

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

**O uso *off-label* de Ozempic (semaglutida) para tratamento da
obesidade e controle na perda de peso.**

Felippe Schivardi Oliveira

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

Orientador:

Prof. Dr. João Paulo Fabi

São Paulo
2023

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	3
LISTA DE FIGURAS	4
RESUMO	5
1. INTRODUÇÃO.....	7
2. OBJETIVO.....	9
3. MATERIAIS E MÉTODOS	9
3.1. Estratégia de pesquisa	9
3.2. Critérios de inclusão.....	9
3.3. Critérios de exclusão.....	9
4. RESULTADOS	10
4.1. Obesidade.....	10
4.2. Diabetes Mellitus Tipo 2	13
4.3 Glucagon-Like-Peptide-1 ou GLP-1 e Análogos de GLP-1	15
4.4 Estudos Clínicos favoráveis à utilização como tratamento da obesidade.....	17
4.5 Redes Sociais e Automedicação.....	24
5. CONCLUSÃO.....	25
6. BIBLIOGRAFIA.....	27

LISTA DE ABREVIATURAS

GLP-1	<i>Glucagon-Like-Peptide-1</i>
DM	Diabetes Mellitus
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
IMC	Índice de Massa Corporal
OMS	Organização Mundial da Saúde
FDA	<i>Federal Drug Administration</i>
GLUT4	<i>Glucose Transporter Type 4 – Transportador de Glicose Tipo 4</i>
TNF- α	<i>Tumoral Necrosis Factor Alpha</i> – Fator de Necrose Tumoral Alfa
TLR	<i>Toll-Like Receptors</i> – Receptores do Tipo Toll
LPS	Lipopolissacarídeos
NF-kB	<i>Nuclear Factor kB</i> – Fator Nuclear kB
SFA	Saturated Fatty Acids – Ácidos Graxos Saturados
IL	Interleucina
HbA1c	Hemoglobina Glicada
SBEM	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
GLP-1R	Receptores de GLP-1
ICTQ	Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Hipertrofia do Tecido Adiposo..... 11

Figura 2 – Homeostase Glicêmica..... 14

Figura 3 – Efeitos do GLP-1 Em Diferentes Tecidos e Órgãos..... 16

INTRODUÇÃO: A obesidade é uma condição médica crônica caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo no corpo, resultado de um desequilíbrio entre a ingestão de calorias e o gasto calórico do indivíduo. É uma doença multifatorial, o que a torna complexa, podendo envolver fatores genéticos, comportamentais, ambientais e metabólicos. Ainda, a obesidade está ligada a diversas outras condições, por exemplo, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão, doenças cardiovasculares, problemas respiratórios, dentre outros. De acordo com a estimativa feita pela Organização Mundial da Saúde (OMS), 1 bilhão de pessoas ao redor do mundo podem ser obesas, sendo aproximadamente 650 milhões de adultos e 340 milhões de crianças. No Brasil, cerca de 60% dos adultos são considerados com sobrepeso, e a cada quatro adultos, um é considerado obeso. O Ozempic (semaglutida) é um agonista de receptores GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), utilizado no tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2, e também auxilia a redução de eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos tipo 2 com doenças cardíacas. **OBJETIVO:** Avaliar o uso *off-label* (não indicado na bula) do Ozempic no tratamento da obesidade e no controle do ganho de peso em indivíduos hígidos, assim como vantagens e desvantagens de sua utilização. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com busca de estudos e artigos nas bases de dados PubMed, Medline, SciELO, Google Acadêmico e LILACS. Além disso, uma análise subjetiva da influência das redes sociais na utilização do medicamento será realizada. **RESULTADOS:** Através dos estudos realizados, é possível dizer que o medicamento possui um potencial significativo para a redução do peso corporal em pacientes com sobrepeso e obesidade. Vale ressaltar que uma das maiores preocupações é com o uso indiscriminado de semaglutida, muitas vezes feito por automedicação, que pode resultar em maiores problemas do que o paciente imagina. É importante citar que o Ozempic ainda não foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento da obesidade, e sim para o tratamento de DM2. Nesse contexto, é fundamental lembrar que a farmacoterapia deve estar associada a mudanças comportamentais, como por exemplo, seguir uma dieta saudável e praticar

atividades físicas, além da supervisão multidisciplinar de profissionais da saúde para obter os resultados da forma mais adequada possível.

Palavras-chave: Obesidade, Perda de peso, Ozempic, GLP-1, Diabetes Mellitus Tipo 2.

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica resumidamente caracterizada como o acúmulo excessivo de gordura corporal, que ocasiona prejuízos à saúde dos indivíduos, como dificuldades respiratórias e de locomoção. Além disso, a obesidade aumenta significativamente as chances do indivíduo desenvolver alguma doença cardiovascular, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2, dentre outras enfermidades, levando o indivíduo a um grave comprometimento da saúde como um todo, caso não seja tratada adequadamente (Pinheiro, A. R. de O.; Freitas, S. F. T. de; & Corso, A. C. T., 2004).

Sendo considerada como integrante das Doenças Crônicas Não-Transmissíveis (DCNT), a obesidade possui uma difícil conceituação (Lessa I, 1998). De uma forma geral, para estudos populacionais e prática clínica, utiliza-se o valor de índice de massa corporal (IMC) para identificação de indivíduos obesos (Anjos, L. A., 2006). O cálculo do IMC é realizado pela divisão do valor da massa corporal em quilogramas pela altura, em metros, elevada ao quadrado (Anjos, L. A., 2006). Consensualmente, adultos que possuem IMC igual ou superior a 30kg/m^2 , independente de sexo e idade, são classificados como obesos de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS). A classificação de indivíduos com sobrepeso é dada pelo IMC entre 25 e $29,9\text{kg/m}^2$.

No Brasil, em 2006 o índice de obesidade era de 11,8%, o qual subiu para 20,3% em 2019. Dentre as crianças brasileiras de 5 a 9 anos de idade, o Ministério da Saúde e a Organização Panamericana da Saúde indicam que 12,9% são consideradas obesas, e adolescentes entre 12 e 17 anos, o índice é de 7% (Mapa da Obesidade, acesso em 2023).

A obesidade é uma doença que resulta de um desequilíbrio calórico, no qual a quantidade de calorias ingeridas excede o consumo corporal do indivíduo. Porém, a fisiopatologia desta doença é muito mais complexa, envolvendo fatores genéticos, ambientais, anatômicos, psicológicos, hormonais, dentre outros (Heymsfield, S. B., & Wadden, T. A., 2017).

O tratamento da obesidade normalmente envolve uma mudança no estilo de vida do indivíduo, através de uma intervenção dietética somada à prática de atividade física, com acompanhamento de profissionais de saúde especializados em sua área de atuação. Sabe-se que nem todos os pacientes conseguem atingir os resultados esperados somente com essas práticas, dessa forma, é comum introduzir a farmacoterapia, que facilitará a perda de peso (Heymsfield, S. B., & Wadden, T. A., 2017).

O Ozempic (semaglutida) é um agonista de receptores GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), com um tempo de meia-vida elevado. A semaglutida estimula a secreção de insulina pelas células β -pancreáticas e reduz a produção de glucagon pelas células α -pancreáticas. Com isso, os níveis de glicose plasmática em jejum e pós prandial são diminuídos, podendo ocasionar também um pequeno atraso no esvaziamento gástrico (Christou, G. A., Katsiki, N., Blundell, J., Fruhbeck, G., & Kiortsis, D. N., 2019). Além disso, a semaglutida causa uma redução no apetite e na preferência por alimentos que possuem alto teor de gordura (Ozempic, [Bula]. Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Dinamarca).

