CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO DE FARMÁCIA

IVANNA BEATRIZ SOARES DA SILVA

SÍLVIA EMILLY DE QUEIROZ

ANÁLISE DOS FÁRMACOS LIRAGLUTIDA E SEMAGLUTIDA COMO ANÁLOGOS AO RECEPTOR DO GLP-1 E USO ABUSIVO EM TRATAMENTOS DE EMAGRECIMENTO

Natal/RN

2023

CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO DE FARMÁCIA

IVANNA BEATRIZ SOARES DA SILVA
SÍLVIA EMILLY DE QUEIROZ

ANÁLISE DOS FÁRMACOS LIRAGLUTIDA E SEMAGLUTIDA COMO ANÁLOGOS AO RECEPTOR DO GLP-1 E USO ABUSIVO EM TRATAMENTOS DE EMAGRECIMENTO

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado a UnP como parte das exigências para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Aparecida Medeiros Maciel.
Coorientadora: Profa. MSc. Cinthia Rodrigues Melo.

Natal/RN
2023

IVANNA BEATRIZ SOARES DA SILVA
SÍLVIA EMILLY DE QUEIROZ

ANÁLISE DOS FÁRMACOS LIRAGLUTIDA E SEMAGLUTIDA COMO ANÁLOGOS AO RECEPTOR DO GLP-1 E USO ABUSIVO EM TRATAMENTOS DE EMAGRECIMENTO

BANCA DO EXAME DE TCC

_____

Profa. Dra. Maria Aparecida Medeiros Maciel (UnP)
Presidente e Orientador

_____

Profa. MSc. Cinthia Rodrigues Melo (UnP)
Examinadora

DEDICATÓRIA

Dedicamos este Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) principalmente a Deus, que nos proporcionou a realização do nosso sonho de concluir nosso curso de graduação nos dando sabedoria e discernimento e nos conduziu em todas as etapas do curso, possibilitando-nos superar todos os obstáculos encontrados ao longo desses cinco anos.

Dedicamos especialmente aos nossos pais, que ao longo deste curso se esforçaram e trabalharam árduo para nos dar o privilégio de uma formação acadêmica, além de serem nossa maior fonte de apoio e amor incondicional, segurando nossas mãos, nos dando força e foram inspiração durante toda a graduação.

Aos nossos noivos aos quais amamos partilhar nossa vida, pelo carinho, compreensão e por terem sido nosso refúgio durante os percalços ao longo dos semestres, sempre nos amparando e nos encorajando a seguir em frente.

Dedicamos aos nossos avós que não mediram esforços para nos apoiar, por serem fontes inesgotáveis de fé, nos colocando em suas orações e trazendo acalento para nossos corações.

AGRADECIMENTOS

A Deus que nos possibilitou a realização desta graduação e nos conduziu no caminho da superação dos obstáculos, por ser nosso protetor maior.

Agradecemos a nossa orientadora Profa. Dra. Maria Aparecida Medeiros Maciel por ter sido nossa mentora e ter desempenhado este papel com dedicação, paciência e zelo, para assim, entregarmos um trabalho de excelência.

A Profa. MSc. Cinthia Rodrigues Melo que também desempenhou com maestria o compromisso de coorientadora, através do apoio e disponibilidade demonstrados para a concretização do estudo.

Aos professores da instituição que contribuíram, direta ou indiretamente, para nossa formação.

A Universidade Potiguar, pela elevada qualidade do ensino oferecido.

“Não fui eu quem ordenou a você que seja forte e corajoso?
Não tenha medo e não se sinta acovardado, porque Javé seu
Deus vai estar com você por onde você andar.”

Josué 1, 9

RESUMO

A obesidade é considerada como um sério problema de saúde e representa uma condição crônica de difícil controle, que se caracteriza pelo acúmulo de gordura no corpo, resultante do desequilíbrio entre a ingestão e o gasto de energia. Na tentativa de emagrecer muitos indivíduos obesos recorrem a tratamentos medicamentosos com uso de inibidores de apetite, os quais a longo prazo desencadeiam efeitos adversos. Dentre os medicamentos utilizados para este fim destacam-se os antidiabéticos liraglutida e semaglutida, análogos ao receptor GLP-1RAs (peptídeo 1 semelhante ao glucagon). O objetivo principal do presente trabalho consistiu em analisar os efeitos da liraglutida e semaglutida, e abordar extensivamente, o uso abusivo destes fármacos em tratamentos de emagrecimento. A metodologia consta de uma revisão bibliográfica integrativa realizada para o período 2013 a 2023, nas bases de dados PubMed (U.S. National Library of Medicine), SciELO (Scientific Electronic Library Online), Science Direct e Google Acadêmico. De acordo com os dados avaliados observou-se que indivíduos com maior quantidade de tecido adiposo possuem riscos mais elevados de desenvolver doenças crônicas como diabetes mellitus tipo 2, hipertensão, dislipidemias e cardiopatias. Além disso, distúrbios psicológicos também podem ser acarretados pela condição crônica do sobrepeso, afetando a saúde mental levando a problemas como ansiedade e depressão. Neste cenário, a terapia medicamentosa pode ser necessária como parte de um programa abrangente que inclui mudança no estilo de vida, dieta alimentícia e exercícios físicos. O uso de fármacos análogos ao receptor GLP-1RAs utilizados em tratamento da obesidade poderão acarretar sérios riscos para a saúde quando não são prescritos e monitorados por profissionais de saúde. Neste sentido, faz parte das responsabilidades do farmacêutico acompanhar o tratamento e orientar os pacientes obesos no uso adequado dos medicamentos.

