso em: 06/03/2024.

PERFETTI, R; MERKEL, P. Glucagon-like peptide-1: a major regulator of pancreatic beta-cell function. European Journal Of Endocrinology, [S.L.], v. 143, n. 6, p. 717-725, 1 dez. 2000. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1530/eje.0.1430717>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11124853/>. Acesso em: 26 set. 2024.

PFEIFFER, Maggie; HERN, Kevin. Lilly's tirzepatide delivered up to 22.5% weight loss in adults with obesity or overweight in SURMOUNT-1. 2022. Disponível em:
<https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-tirzepatide-delivered-225-weight-loss-adults-obesity-or>. Acesso em: 13 set. 2024.

RODACKI, Melanie *et al.* Diagnóstico de diabetes mellitus. Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes, [S.L.], 05 jul. 2024. <http://dx.doi.org/10.29327/5412848.2024-1>. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/diagnostico-de-diabetes-mellitus/>. Acesso em: 23 set. 2024.

ROUX, Carel W. Le *et al.* Tirzepatide for the treatment of obesity: rationale and design of the surmount clinical development program. Obesity, [S.L.], v. 31, n. 1, p. 96-110, 7 dez. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/oby.23612>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36478180/>. Acesso em: 15 set. 2024.

SAXENDA: solução injetável. Responsável técnico Luciane M. H. Fernandes – CRF-PR nº 6002. Araucária (PR): Novo Nordisk A/S, 2020. Disponível em:
https://www.novonordisk.com.br/content/dam/brazil/affiliate/www-novonordisk-br/Bulas/2020-08-17/Saxenda_Bula_Paciente.pdf. Acesso em: 06/03/2024.

SHETTY, Rashmi *et al.* Adverse drug reactions of GLP-1 agonists: a systematic review of case reports. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, [S.L.], v. 16, n. 3, p. 102427, mar. 2022. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102427>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402122000418?via%3Dihub>.

Acesso em: 29 set. 2024.

SHYANGDAN, Deepson s *et al.* Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Bmc Endocrine Disorders*, [S.L.], v. 10, n. 1, dez. 2010. Springer Science and Business Media LLC.

<http://dx.doi.org/10.1186/1472-6823-10-20>. Disponível em:

<https://bmccendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6823-10-20#citeas>.

Acesso em: 02/03/2024.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016. São Paulo, Sociedade Brasileira de Diabetes, 2016. 348p.

SUN, Bingfa *et al.* Structural determinants of dual incretin receptor agonism by tirzepatide. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, [S.L.], v. 119, n. 13, 25 mar. 2022. Proceedings of the National Academy of Sciences.

<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.2116506119>. Disponível em:

<https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.2116506119#core-r9>. Acesso em: 13 set. 2024.

TALAULICAR, Madhucar. Sobre a incretina e a sua aplicação no tratamento da diabetes mellitus tipo 2. *Medicina Interna: Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna*, Lisboa, v. 15, n. 3, p. 207-213, 30 set. 2008. Disponível em: <https://revista.spmi.pt/index.php/rpmi/article/view/1479>. Acesso em: 12 ago. 2024.

VICTOZA: solução injetável. Responsável técnico: Luciane M. H. Fernandes – CRF-PR nº 6002. Araucária (PR): Novo Nordisk A/S, 2020. Disponível em:

<https://www.novonordisk.com.br/content/dam/brazil/affiliate/www-novonordisk-br/Bulas/2020-07-22/Victoza%C2%AE%20-%20Bula%20do%20Paciente.pdf>. Acesso em: 06/03/2024.

ZANATTA, Maria Carolina Alves *et al.* A Semaglutida aplicada ao tratamento da obesidade: perspectivas clínicas na literatura. *Research, Society And Development*, [S.L.], v. 12, n. 9, 21 set. 2023. Research, Society and Development.

<http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v12i9.43295>. Disponível em:

<https://www.semanticscholar.org/paper/A-Semaglutida-aplicada-ao-tratamento-da-obesidade%3A-Zanatta-Rocha/541631f96d4d250c86c29a7a31718c9cc6c90182>.

Acesso em: 22 set. 2024.

ZHANG, Carol. Discovery and Applications of Dulaglutide for Type 2 Diabetes and Other Potential Uses. *Research Archive Of Rising Scholars*, [S.L.], 3 dez. 2023. Polygence.

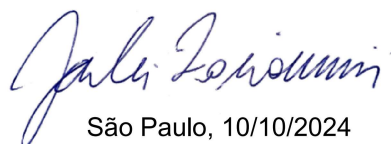
<http://dx.doi.org/10.58445/rars.762>. Disponível em: <https://research->

archive.org/index.php/rars/preprint/view/762. Acesso em: 09 set. 2024.



São Paulo, 10/10/2024

Data e assinatura do aluno(a)



São Paulo, 10/10/2024

Data e assinatura do orientador(a)