Devido a essas características farmacológicas e terapêuticas do Ozempic, ultimamente tem-se disseminado o uso *off-label* (que não consta na bula) para fins de emagrecimento em indivíduos obesos, em sobrepeso e não considerados obesos. Considera-se *off-label*, pois na bula, a indicação para o uso do Ozempic é o tratamento de adultos com diabetes mellitus tipo 2 não controlado, sendo auxiliar à dieta e exercício (Ozempic, [Bula]. Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Dinamarca). Este uso é estimulado por *influencers* digitais e alguns profissionais da saúde que desconhecem os reais perigos da utilização de medicamentos *off-label*. Nos EUA já existe uma autorização do FDA para utilização da semaglutida para fins de emagrecimento, mas direcionado para indivíduos em sobrepeso e obesos, e não para indivíduos hígidos.

2. OBJETIVO

O trabalho tem como objetivo avaliar o uso *off-label* do medicamento Ozempic para tratamento da obesidade e no controle do ganho de peso em indivíduos hígidos. Adicionalmente, a avaliação das vantagens e desvantagens de seu uso também será realizada.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Estratégia de pesquisa

Para a realização do trabalho, foi realizada uma revisão integrativa da literatura, com busca de artigos e estudos clínicos nas bases de dados, como, por exemplo, PubMed, Medline, SciELO, Google Acadêmico e LILACS.

3.2. Critérios de inclusão

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos que possuíam como tema central a obesidade, sobrepeso, associação com diabetes mellitus tipo 2, manutenção da perda de peso, mecanismo de ação da semaglutida, bem como seus efeitos adversos e vantagens.

3.3. Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram artigos duplicados, que não foram publicados em português, inglês ou espanhol. Além disso, uma análise subjetiva da influência das redes sociais na utilização do medicamento foi realizada.

4. RESULTADOS

4.1 Obesidade

A prevalência de obesidade tem aumentado de forma exponencial em todo o mundo. Trata-se de uma doença de origem multifatorial, que resumidamente gera o acúmulo de gordura no organismo, resultante de acúmulo excessivo de energia (Pinheiro et al., 2004). Os processos moleculares envolvidos na resistência à insulina associada à obesidade estão sendo estudados. Evidências científicas indicam que o acúmulo excessivo de gordura corporal e a ingestão elevada de lipídios podem levar à síntese e ativação de proteínas com propriedades inflamatórias que afetam a via intracelular da insulina, resultando em impedimentos na movimentação do GLUT4 para a membrana plasmática (Freitas et al., 2014).

Os pesquisadores têm focado sua atenção no tecido adiposo para compreender melhor a conexão entre obesidade e resistência à insulina. Hoje em dia, esse tecido é reconhecido não apenas como um depósito de energia, mas também como um órgão endócrino que desempenha um papel na síntese e liberação de proteínas biologicamente ativas, conhecidas como adipocinas. Essas adipocinas podem ter propriedades tanto pró-inflamatórias quanto anti-inflamatórias. Consequentemente, o excesso de tecido adiposo pode resultar em um estado de inflamação crônica de baixo grau, que atrai macrófagos para as células adiposas em resposta a sinais químicos e, assim, leva à liberação de adipocinas pró-inflamatórias. Essas substâncias podem influenciar diretamente a fosforilação dos substratos do receptor de insulina, afetando assim as respostas celulares à insulina (Freitas et al., 2014).

A seguir, na Figura 1, podemos visualizar um esquema da hipertrofia do tecido adiposo.

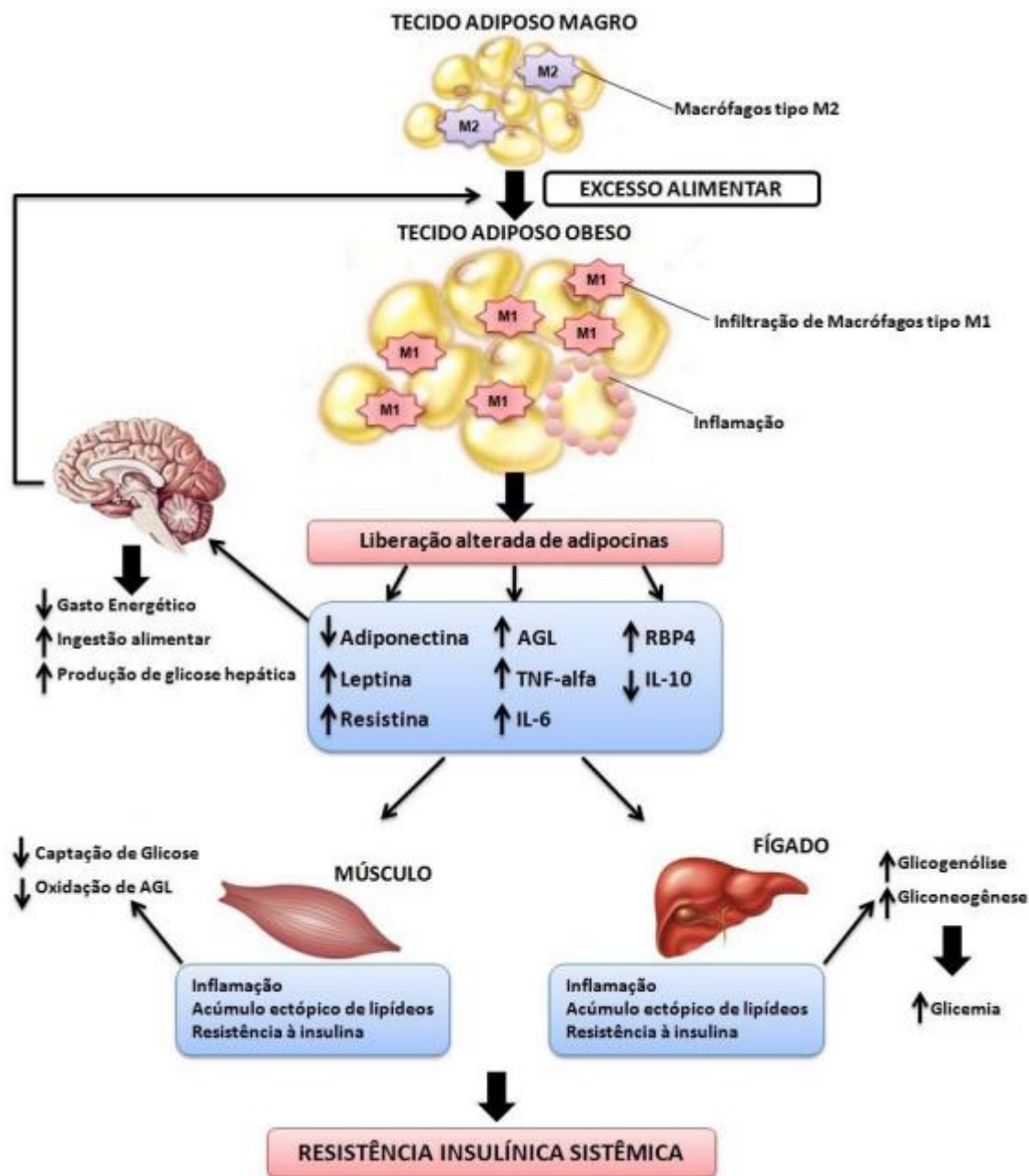


Figura 1: Hipertrofia do tecido adiposo. **Fonte:** Gasparotto, A. S., 2016

O esquema descreve o quadro de hipertrofia do tecido adiposo, gerado pela indução, infiltração e proliferação de macrófagos, o que altera a secreção de adipocinas, resultando numa inflamação crônica de baixa intensidade. Associado ao aumento de ácidos gráxos livres em circulação, há o aumento da ingestão alimentar, diminuição do gasto energético, e alteração no equilíbrio de tecidos

periféricos, como, por exemplo, músculo e fígado, levando por fim acúmulo ectópico de gordura, inflamação e resistência à insulina (Gasparotto, A. S., 2016).