Palavras-chave: Liraglutida; Semaglutida; Obesidade; Perda de peso; Uso abusivo de fármacos antidiabéticos; Assistência farmacêutica.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do sequenciamento das avaliações dos materiais selecionados..... 13
Figura 2. Estrutura química da liraglutida 17
Figura 3. Estrutura química da semaglutida 19
Figura 4. Atividade do GLP-1RA no sistema nervoso central..... 23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação internacional da obesidade segundo IMC..... 14

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

ABESO	Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica
AgRP	Peptídeo Relacionado ao Agouti
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
β	Beta (pancreáticas)
CFF	Conselho Federal de Farmácia
DOU	Diário Oficial da União
DPP-IV	Dipeptidil Peptidase-4
FDA	Food and Drug Administration
GLP-1	Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon
GLP-1RAs	Análogos do Receptor do Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL	High Density Lipoprotein
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC	Índice de Massa Corporal
Kg	Quilograma
m^2	Metro ao quadrado
mg	Miligrama
NPY	Neuropeptídeo Y
OMS	Organização Mundial de Saúde
POMC/CART	Pró-Opiomelanocortina e Peptídeo Relacionado à Cocaína e Anfetamina
SBEM	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

Sumário

1. **INTRODUÇÃO** 11

2. **METODOLOGIA** 12

3. **RESULTADOS E DISCUSSÃO** 14

3.1 Impactos da Obesidade na Saúde Humana 15

3.2 Tratamentos de Emagrecimento via uso de Fármacos 16

3.2.1 Fármacos Liraglutida e Semaglutida 17

3.2.2 Mecanismo de Ação dos Análogos ao Receptor do GLP-1 21

3.2.3 Uso Abusivo de Liraglutida e Semaglutida e Riscos Toxicológicos 23

3.3 Atuação do Farmacêutico Frente aos Tratamentos de Emagrecimento 23

4. **CONSIDERAÇÕES FINAIS** 25

REFERÊNCIAS 26

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a obesidade é definida como um acúmulo excessivo de gordura corporal decorrente do desequilíbrio energético entre a quantidade de calorias consumidas e gastas, que em casos graves pode comprometer à saúde do indivíduo (WHO, 2021). Esta doença está associada a mudanças no estilo de vida da população provenientes da má alimentação, ausência de atividade física, mudança nos meios de transportes, variação genética, diferentes etiologias, dentre outros fatores que contribuem para o progresso da doença, que vem sendo considerada um problema de saúde pública em nível mundial (ABESO, 2018).

O parâmetro IMC (Índice de Massa Corporal) é utilizado para classificar o porcentual que determina a classificação de massa corpórea entre abaixo do peso normal, sobrepeso e obesidade classe I, II e III (WHO, 2021). Estudos apontam que 60,3% da população brasileira acima dos 18 anos apresentam excesso de peso e 25,9% são considerados obesos (IBGE, 2019).

De forma abrangente, indivíduos com maior quantidade de tecido adiposo possuem maior risco de desenvolver doenças crônicas como acidente vascular encefálico, cardiopatias, hipertensão, dislipidemias, diabetes mellitus tipo 2, aterosclerose, doenças no fígado e vesícula biliar, dentre outros problemas que associados, contribuem com o agravamento da saúde. Desta forma, buscam tratamentos por meio de diversas abordagens comerciais, médicas e cirúrgicas (KUSHNER, 2018; VIEIRA; MEDEIROS, 2019).

O objetivo principal do presente trabalho consiste em investigar dados científicos sobre o uso dos fármacos liraglutida e semaglutida para emagrecimento. Nesta perspectiva, são abordados mecanismo de ação e efeitos adversos pelo uso abusivo destas substâncias, bem como destaca-se a relevância do suporte farmacêutico, tanto no acompanhamento de tratamento contra a obesidade quanto na orientação acerca dos possíveis efeitos indesejados dos análogos ao receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon.

2. METODOLOGIA

No presente trabalho realizou-se uma revisão bibliográfica integrativa acerca do uso abusivo dos análogos do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1RAs): liraglutida e semaglutida, em tratamentos de emagrecimento. Para tanto, foram utilizadas as bases de dados: PubMed (U.S. National Library of Medicine), SciELO (Scientific Electronic Library Online), Science Direct e Google Acadêmico, Além de legislações vigentes, publicações da ABESO (Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica), ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), OMS (Organização Mundial de Saúde) e PubChem. Os descritores utilizados em português e inglês, foram: perda de peso/weight loss, automedicação/self-medication, insulina/insulin, liraglutida/liraglutide, semaglutida/semaglutide e uso abusivo/abusive use.

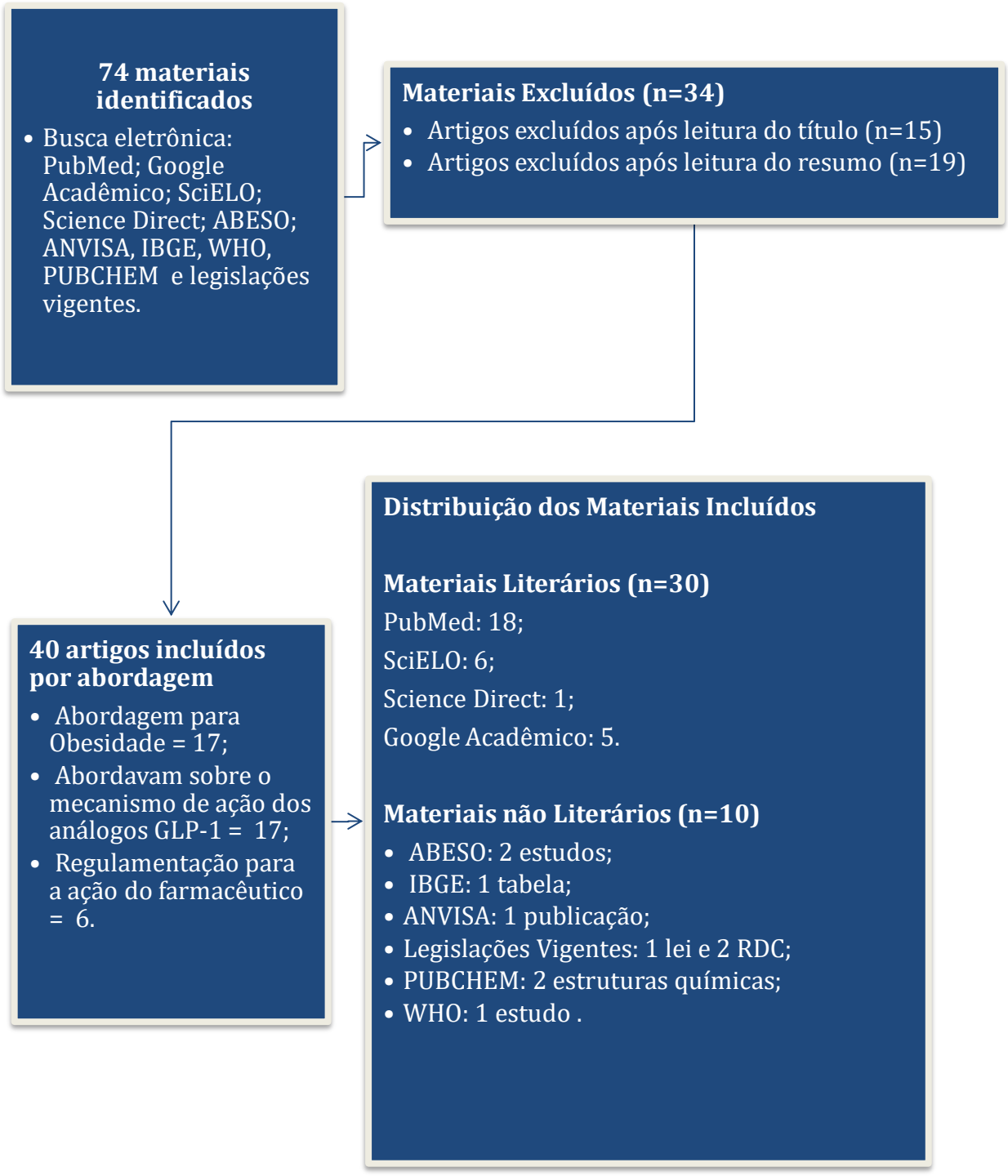
Os critérios de inclusão estabelecidos foram fundamentados em filtros específicos, tais como: “análogos do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1RAs)”; “uso abusivo de liraglutida”; “uso abusivo de semaglutida”; “diabetes mellitus tipo 2 “; “efeitos adversos de análogos do receptor GLP-1Ras”; “uso abusivo de medicamentos e atenção farmacêutica”.

Com base nos referidos descritores e filtros, foram avaliados 74 artigos, bem como outros 10 materiais não literários publicados pela ABESO, ANVISA, IBGE, OMS (WHO), PubChem e legislações vigentes. Considerando-se os critérios de inclusão selecionou-se estudos que abordavam os fármacos liraglutida e semaglutida e uso abusivo em tratamentos de emagrecimento, disponíveis em português ou inglês, apresentando embasamento científico e teórico com dados seguros, contendo ou não DOI (Digital Object Identifier/Identificador de Objeto Digital), publicados no período 2013 a 2023, porém não limitante. Nos critérios de exclusão considerou-se artigos que não apresentavam correlação com o tema, estavam fora do período selecionado, literaturas de acesso mediante pagamento ou materiais duplicados.

Mediante leitura e análise, 40 materiais foram selecionados para elaborar o desenvolvimento da escrita, conforme demonstrado no banco de dados da Figura 1.

Figura 1. Fluxograma do sequenciamento das avaliações dos materiais selecionados.

Fonte: autoria própria.