O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a resistina inibem a captação de glicose no músculo, através da sinalização de insulina. No cérebro, o gasto energético é reduzido, a ingestão alimentar aumentada e a sinalização para o aumento da produção de glicose ocorre. A função endotelial nos vasos sanguíneos acontece, promovendo uma menor vasodilatação (Medeiros, da S. C., 2021). Sendo assim, esses eventos sucessivos geram o possível surgimento da DM2, além de também aumentar os riscos das doenças cardiovasculares (Saltiel,; Olefsky, 2017).

Outro fator relevante na inflamação associada à obesidade é a ativação dos receptores toll-like (TLR), sendo o TLR-2 e o TLR-4 os mais importantes (Boucher J et al., 2014). Esses receptores pertencem ao sistema imunológico inato e normalmente são ativados por padrões moleculares associados a agentes patogênicos, como, por exemplo, o lipopolissacarídeo (LPS) que através da via do fator nuclear κ B (NF- κ B) desencadeia a inflamação (Gutiérrez et al, 2017). Os TLRs são expressos em diversas células do corpo humano, porém, notou-se que a expressão do TLR-4 aumenta nos tecidos musculares e adiposos em condições de obesidade (Shi H et al, 2006). Uma descoberta intrigante sugere que os ácidos graxos saturados (SFA, em inglês) atuam como agonistas dos receptores TLR-4, indicando um possível papel desses receptores na inflamação de baixo grau induzida pela obesidade. Com isso, estudos com camundongos que possuem uma redução na expressão das proteínas de sinalização TLR-2 e TLR-4 sugerem que esses animais estão protegidos contra o desenvolvimento de obesidade, resistência à insulina e síndrome metabólica causados por uma dieta rica em gordura (Himes, R. W. et al, 2010). Até o presente, alguns mecanismos foram identificados através dos quais o TLR-4, quando ativado por ácidos graxos, regula a sinalização de insulina (Himes, R. W. et al, 2010).

No caminho reverso, a redução da gordura visceral e do peso corporal é capaz de aumentar a produção de adipocinas anti-inflamatórias, por exemplo, interleucina-10 (IL-10) e adiponectina. Consequentemente, os níveis de adipocinas pró-

inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6), a resistina e a TNF- α são reduzidos também (REZENDE, R. et al., 2016).

4.2 Diabetes Mellitus Tipo 2

A Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é o tipo mais comum de DM, correspondendo entre 80 a 95% dos casos. Pode ocorrer em qualquer idade, porém, é mais comum em adultos acima dos 40 anos (American Diabetes Association, 2014).

A DM2 é conhecida como uma doença metabólica complexa, além de poder ser considerada silenciosa, na qual a liberação pancreática de insulina é reduzida, além da redução na ação da insulina ou resistência à insulina nos órgãos periféricos (Ford, E. S. et al, 2002). Essa condição gera hiperglicemia e glicotoxicidade. Caracterizar qual dos diversos mecanismos fisiopatológicos predomina em cada paciente é difícil, porém, a DM2 possui como característica principal a resistência periférica (Marcondes, J. A. M. et al, 2003).

O diagnóstico da DM2 utiliza os valores de glicemia em jejum maior ou igual a 126 mg/dl em duas ocasiões, ou após a ingestão de uma quantidade específica de glicose (colhendo-se a glicemia 2 horas após, com valor maior ou igual a 200 mg/dl), de acordo com a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Outro critério é o valor de hemoglobina glicada (HbA1c) maior ou igual a 6,5% (Cruz, 2017).

A Figura 2 representa o esquema da interação entre fígado e pâncreas para a manutenção do equilíbrio da glicemia.

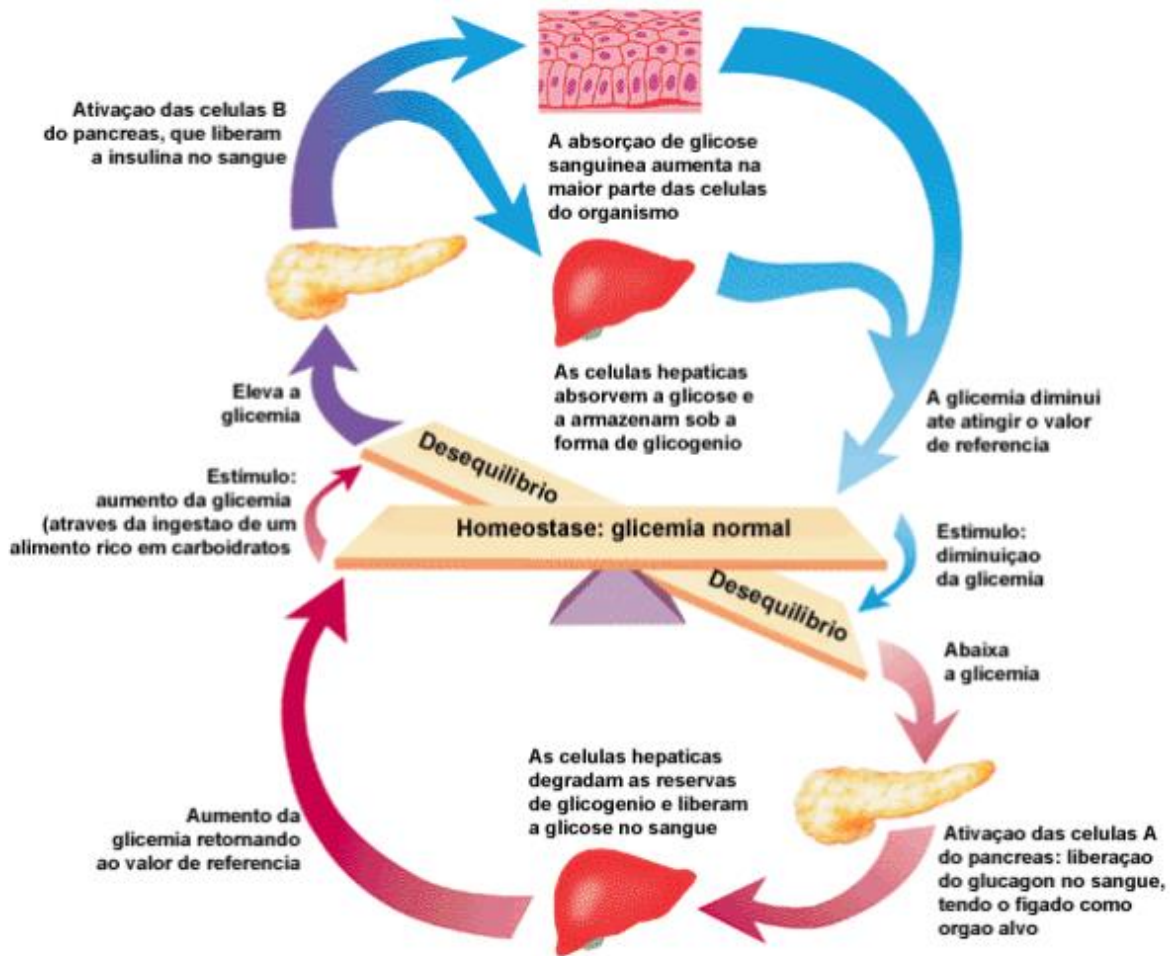


Figura 2: Homeostase glicêmica. **Fonte:** Barreiros, I., 2015

O aumento no nível sanguíneo de glicose provoca a secreção de insulina, realizada pelas células beta. Consequentemente, a glicogênese e a glicólise são estimuladas, causando assim, a produção de glicogênio e piruvato, respectivamente. Quando ocorre a diminuição dos níveis de glicose, mecanismos são ativados para a regulação. Primeiramente, as células beta diminuem a secreção de insulina, porém, se o nível continua a diminuir drasticamente, o glucagon é secretado pelas células alfa pancreáticas. Assim, ocorre o estímulo de glicose hepática através da glicogenólise e via gliconeogenese. Se ocorrer qualquer desregulação nesse equilíbrio, pode resultar no desenvolvimento de diabetes mellitus (Barreiros, I. 2015; Fanelli, C. G. et al., 2006; Dimitriadis G. et al, 2011; Israelian Z. et al, 2005).