3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a classificação do índice de massa corpórea (IMC) é determinada pela divisão entre o peso do indivíduo em quilogramas e o quadrado de sua altura em metros (kg/m²). Para adultos, o sobrepeso consiste em um IMC maior ou igual a 25 e para a obesidade, o IMC é maior ou igual a 30, conforme classificações descritas na Tabela 1 (BONAMICHI et al., 2018).

Tabela 1. Classificação internacional da obesidade segundo IMC.

VALOR DO IMC	CLASSIFICAÇÕES
Menor que 18,5	Baixo peso
Entre 18,6 à 24,9	Peso normal
Entre 25 à 29,9	Sobrepeso
Entre 30 à 34,9	Obesidade Grau I
Entre 35 à 39,9	Obesidade Grau II
Maior ou igual à 40	Obesidade Grau III ou Mórbida

Fonte: adaptado de Bonamichi et al., 2018.

Esta classificação é amplamente utilizada pelos profissionais da saúde, porém, o índice IMC tem suas limitações, uma vez que não leva em consideração a composição corporal, como a proporção de gordura e músculo, além de outros fatores incluindo a distribuição da gordura, idade e sexo do indivíduo, bem como histórico clínico e genético. Portanto, recomenda-se que os profissionais de saúde combinem a avaliação do IMC com outros dados clínicos para se obter um relato completo da saúde do paciente (PICHÉ; TCHERNOF; DESPRÉS, 2020).

No contexto atual, há de se considerar ainda, que alguns indivíduos saudáveis frequentemente influenciados pela mídia, buscam intervenções terapêuticas para alcançar o 'corpo ideal'. De fato, no contexto feminino, a sociedade impõe padrões de beleza que valorizam a magreza, podendo influenciar a busca por métodos de emagrecimento que oferecem resultados mais rápidos em função de atuarem com ação inibidora do apetite e/ou na redução da absorção de gordura. Neste sentido,

alguns indivíduos que já conseguiram perder peso através de mudanças no estilo de vida e terem aderido ao uso de alimentos saudáveis e dietéticos, sofrem inquietações emocionais e buscam manter a forma com uso de medicamentos (KNUDSEN; LAU, 2019; PEREIRA et al., 2022).

3.1 Impactos da Obesidade na Saúde Humana

A obesidade é uma condição de saúde séria e pode se tornar crônica, desencadeando uma série de impactos negativos à saúde humana. Dentre os quais, destacam-se os riscos do aumentado de doenças cardiovasculares, em que se incluem: hipertensão, doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca (POWELL-WILEY et al.,2021).

O sobrepeso e a obesidade também podem desencadear distúrbios respiratórios, como apneia do sono que resulta em sonolência diurna, dentre outros desagravos (ABESO, 2018); distúrbios musculoesqueléticos, em função da pressão adicional (excesso de peso) sobre as articulações, desencadeando dores nas costas, joelhos e quadris; contribui com o desenvolvimento de osteoartrite; e ainda, constitui um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2, uma condição crônica que afeta a capacidade do corpo de regular os níveis de açúcar no sangue (NEDUNCHEZHIYAN et al., 2022; PICHÉ; TCHERNOF; DESPRÉS, 2020).

Mundialmente, a obesidade e o diabetes mellitus tipo 2 estão em ascensão, e tem origem nos fatores genéticos, no estilo de vida, em dieta desregrada mediante ingestão de alimentos não saudáveis. A obesidade ocorre devido ao acúmulo excessivo de gordura e demais substâncias alimentícias no corpo, que prejudicam o equilíbrio metabólico, levando à resistência à insulina, disfunção metabólica e gera diversas inflamações. A cascata inflamatória, prejudica as células β-pancreáticas e eleva os níveis de glicose, gerando problemas de saúde que leva o indivíduo a receber tratamento para controle de índices glicêmico, e ainda, do diabetes mellitus tipo 2, caso já esteja diagnosticado. Portanto, o sobrepeso ou a obesidade, associados ao diabetes têm efeitos mútuos devido a existência de complexas conexões (RUZE et al., 2023; DLUDLA et al.,2023).

Neste cenário, é importante destacar que doenças hepáticas como a esteatose hepática (acúmulo de gordura no fígado), são de ocorrência frequente em pessoas

obesas e evoluem para quadros mais graves, como a NASH (esteato-hepatite não alcoólica) (SILVA et al., 2021). Além disso, distúrbios metabólicos, desequilíbrios hormonais e metabólicos, como resistência à insulina, dislipidemia e síndrome metabólica, aumentam diversos riscos de complicações à saúde, podendo afetar a fertilidade em homens e mulheres e em casos mais drásticos, causar câncer, incluindo câncer de mama, cólon, rim e pâncreas (VIEIRA; MEDEIROS, 2019).

A obesidade na sua forma mais grave, impacta financeiramente no sistema de saúde dos setores público e privado, devido a um maior número de consultas médicas, hospitalizações e custos associados aos tratamentos (SEIXAS, 2019). Nesta perspectiva, a condição crônica do sobrepeso afeta paralelamente, a saúde mental do indivíduo que passa a ter baixa autoestima devido a preocupações com a imagem corporal e estigma social e, em alguns casos adquire graves problemas de ansiedade e depressão. Como consequência, amplia-se a probabilidade de refluxo gastroesofágico, característico de doença do refluxo gastroesofágico associados aos distúrbios psicológicos (SARWER; POLONSKY, 2016).

Desta forma, é importante reconhecer que a obesidade é uma condição complexa com múltiplos fatores e a prevenção é fundamental, já que se torna mais fácil evitar o excesso de peso que vivenciar as gravidades subsequentes, as quais envolvem tratamentos com uso de fármacos e, em alguns casos, intervenções médicas ou cirúrgicas e aconselhamento psicológico (WANDERLEY; FERREIRA, 2010).

3.2 Tratamentos de Emagrecimento via uso de Fármacos

Atualmente, existe uma variedade de fármacos aprovados pela ANVISA como adjuvantes no tratamento da obesidade, dentre os quais encontram-se a liraglutida e a semaglutida. Em síntese, são medicamentos análogos ao receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1RAs) que foram comercializados inicialmente para o controle glicêmico associado ao diabetes mellitus tipo 2, porém, em virtude do seu mecanismo de ação, notificou-se que estes fármacos apresentaram efeitos significativos na perda de peso (ARD et al., 2021).

Historicamente, a literatura apresenta diversos estudos que descrevem o efeito benéfico dos medicamentos liraglutida e semaglutida para controle de índices

glicêmico, e ainda, do diabetes mellitus tipo 2 (DOU, 2022; KNUDSEN; LAU, 2019). No entanto, com relação aos seus usos para emagrecimento, a abordagem para o tratamento da obesidade deve ser altamente individualizada e considera-se que a terapia medicamentosa pode ser uma alternativa para pacientes que não conseguiram atingir a perda de peso adequada após seis meses. Mesmo assim, estratégias multidisciplinares são estabelecidas objetivando-se o emagrecimento de forma menos invasiva (SINGH; KRAUTHAMER; BJALME-EVANS, 2022).

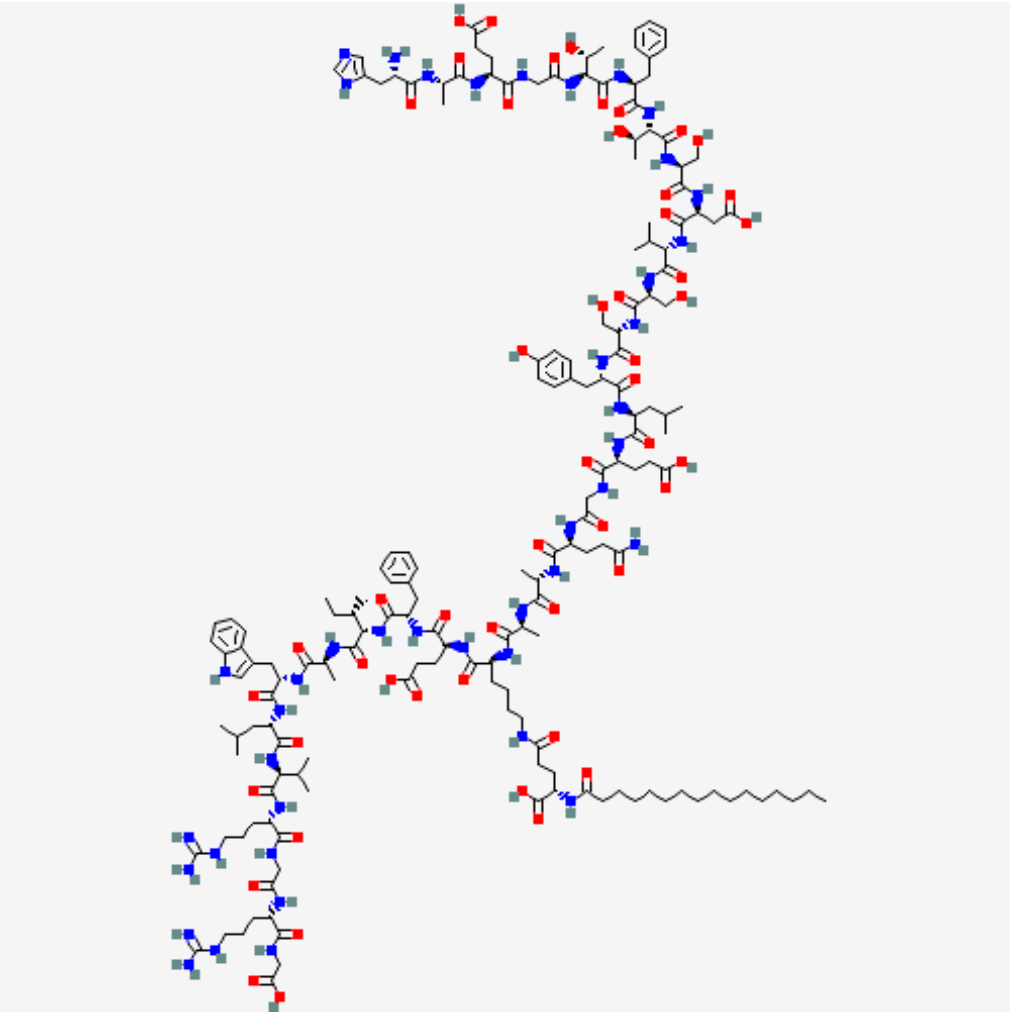
3.2.1 Fármacos Liraglutida e Semaglutida

O desenvolvimento do fármaco liraglutida está baseado na obtenção de um análogo ao receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) humano que pudesse se ligar de forma reversível à albumina, com a finalidade de proteger o peptídeo contra a filtração renal e a degradação pela dipeptidil peptidase-4 (DPP-IV). O GLP-1 é um hormônio peptídico que tem meia-vida curta e age no intestino delgado estimulando a liberação de insulina com inibição da liberação do glucagon, portanto, retarda o esvaziamento do estômago e protege as células β-pancreáticas (KNUDSEN; LAU, 2019).