4.3 *Glucagon-Like-Peptide-1* ou GLP-1 e análogos de GLP-1

O *Glucagon-Like-Peptide-1* (GLP-1) é um hormônio endógeno (incretina), que atua fundamentalmente no metabolismo da glicose. É responsável pela diminuição da secreção de glucagon pelas células alfa do pâncreas, sendo assim, diminuindo a produção de glicose pelo fígado, além de estimular a liberação de insulina pelas células beta pancreáticas, promovendo a homeostase dos níveis de glicose no sangue. Ainda, o GLP-1 retarda o esvaziamento gástrico e reduz o apetite (Costa, Igor Martins, et al., 2021).

O GLP-1 é composto por 31 aminoácidos, sendo um polipeptídeo. As células L (enteroendócrinas) no intestino delgado são as principais produtoras desse hormônio. A sinalização para sua produção ocorre através da presença de alimentos no trato gastrointestinal, principalmente por carboidratos, gorduras e proteínas (Ananthakrishnan, A. et al, 2016). O GLP-1R, ou seja, o receptor de GLP-1 é predominantemente encontrado no trato intestinal alto, nos nervos aferentes viscerais e nas ilhotas pancreáticas (Crane, J. et al, 2016). Alguns estudos buscaram encontrar regiões cerebrais e núcleos específicos essenciais para o controle fisiológico da ingestão de alimentos e as respostas farmacológicas aos agonistas do GLP-1R (Ananthakrishnan, A. et al, 2016).

Uma vez que os GLP-1R são encontrados também em núcleos específicos do hipotálamo, o GLP-1 está relacionado com a redução da motilidade intestinal e efeitos diretos nos centros hipotalâmicos (MacDonald, P. E. et al, 2002). A motilidade gástrica é diminuída por meio de efeitos diretos sobre o músculo liso gástrico, além da inibição da secreção ácida pós-prandial. Ainda, ocorre a diminuição do movimento do intestino delgado por meio da inibição da atividade do músculo liso, promovendo uma redução geral na absorção de nutrientes pelo trato gastrointestinal (Perfetti, R. et al, 2000).

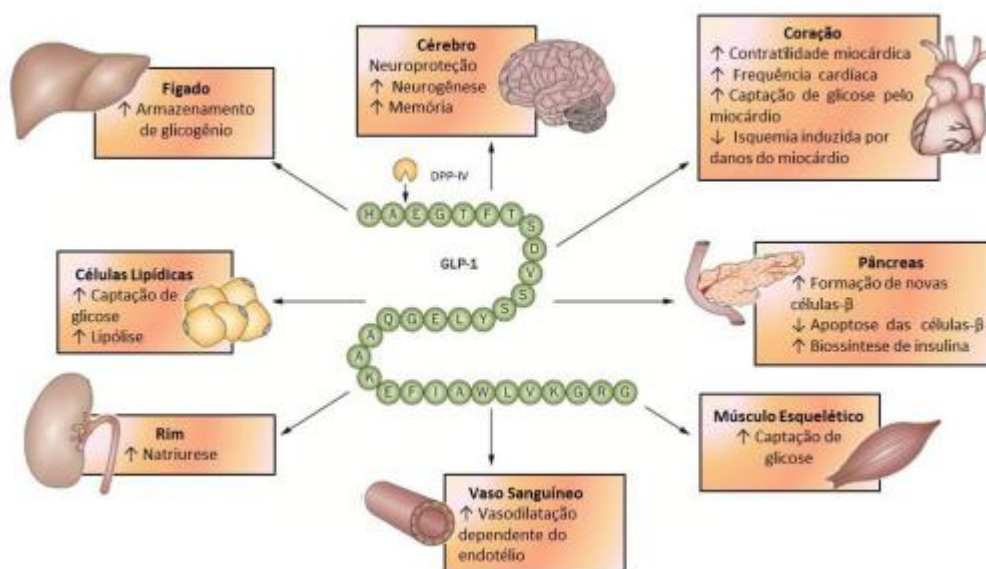


Figura 3: Efeitos do GLP-1 em diferentes tecidos e órgãos. **Fonte:** Marques, J. R., 2016.

Os análogos de GLP-1 são uma classe farmacológica utilizada normalmente para o tratamento de DM2, porém, recentemente vem sendo estudada a possibilidade de utilização no tratamento de obesidade (Staico, B. M. et al, 2023). Dentre os principais fármacos aprovados por agências reguladoras, estão: albiglutida, dulaglutida, exenatida, liraglutida e semaglutida (Costa, I. M., et al, 2021).

A semaglutida é um análogo de GLP-1, 94% similar ao GLP-1 humano. Através de técnicas de DNA recombinante e modificação química, foi possível realizar a síntese da semaglutida. Possui uma meia-vida elevada, aproximadamente de 1 semana (Mancha, C. L. et al, 2021). Considerando que é um análogo de GLP-1, a atuação da semaglutida se dá da mesma maneira do GLP-1, ou seja, atua em receptores GLP-1. Essa interação causa os mesmos efeitos do GLP-1, por exemplo, reduzindo a secreção de glucagon pelas células alfa do pâncreas, o que promove a diminuição da produção de glicose realizada pelo fígado, estimulando a liberação de insulina pelas células beta do pâncreas, por fim, reduz a glicemia sanguínea,

aumenta a captação de glicose nos músculos e nas células lipídicas, além de aumentar a lipólise.

Há um sistema neuro-hormonal complexo que é responsável pela regulação do peso corporal, refletindo a importância do equilíbrio entre energia e fornecimento de nutrientes. A regulação da ingestão alimentar, mantendo a homeostase, ocorre através de sinais no hipotálamo, tronco cerebral, córtex e sistema límbico. Na ingestão de alimentos, a sinalização de saciedade são feitas através da circulação sanguínea ou do nervo vago, podendo ser desencadeados através do sistema digestivo, em resposta a estímulos, por exemplo, distensão gástrica, presença de nutrientes ou pelo tecido adiposo. O GLP-1 é produzido no intestino, como já mencionado anteriormente, e desempenha um papel anorexigênico, responsável por inibir o apetite. A insulina também auxilia como sinalizador de saciedade (Meireles, A. S. B, 2018). A partir disso, os análogos do GLP-1, por causar efeitos semelhantes ao hormônio, atuam na regulação do apetite, na sensação de saciedade, promovendo a diminuição de ingestão do alimento, que por fim, por déficit calórico, resulta na perda de peso.

4.4 Estudos Clínicos favoráveis à utilização no tratamento da obesidade.

Para este tópico, foram analisados 7 estudos clínicos, todos patrocinados pela Novo Nordisk S/A, com o objetivo de analisar a eficácia e segurança da semaglutida na perda de peso, controle glicêmico e diminuição de riscos cardiovasculares, em comparação com outros medicamentos. A depender do estudo, a semaglutida foi comparada com placebo, sitagliptina com metformina, tiazolidinedionas ou ambos, exenatida, insulina glargina e dulaglutida.