A liraglutida é considerada uma versão modificada do próprio GLP-1 humano, possuindo 97% de homologia com o receptor. Esta característica permite a ligação e ativação do fármaco nos sítios de ação do hormônio no organismo para produzir os efeitos desejados (MEHTA; MARSO; NEELAND, 2017).

Após modificações estruturais em suas moléculas, ambos liraglutida e semaglutida (Figuras 2 e 3, respectivamente) receberam a aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para serem prescritos como adjuvantes no tratamento da obesidade (ANVISA, 2016; DOU, 2022; KNUDSEN; LAU, 2019).

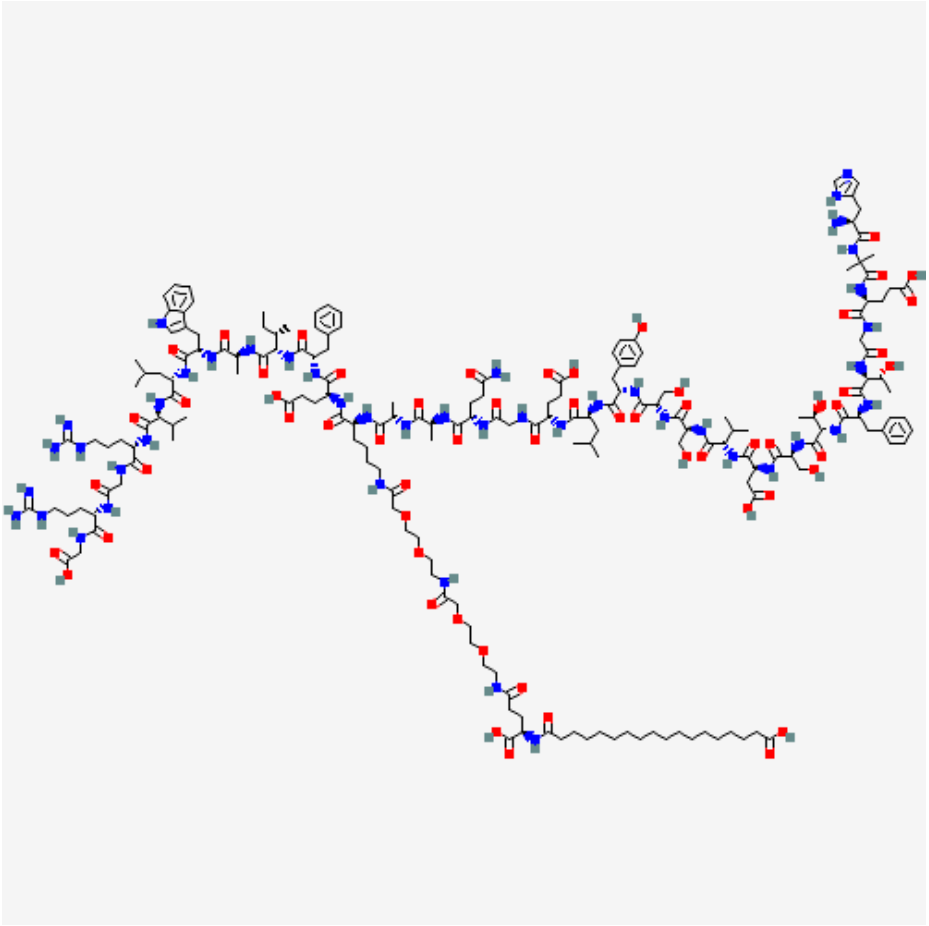
Figura 2. Estrutura química da liraglutida.



Fonte: PubChem (2007).

https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16134956.

Figura 3. Estrutura química da semaglutida.



Fonte: PubChem (2012). https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/56843331.

O medicamento à base de liraglutida é comercializado sob os nomes Saxenda® e Victoza®. Inicialmente, Victoza foi aprovada pelo FDA em 2010 como terapia adjuvante à dieta e exercício para o tratamento do diabetes tipo 2 (MEHTA; MARSO; NEELAND, 2017).

No Brasil, a Saxenda recebeu o registro da Agência de Vigilância Sanitária em fevereiro de 2016, após uma análise criteriosa dos estudos realizados (ANVISA, 2016). Nas indicações terapêuticas aprovadas, este medicamento possui um perfil de qualidade, eficácia e segurança favorável, resultando em uma relação positiva entre os benefícios e os riscos associados ao seu uso, no qual se inclui tratamento para emagrecimento (ARD et al., 2021).

Embora as marcas Saxenda® e Victoza® contenham a mesma substância (liraglutida), a dose dispensada é diferenciada por fabricante. O medicamento Victoza® por exemplo, é utilizado para controle do diabetes mellitus tipo 2 e possui um sistema de aplicação que pode dispensar doses que variam entre 0,6 mg e 1,8 mg (JACOBSEN et al., 2015).

Com relação ao medicamento Saxenda® as dosagens são mais elevadas (2,4 mg e 3,0 mg) e além do uso no tratamento do diabetes, também é indicado para perda de peso (MEHTA; MARSO; NEELAND, 2017). No entanto, estudos randomizados mostraram que o tratamento recomendado se inicia com a dose mais baixa (0,6 mg) e sob a orientação do médico, evolui gradualmente em intervalos específicos, até atingir a dose alvo 3,0 mg (LUNDGREN et al. 2021).

O fármaco semaglutida nas marcas Ozempic® e Wegovy® é comercializado de forma injetável (GHUSN, et al., 2022). O medicamento Wegovy® contém este princípio ativo nas doses 0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg, 1,7 mg e 2,4 mg (SINGH; KRAUTHAMER; BJALME-EVANS, 2022; GHUSN, et al., 2022). Na marca Ozempic® é encontrado na dose 1,0 mg (ou menos) com indicação principal para adultos diabéticos e ainda, pode ser prescrito como adjuvante à dieta para perda de peso, em um programa que inclua também, a prática de exercícios físicos (RUBINO et al., 2021). O tratamento com Ozempic® começa com uma dose inicial de 0,25 mg e após quatro semanas se aumenta para 0,5 mg, podendo ainda, ser elevada para 1,0 mg (GHUSN, et al., 2022).

O fármaco semaglutida resulta de estudos clínicos realizados para o desenvolvimento da liraglutida. Considerando a inconveniência e desconforto das injeções frequentes na administração destes fármacos, intensificou-se a busca por análogos estruturais eficazes que fossem administrados com menos frequência, preferencialmente uma vez por semana. Comparada a outras terapias injetáveis da mesma categoria, a semaglutida apresenta superioridade em seus resultados terapêuticos. Desta forma, medicamentos com indicação de administração semanal foram desenvolvidos, com significante melhoria a adesão ao tratamento (KNUDSEN; LAU, 2019).

Especificamente, as modificações estruturais realizadas para a semaglutida melhoraram sua ligação à albumina sérica e assim, houve retardamento da degradação plasmática. Essas alterações estruturais garantiram ao novo produto derivativo (semaglutida/modificada) uma meia-vida de eliminação mais longa, com ampliação da sua bioatividade no organismo, por um período mais extenso, que permite a administração menos frequente em comparação com outras formulações de GLP-1RAs (WRIGHT Jr.; ARODA, 2020).

Uma formulação oral da semaglutida na dose 2,4 mg foi aprovada nos Estados Unidos em setembro de 2019, pela Food and Drug Administration (FDA). As pesquisas indicaram que os efeitos adversos são geralmente, leves e transitórios. Para esta formulação oral a ingestão em jejum é aconselhada, uma vez que alimentos ou excesso de líquidos podem interferir na absorção do medicamento e para minimizar possíveis efeitos gastrointestinais, também, se recomenda o aumento gradual das doses, (BRUNTON; MOSENZON; WRIGHT Jr., 2020). O perfil de segurança da semaglutida na dose 2,4 mg apresenta semelhança aos outros medicamentos da mesma classe, como a liraglutida (SMITS; VAN RAALTE, 2021).

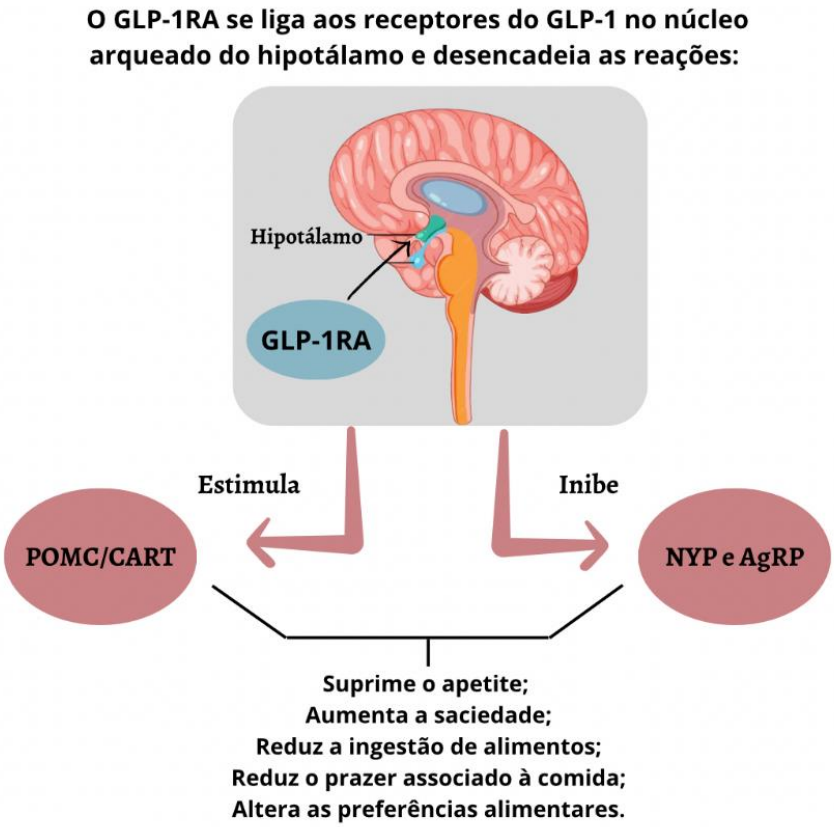
No Brasil, em janeiro de 2023, através da Resolução Nº 4.310 de 29 de dezembro de 2022, foi publicado no Diário Oficial de União, que o medicamento Wegovy® (semaglutida), recebeu o registro sanitário da ANVISA (DOU, 2022).