Em um estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, multinacional, controlado por placebo, realizado em 72 locais ao redor do mundo (hospitais, consultórios, centros de pesquisa clínica, dentre outros), 388 participantes foram selecionados. Foram considerados elegíveis aqueles indivíduos com 18 anos ou mais, com diabetes tipo 2 e que estavam sob tratamento somente com exercício físico e dieta por pelo menos 30 dias antes da triagem, além disso, o nível de HbA1c inicial

deveria estar na faixa de 7% a 10%. Esses participantes foram divididos em grupos randômicos para receber injeções subcutâneas semanais de semaglutida, sendo 0,5mg ou 1,0mg, ou placebo 0,5mg ou 1,0mg, durante 30 semanas. Os próprios participantes aplicavam as injeções, aconselhados a aplicar no mesmo dia da semana, sem especificação de horário e a proximidade das refeições. O primeiro desfecho observado ao fim das 30 semanas, foi a alteração média nos níveis de HbA1c. O segundo desfecho foi a confirmação na mudança do peso corporal em relação ao valor inicial apresentado. Dos 388 pacientes randomizados, alguns interromperam o tratamento devido a eventos adversos gastrointestinais, por exemplo, náuseas. Como resultado, observou-se que a média inicial de HbA1c era de 8,05%, e para pacientes que receberam semaglutida 0,5mg, houve a redução significativa de 1,45%, e para pacientes que receberam 1,0mg de semaglutida, essa redução foi de 1,55%. Com placebo, não foi observada uma redução significativa, sendo de apenas 0,02%. Para resultados referentes ao peso corporal, a média inicial era de 91,93kg, e observou-se uma redução de 3,73kg nos pacientes com 0,5mg de semaglutida e 4,53kg nos pacientes com 1,0mg de semaglutida. Novamente, com placebo, não houve redução significativa, sendo de apenas 0,98kg. Nenhum óbito foi relatado, e os eventos adversos encontrados foram considerados leves ou moderados, sendo frequentemente de natureza gastrointestinal, por exemplo, náuseas e diarreia (Sorli, C. et al, 2017).

Outro estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, com duplo placebo, ativamente controlado, multinacional, durante 56 semanas foi realizado. Nesse estudo, os pacientes aptos a participar, deveriam ter 18 anos ou mais, com exceção do Japão, que deveriam ter pelo menos 20 anos. Os pacientes deveriam ser diagnosticados com diabetes tipo 2, com controle glicêmico insuficiente, mesmo com tratamento estável com metformina, tiazolidinedionas ou ambos. Os pacientes foram divididos em quatro grupos, sendo eles: semaglutida subcutânea 0,5mg uma vez por semana e placebo oral de sitagliptina uma vez ao dia; semaglutida subcutânea 1,0mg uma vez por semana e placebo oral de sitagliptina uma vez ao dia; sitagliptina oral 100mg uma vez ao dia e placebo de semaglutida 0,5mg uma vez por semana, e por fim, sitagliptina oral 100mg uma vez ao dia e placebo de

semaglutida 1,0mg uma vez por semana. Primeiramente, notou-se a mudança nos níveis de HbA1c comparado com os iniciais. O segundo desfecho foi a alteração no peso corporal, em relação ao valor inicial. Inicialmente, a média de valores de HbA1c foi de 8,1%, e observou-se nos resultados a redução desses níveis em 1,3% no grupo que recebeu semaglutida 0,5mg e 1,6% no grupo que recebeu semaglutida 1,0mg, já para o grupo que recebeu sitagliptina, a redução foi de 0,5%. Para o peso corporal, o valor inicial médio era de 89,5kg, e foi observada a redução em 4,3kg para o grupo de semaglutida 0,5mg e 6,1kg para o grupo de semaglutida 1,0mg, já para o grupo de sitagliptina, a redução foi de 1,9kg. Os eventos adversos relatados foram: náuseas, diarreia e hipoglicemia (confirmada por glicose no sangue). Nesse estudo, 6 eventos fatais ocorreram, porém, nenhum deles foi considerado relacionamento aos medicamentos do estudo (Ahrén, B. et al, 2017).

Para comparar a eficácia e segurança de semaglutida 1,0mg com exenatida 2,0mg, foi realizado um estudo de fase 3, randomizado, de grupos paralelos, aberto, durante 56 semanas, no qual 813 pacientes com DM2 estavam em tratamento com antidiabéticos orais. Foram divididos em dois grupos, sendo eles: pacientes que receberam semaglutida subcutânea 1,0mg e pacientes que receberam exenatida 2,0mg. Para os níveis de HbA1c, que inicialmente a média era de 8,3%, foi observada a redução de 1,5% nos pacientes tratados com semaglutida 1,0mg e de 0,9% nos pacientes tratados com exenatida. Em relação ao peso corporal médio inicial, o valor era de 95,8kg e foi observada a redução de 5,6kg nos pacientes em tratamento com semaglutida 1,0mg e 1,9kg nos pacientes tratados com exenatida 2,0mg. Os eventos adversos de natureza gastrointestinal foram mais comumente relatados nos pacientes do grupo da semaglutida, porém, em relação aos eventos adversos de reações no local de aplicação, foi maior no grupo da exenatida. Por fim, a semaglutida foi considerada superior na melhora do controle glicêmico e na redução do peso corporal após as 56 semanas (Ahmann, A. J. et al, 2018).

Outro estudo de fase 3, durante 30 semanas, aberto, randomizado, multinacional, com diversos centros em vários países, de grupos paralelos, foi realizado para comparar a eficácia e a segurança da semaglutida em relação a insulina glargina como complemento à metformina (com ou sem sulfonilureias) em

pacientes que não haviam utilizado insulina com DM2. Para ser considerado elegível, o paciente deveria ter 18 anos ou mais e com controle glicêmico insuficiente com metformina. Foram divididos três grupos: um para receber semaglutida subcutânea 0,5mg semanalmente; outro para receber semaglutida 1,0mg semanalmente, e por fim, um para receber insulina glargina diariamente. No início do estudo, o nível médio de HbA1c era de 8,17%, e foi observada uma redução de 1,21% nos pacientes sob tratamento com semaglutida 0,5mg, e 1,64% nos pacientes com semaglutida 1,0mg, já para a insulina, a redução foi de 0,83%. O peso corporal inicial relatado foi de 93,45kg, e foi observada a redução de 3,47kg em pacientes do grupo da semaglutida 0,5mg, e 5,17kg para o grupo da semaglutida 1,0mg, para a insulina, observou-se o aumento de 1,15kg. Durante o estudo foi observado náuseas para pacientes utilizando semaglutida, houve seis óbitos, quatro deles sendo no grupo que utilizava semaglutida, apenas o caso de carcinoma pancreático foi possivelmente relacionado ao medicamento, os outros três casos foram mortes cardiovasculares. Alguns pacientes utilizando a insulina glargina relataram rinofaringite (Aroda, V. R. et al, 2017).

Um estudo de fase 3, duplo-cego, com duração de 30 semanas, controlado por placebo foi realizado para demonstrar a superioridade da semaglutida em relação ao placebo no controle glicêmico, sendo adicional ao tratamento de insulina nos pacientes com DM2. Os pacientes deveriam ser diagnosticados com DM2, terem 18 anos ou mais (exceto no Japão, que a idade mínima era de 20 anos), além dos níveis de HbA1c de 7% a 10%. Pacientes que estavam sob tratamento com redutores de glicose, histórico de pancreatite, histórico familiar de carcinoma medular de tireoide ou neoplasia endócrina múltipla tipo 2, comprometimento renal severo, mais de três episódios de hipoglicemia severa nos 6 meses anteriores ao estudo, retinopatia proliferativa conhecida ou maculopatia que necessitava de tratamento, grávidas, amamentando ou com intenção de engravidar foram excluídos do estudo. Foram divididos quatro grupos, os quais: um receberia semanalmente semaglutida subcutânea 0,5mg, outro receberia semaglutida 1,0mg nas mesmas condições, e o grupo placebo. Ao final das 30 semanas, observou-se a redução no valor médio de HbA1c, que inicialmente era de 8,4%. Foi observada a redução de

1,4%, 1,8% e 0,1% nos pacientes sob tratamento com semaglutida 0,5mg, semaglutida 1,0mg e placebo, respectivamente. A segunda observação foi referente ao peso corporal, inicialmente, o valor médio era de 91,7kg, a redução foi de 3,7kg, 6,4kg e 1,4kg para pacientes sob tratamento com semaglutida 0,5mg, semaglutida 1,0mg e placebo, respectivamente. Nenhuma fatalidade foi relatada, e os eventos adversos mais comuns eram de natureza gastrointestinal (Rodbard, H. W. et al, 2018).

Para analisar desfechos cardiovasculares em pacientes utilizando semaglutida, foi realizado um estudo durante 104 semanas, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com grupos paralelos, multinacional, em diversos locais ao redor do mundo. Os pacientes, para participar, deveriam apresentar HbA1c maior que 7%, e não podiam estar em tratamento com anti-hiperglicêmicos ou tratados com mais de dois anti-hiperglicêmicos orais, com ou sem insulina. Deveriam ter 50 anos ou mais com diagnóstico de doença cardiovascular, insuficiência cardíaca crônica II ou III (New York Heart Association) ou doença renal crônica de estágio 3 ou superior; ou pacientes com mais de 60 anos com pelo menos um fator de risco cardiovascular. Os resultados mostraram que o infarto não-fatal do miocárdio ocorreu em 2,9% dos pacientes recebendo semaglutida e 3,9% dos pacientes utilizando placebo. O acidente vascular cerebral ocorreu em 1,6% em pacientes utilizando semaglutida e 2,7% em pacientes com placebo. A taxa de morte devido à causas cardiovasculares foram semelhantes nos dois grupos. A taxa de nova ou piora da neuropatia foram menores no grupo sob tratamento com semaglutida, mas os dados de complicação da retinopatia foi maior. Com isso, concluiu-se que em pacientes com DM2 que apresentavam alto risco cardiovascular, as taxas de morte cardiovascular, infarto não-fatal do miocárdio ou acidente vascular cerebral não-fatal, foi significativamente menor no grupo que recebeu semaglutida, comparado ao grupo placebo (Marso, S. P. et al, 2016).

Para comparação entre semaglutida e dulaglutida em pacientes com DM2, foi feito um estudo aberto, de fase 3, com grupos paralelos, multinacional, em diversos locais ao redor do mundo. Pacientes com 18 anos de idade ou mais, com HbA1c maior que 7% sob tratamento somente com metformina foram elegíveis. Foram

divididos quatro grupos, sendo eles: semaglutida 0,5mg; semaglutida 1,0mg; dulaglutida 0,75mg, e por fim, dulaglutida 1,5mg, todos aplicados uma vez por semana. A duração do estudo foi de 40 semanas. Primeiramente, os resultados demonstraram que o nível médio inicial de HbA1c foi reduzida em 1,5%, 1,8%, 1,1% e 1,4%, para os grupos de semaglutida 0,5mg, semaglutida 1,0mg, dulaglutida 0,75mg e dulaglutida 1,5mg, respectivamente. Da mesma maneira, a redução para o peso corporal médio inicial obteve os valores de 4,6kg, 6,5kg, 2,3kg e 3,0kg. Os eventos adversos mais relatados foram de natureza gastrointestinal. Foram relatadas seis fatalidades, sendo duas na semaglutida e quatro no grupo de dulaglutida. Dentre as comparações, a semaglutida se mostrou superior em todas as dosagens para a melhoria do controle glicêmico e redução do peso corporal, quando comparada as dosagens de dulaglutida (Pratley, R. E. et al, 2018).

Em indivíduos com DM2, o controle glicêmico e a manutenção de fatores de risco cardiovascular são fundamentais para a redução da probabilidade de complicações nesses pacientes. Os *guidelines* recomendam o tratamento visando os ajustes nos níveis de HbA1c, peso corporal, pressão arterial e colesterol de lipoproteína de baixa densidade. Considerando os estudos apresentados, com mais de oito mil pacientes envolvidos, Aroda (2019) comparou-os e foi possível concluir que a semaglutida com administração semanal mostrou maior eficácia do que todas as terapias comparativas, de forma consistente, abrangendo muitos pacientes com DM2. A segurança da semaglutida foi semelhante aos outros receptores de GLP-1, além de demonstrar uma segurança cardiovascular considerável, uma vez que reduziu os riscos nos pacientes de alto risco de doença cardiovascular.

O'Neil (2018), avaliou a eficácia e a segurança da semaglutida em comparação com liraglutida e placebo para a perda de peso em pacientes com obesidade, porém, sem DM2. Trata-se de um estudo randomizado, de fase 2, duplo-cego, controlado ativamente por placebo. Os resultados demonstraram que a perda estimada de peso, em média, foi de 2,3% para o grupo placebo, 6%, 8,6%, 11,6%, 11,2%, 13,8%, para os grupos de semaglutida 0,05mg, 0,1mg, 0,2mg, 0,3mg, 0,4mg, respectivamente. Em suma, combinada com exercício físico e dieta,

a semaglutida demonstrou-se bem tolerada durante as 52 semanas e os resultados mostraram uma perda de peso considerável, quando comparada ao placebo.

Em outro estudo para analisar a semaglutida em indivíduos obesos ou acima do peso, utilizando uma dose de 2,4mg de semaglutida semanalmente, demonstrou que, durante as 68 semanas do estudo duplo-cego, o grupo que receberam semaglutida teve uma grande melhora no que diz respeito aos fatores de risco cardiometabólicos e uma melhora no condicionamento físico, comparado ao grupo placebo. Os eventos adversos mais comuns foram náusea e diarreia, relatados pelo grupo da semaglutida (Wilding, J. P. et al, 2021).

Para Christou (2019), as evidências sugerem que a semaglutida possui uma eficácia superior na perda de peso, quando comparada aos outros análogos de GLP-1, podendo ser uma opção de tratamento promissora. Ainda, menciona que a semaglutida induz os indivíduos a sentirem menos desejo de comida e fome, diminuindo também a preferência por alimentos gordurosos. Pode-se considerar esses fatores como auxiliares na perda de peso dos pacientes com obesidade.

Para Wilding (2022), após a realização de um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, nos quais pacientes considerados obesos ou com sobrepeso e pelo menos uma comorbidade associada e sem diabetes, de 18 anos ou mais, foram avaliados durante 68 semanas, aplicando semanalmente 2,4mg de semaglutida subcutânea. Ao término do estudo, foi mostrado que a perda média de peso foi de 17,3% com semaglutida e de apenas 2% com placebo. Notou-se que após a retirada do medicamento, os pacientes do grupo da semaglutida ganharam novamente 11,6% do peso perdido e o grupo placebo, 1,9%. Dessa forma, Wilding observou que um ano após a retirada da aplicação semanal de semaglutida na dosagem de 2,4mg e com a intervenção no estilo de vida, os pacientes retrocederam nos resultados obtidos em aproximadamente 2/3, o que mostra provavelmente a necessidade de um tratamento contínuo para manter os resultados obtidos no peso e na saúde.

4.5 Redes sociais e automedicação

As mídias sociais atualmente se fazem cada dia mais presente na vida dos indivíduos, influenciando a busca pelo padrão de vida e pelo corpo perfeito. A internet é um dos principais veículos na transmissão de informação, aumentando ainda mais o acesso a conteúdos de saúde, impactando o uso indiscriminado de medicamentos. Muitas vezes, o usuário não está ciente dos possíveis danos e riscos à saúde que o medicamento oferece, sendo completamente influenciado por grupos no WhatsApp e no Facebook, fazendo propaganda somente dos benefícios do medicamento, principalmente baseado somente em uso pessoal (Guimarães; Silva, 2021). Uma rápida busca no Instagram e no TikTok pela palavra “Ozempic” mostra a grande quantidade de vídeos produzidos a respeito do medicamento, além da quantidade altíssima de usuários pedindo recomendação e se é necessário receita médica. Na matéria do Jornal “O Globo” (<https://oglobo.globo.com/saude/medicina/noticia/2023/03/ozempic-saiba-quem-sao-as-celebridades-alem-de-elon-musk-que-usam-o-remedio-para-emagrecer.ghtml>) é possível identificar algumas celebridades que estão relacionadas ao uso do Ozempic. Não necessariamente essas pessoas fazem a divulgação intencional do medicamento, porém, as vezes, apenas mencionare dizer que utilizou é suficiente para despertar o interesse e promover a automedicação de outros indivíduos, principalmente quando resultados satisfatórios são mencionados.

Dessa maneira, é importante ressaltar que a automedicação e o uso indiscriminado de medicamentos apresentam riscos significativos para o indivíduo. Isso pode resultar em autodiagnósticos incorretos, interações medicamentosas graves, erros na administração e dosagem, assim como a escolha inadequada de tratamento. Além disso, existe a possibilidade de mascarar doenças graves e aumentar o risco de dependência e abuso. De acordo com o ICTQ (Instituto de Pesquisa e Pós-Graduação), em 2018 foi realizada uma pesquisa, a qual mostrou que os principais “prescritores” dos medicamentos são indivíduos que não possuem domínio sobre o tema, sendo 68% recomendados por terceiros, 41% por familiares e amigos, e 27% por vizinhos (Tavares, L. C. B.; Gomes, da S. E. L., 2020).

Nessa perspectiva, é fundamental reconhecer a atuação multidisciplinar dos profissionais de saúde, incluindo farmacêuticos e médicos, garantindo melhores resultados na qualidade de vida e bem-estar dos pacientes. O objetivo principal é fornecer informações essenciais e alertar sobre os riscos e benefícios dos medicamentos, orientar sobre possíveis interações medicamentosas e problemas associados ao uso incorreto, por exemplo, posologia inadequada. O farmacêutico, através da atenção farmacêutica, é capaz de fornecer essas orientações mais críticas e propor diferentes abordagens, por exemplo, praticar exercícios físicos e aconselhamento na busca de outros profissionais de saúde, para reeducação alimentar (Tavares, S. et al, 2017).

5. CONCLUSÃO

Após analisar os resultados encontrados, pode-se dizer que a obesidade é uma doença bastante complexa, multifatorial, que vem aumentando rapidamente nos dias atuais, além de ter relações com diversas outras comorbidades, e também afetar mentalmente os indivíduos, podendo resultar em transtornos mentais, por exemplo, ansiedade e depressão. O aumento na pesquisa de terapias medicamentosas cresce cada vez mais, buscando auxiliar os indivíduos na perda de peso. Porém, é importante ressaltar a importância também de associar essa intervenção a um estilo de vida mais saudável, utilizando também uma boa alimentação e a prática de exercícios físicos. Dessa maneira, é importante ressaltar que a farmacoterapia deve ser vista como parte de um conjunto de estratégias.

A semaglutida vem ganhando destaque nos últimos anos, principalmente sob o nome comercial de Ozempic, da farmacêutica Novo Nordisk. O Ozempic atualmente é utilizado somente para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2, ou seja, seu uso como medicamento para emagrecer é considerado *off-label* (uso não listado na bula ou ao uso de produto não registrado na ANVISA). Os resultados obtidos nos estudos realizados demonstram um enorme potencial da semaglutida para atuar como auxiliar na redução de peso, indicando uma redução considerável

no peso corporal, além de uma eficácia relevante na redução de doenças cardiovasculares, e também no controle glicêmico.

É importante ressaltar que, assim como qualquer outro medicamento, a semaglutida não está isenta de eventos adversos. Embora os eventos mais comuns encontrados nos estudos são de natureza gastrointestinal e não graves, por exemplo, náuseas, diarreia, diminuição da motilidade intestinal. A hipoglicemia também foi um evento adverso encontrado nos estudos, e a possível sensação de cansaço pode estar relacionada à isso. No Brasil, um dos maiores problemas está relacionado ao fato do uso indiscriminado, muitas vezes disseminados por pessoas próximas que não possuem o conhecimento teórico necessário, ou até mesmo em mídias digitais, seja em grupos de WhatsApp, Facebook, Instagram, influencers, uma vez que o Ozempic não necessita de receita. É importante lembrar que a automedicação e o autodiagnóstico podem causar danos muito maiores do que o indivíduo imagina, podendo até ter um desfecho fatal. Ainda, trata-se de um medicamento relativamente recente, o que implica na necessidade de maiores estudos conclusivos e tempo para análise dos novos resultados.

Nesse contexto, é fundamental que os profissionais de saúde atuem de modo multidisciplinar, buscando sempre auxiliar os pacientes da melhor maneira possível, promovendo a conscientização sobre os riscos associados à automedicação e incentivar a procura por profissionais da saúde competentes para melhor eficácia da terapia. De certa maneira, divulgação e conscientização sobre a importância do uso racional e abordagens integradas para o manejo de doenças pode ser um grande fator de auxílio para os indivíduos.

Portanto, pode-se dizer que a semaglutida mostra-se uma promissora opção no tratamento da obesidade, porém, deve-se atentar ao uso, sendo sempre realizado com auxílio de profissionais da saúde, acompanhado de mudanças no estilo de vida e alimentação. Vale indicar a necessidade de mais estudos e análises de resultados sobre a utilização da semaglutida, para que posteriormente de fato seja considerado uma terapia significativa no tratamento da obesidade e sobrepeso.

6. BIBLIOGRAFIA

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014 Jan;37 Suppl 1:S81-90. doi: 10.2337/dc14-S081. PMID: 24357215.

Anjos, L. A. *Obesidade e saúde pública*, 2006.

Aroda, V. R., Bain, S. C., Consoli, A., Eliaschewitz, F, G., Jodar, E., Leiter, L. A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834–44.

Aroda, V. R., Ahmann, A., Cariou, B., Chow, F., Davies, M. J., Jódar, E., Mehta, R., Woo, V, Lingvay, I. Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUSTAIN 1-7 trials. *Diabetes Metab*. 2019 Oct;45(5):409-418. doi: 10.1016/j.diabet.2018.12.001. Epub 2019 Jan 4. PMID: 30615985.

Ahrén, B., Masmiqel, L., Kumar, H., Sargin, M., Karsbøl, J. D., Jacobsen, S. H., & Chow, F. (2017). Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5(5), 341–354.

Anandhakrishnan A, Korbonits M. Glucagon-like peptide 1 in the pathophysiology and pharmacotherapy of clinical obesity. *World J Diabetes*. 2016 Dec 15;7(20):572-598. doi: 10.4239/wjd.v7.i20.572. PMID: 28031776; PMCID: PMC5155232.

Barreiros, I. D.D. Revisão à diabetes: fisiopatologia e tratamento. 2015. Monografia (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Coimbra, Coimbra, 2015.

Boucher, J, Kleinridders, A, Kahn, C. R. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(1). pii: a009191.

Christou, G. A., Katsiki, N., Blundell, J., Fruhbeck, G., Kiortsis, D. N. Semaglutide as a promising antiobesity drug. *Obesity Reviews.* 2019; 20: 805–815. <https://doi.org/10.1111/obr.12839>

Costa, I. M., et al. Uso de análogos de GLP-1 no tratamento da obesidade: uma revisão narrativa. *Brazilian Journal of Health Review.* 2021;4(2):4236–4247.

Cruz, R. S. Adesão à Terapêutica, Tolerabilidade aos Antidiabéticos Orais e Qualidade de Vida na Diabetes Mellitus Tipo 2. 2017. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade de Coimbra, Coimbra, 2017.

De Melo, M. E. 10 coisas que você precisa saber sobre diabetes tipo 2. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. 30 de out. 2018. Disponível em: <https://www.endocrino.org.br/10-coisas-que-voce-precisa-saber-sobre-diabetes-tipo-2/#:~:text=O%20diabetes%20tipo%20%20caracteriza,sem%20h%C3%A1bitos%20saud%C3%A1veis%20de%20alimenta%C3%A7%C3%A3o>. Acesso em: 03 de ago. 2023.

Dimitriadis, G., Mitrou, P., Lambadiari, V., Maratou, E., Raptis, S. A. Insulin effects in muscle and adipose tissue. *Diabetes research and clinical practice.* 2011;93 Suppl 1:S52-9.

Fanelli, C. G., Porcellati, F., Rossetti, P., Bolli, G. B. Glucagon: the effects of its excess and deficiency on insulin action. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular disease: NMCD*. 2006;16 Suppl 1:S28-34.

Ford, E. S., Giles, W. H., Dietz, W. H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287:356-359.

Gasparotto, A. S. Investigação da expressão de microRNAs no tecido adiposo e de variações em genes de adipocinas nas alterações presentes na obesidade humana, 2016.

Gilbert, M. P., Pratley, R. E. GLP-1 Analogs and DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapy: Review of Head-to-Head Clinical Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Apr 3;11:178. doi: 10.3389/fendo.2020.00178. PMID: 32308645; PMCID: PMC7145895.

Guimarães, P. S.; Silva, R. S. O preço da perfeição. *Revista Pet Economia UFES*, v. 2, n. 1, p. 14-17, 2021.

Gutiérrez, R. C.; Roura, G. A.; Olivares, R. J. A. Mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina: una actualización. *Gaceta Médica de México*, v. 153, n. 2, p. 214-228, 2017.

Heymsfield, S. B., & Wadden, T. A. (2017). Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *New England Journal of Medicine*, 376(3), 254–266.

Himes, R. W., Smith, C. W. Tlr2 is critical for diet-induced metabolic syndrome in a murine model. *FASEB J*. 2010;24(3):731-9.

Israelian, Z., Gosmanov, N. R., Szoke, E., Schorr, M., Bokhari, S., Cryer, P. E., et al. Increasing the decrement in insulin secretion improves glucagon responses to hypoglycemia in advanced type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2005;28(11):2691-6.

Johnson, A. M., Olefsky, J. M. The origins and drivers of insulin resistance. *Cell*. 2013;152(4):673-84.

Lessa I. O adulto brasileiro e as doenças da modernidade: epidemiologia das doenças crônicas não transmissíveis. São Paulo: Hucitec; 1998. 284p.

MacDonald, P. E., El-Kholy, W., Riedel, M. J., Salapatek, A. M., Light, P.E, Wheeler MB. The multiple actions of GLP-1 on the process of glucosestimulated insulin secretion. *Diabetes*. 2002;51 Suppl 3:S434-42.

Malta, D. C.; Gosch, C. S.; Buss, P.; Rocha, D. G.; Rezende, R.; Freitas, P. Carvalho; Akerman, M. Doenças Crônicas Não Transmissíveis e o suporte das ações intersetoriais no seu enfrentamento, 2014. <https://doi.org/10.1590/1413-812320141911.07712014>

Mancha, C. L. Profundizando en la eficacia, seguridad y eficiencia de un nuevo antidiabético: la semaglutida subcutánea. Edita SESCOAM - Área de Farmacia, V. XXII, 2021.

Marcondes, J. A. M.. "Diabete melito: fisiopatologia e tratamento." *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba* 5.1 (2003): 18-26.

Marques, J. R. AVALIAÇÃO DO EFEITO DA LIRAGLUTIDA, UM ANÁLOGO DO GLP-1, NA PROLIFERAÇÃO DAS CÉLULAS PRÉ-OSTEOBLÁSTICAS MC3T3 E1, 2016

Mapa da Obesidade. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica, 2023. Disponível em: <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>. Acesso em 5 de mar. de 2023.

Medeiros, C. da S. Uso de semaglutida como agente emagrecedor: uma revisão de literatura, 2021.

Meireles, A. S. B. Perda ponderal e variações hormonais relacionadas com a saciedade, 2018.

O'Neil, P. M., Birkenfeld, A.L., McGowan, B., Mosenzon, O., Pedersen, S. D., Wharton, S., Carson, C. G., Jepsen, C. H., Kabisch, M., Wilding, J. P. H. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet*. 2018 Aug 25;392(10148):637-649. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31773-2. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30122305.

Ozempic. [Bula]. Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, D inamarca. Disponível em: https://www.novonordisk.com.br/content/dam/nncorp/br/pt/pdfs/bulas/hcp/Ozempic_1-5mL_0_25mg_0-5mg_Bula_Profissional.pdf. Acesso em 01 de março de 2023.

Perfetti, R., Merkel, P. Glucagon-like peptide-1: a major regulator of pancreatic -cell function. *Eur J Endocrinol* 143:717–725, 2000.

Pinheiro, A. R. de O., Freitas, S. F. T. de, & Corso, A. C. T. (2004). Uma abordagem epidemiológica da obesidade. *Revista de Nutrição*, 17(4), 523–533.

Pratley, R. E., Aroda, V. R., Lingvay, I., Lüdemann, J., Andreassen, C., Navarria, A., & Viljoen, A. (2018). Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial.

The Lancet Diabetes & Endocrinology, 6(4), 275–286. doi:10.1016/s2213-8587(18)30024-x

Rezende, R.; Santos, C.; Dubow, C.; Vargas, S. C.; Pohl, H. H.; Paiva, D. N. Efeitos do exercício físico na resistência à insulina em indivíduos obesos. *Cinergis*, v. 17, n. 3, 2016.

Rodbard, H. W., Lingvay, I., Reed, J., De La Rosa, R., Rose, L., Sugimoto, D., Araki, E., Chu, P., Wijayasinghe, N., Norwood, P., Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 103, Issue 6, June 2018, Pages 2291–2301, <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00070>

Saltiel, A. R.; Olefsky, J. M. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 127, n. 1, p. 1-4, 2017.

Shi, H., Kokoeva, M. V., Inouye, K., Tzameli, I., Yin, H., Flier, J.S. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006;116(11):3015-25

Sokoloski, B. V. F.; Nery, G. K. de S.; Campestrini, M. E. P.; Soares, V. E. H. Farmacoterapia do emagrecimento: efeito rebote do uso off label da semaglutida. Jun-2023

Sorli, C., Harashima, S., Tsoukas, G. M., Unger, J., Karsbøl, J. D., Hansen, T., & Bain, S. C. (2017). Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5(4), 251–260. doi:10.1016/s2213-8587(17)30013-x

Staico, B. M., et al. "O USO DE ANÁLOGOS DE GLP-1 LIRAGLUTIDA, SEMAGLUTIDA E TIRZEPATIDA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE: UMA REVISÃO DE LITERATURA." RECIMA21-Revista Científica Multidisciplinar-ISSN 2675-6218 4.4 (2023): e442950-e442950.

Tavares, L. C. B.; Gomes, da S. E. Uso indiscriminado de medicamentos e automedicação no Brasil, 2020.

Tavares, S.; Ângelo, L. J.; Souza, M. J. Análise da comercialização de medicamentos e produtos para emagrecer em uma drogaria no município de Ceresgo. Enciclopédia Biosfera, v. 14, n. 25, 2017.

Wilding, J. P. H., Batterham, R. L., Davies, M., Van Gaal, L. F., Kandler, K., Konakli, K., Lingvay, I., McGowan, B. M., Oral, T. K., Rosenstock, J., Wadden, T. A., Wharton, S., Yokote, K., Kushner, R. F.; STEP 1 Study Group. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. Diabetes Obes Metab. 2022 Aug;24(8):1553-1564. doi: 10.1111/dom.14725. Epub 2022 May 19. PMID: 35441470; PMCID: PMC9542252.

Wilding, J. P. H., Batterham, R. L., Calannam S., Davies, M., Van Gaal, L. F., Lingvay, I., McGowan, B. M., Rosenstock, J., Tran, M. T. D., Wadden, T. A., Wharton, S., Yokote, K., Zeuthen, N., Kushner, R. F.; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. N Engl J Med. 2021 Mar 18;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33567185.

Felippe S. Oliveira

17/10/2023

Data e assinatura do aluno(a)



17/10/2023

Data e assinatura do orientador(a)