3.2.2 Mecanismo de Ação dos Análogos ao Receptor do GLP-1

O mecanismo de ação dos fármacos que pertencem a classe dos análogos do receptor do GLP-1, abrange uma desaceleração do esvaziamento gástrico e atua no sistema nervoso central ampliando a sensação de saciedade após as refeições, resultando em uma redução do peso corporal através do déficit calórico. Além disso, contribui para diminuir o apetite e reduz a preferência por alimentos ricos em gordura. Os receptores do GLP-1 também influenciam os níveis de lipídios no sangue, contribuindo para a redução da pressão arterial sistólica e diminuem processos inflamatórios (WRIGHT Jr.; ARODA, 2020).

O GLP-1 atua diretamente no hipotálamo e exerce influência sobre os neurônios desempenhando regulação no apetite e saciedade. Desta forma, a atuação no sistema nervoso central consiste em estimular os neurônios POMC/CART (pró-opiomelanocortina e peptídeo relacionado à cocaína e anfetamina) responsáveis por produzir substâncias que suprimem o apetite, promovendo a saciedade, e inibe indiretamente o neuropeptídeo Y (NPY) e o peptídeo relacionado à agouti (AgRP), substâncias que estimulam o apetite e aumentam a fome (Figura 4). Portanto, a ação contribui para a redução na ingestão de alimentos e o aumento da sensação de saciedade, o que pode ser benéfico no controle do peso e da alimentação. Então, quando os GLP-1RAs são administrados agem nos receptores e desencadeiam a ação (regulação no apetite e saciedade) (ARD et al., 2021).

Figura 4. Atividade do GLP-1RA no Sistema Nervoso Central.



Fonte: adaptado de ARD et al. (2021).

3.2.3 Uso Abusivo de Liraglutida e Semaglutida e Riscos Toxicológicos

Os GLP-1RAs não são recomendados para mulheres grávidas, indivíduos com histórico de carcinoma medular de tireoide, neoplasias endócrinas, pancreatite (aguda ou crônica) e diabetes tipo 1. A eficácia dos medicamentos não parece ser afetada por fatores como idade, gênero, raça, índice de massa corporal basal, duração do diabetes e função renal comprometida (BRUNTON; MOSENZON; WRIGHT Jr., 2020).

Ensaios clínicos randomizados mostraram que o mecanismo de ação dos análogos pode resultar em algumas reações adversas, como náusea, vômito, diarreia, constipação, dispepsia, gastrite, doença do refluxo gastroesofágico, insônia, colelitíase, cefaleia, possível aumento no risco de pancreatite aguda e, quando associada a sulfonilureias ou insulinas, causam hipoglicemia (BONAMICHI et al., 2018; SMITS; VAN RAALTE, 2021).

Apesar da eficácia na perda de peso, os medicamentos GLP-1RAs apresentam riscos, que precisam ser amplamente monitorados. De forma abrangente, estes medicamentos são apropriados para pacientes com obesidade categorizada como grau I ou grau II, bem como para aqueles que possuem alguma outra condição de saúde séria associada ao excesso de peso crônico, que não tenham alcançado êxito nas abordagens de tratamento não-medicamentosas. Contudo, observa-se que, na atualidade, muitos indivíduos utilizam esses medicamentos de forma abusiva, sem a devida necessidade de prescrição (WEBER et al., 2023).

3.3 Atuação do Farmacêutico Frente aos Tratamentos de Emagrecimento

A Resolução nº 585/2013, emitida pelo Conselho Federal de Farmácia (CFF), determina as atividades do farmacêutico e define suas responsabilidades na prestação de serviços como assistência farmacêutica, incluindo a responsabilidade de orientar o paciente sobre o uso adequado dos fármacos. Além de estabelecer diretrizes claras para a prática profissional em diversas áreas (BRASIL, 2013).

O farmacêutico desempenha um papel crucial na orientação e no aconselhamento sobre medicamentos, assegurando as condições necessárias à promoção do uso racional, e deve também, prover as condições necessárias para o

cumprimento desta resolução, assim como das demais normas sanitárias federais, estaduais e municipais vigentes e aplicáveis às farmácias e drogarias (BRASIL, 2014).

Em linhas gerais, o farmacêutico trabalha em estreita colaboração com outros profissionais de saúde, como médicos, nutricionistas e psicólogos, para fornecer um cuidado abrangente e integrado ao paciente, pois atuando com a equipe multiprofissional confere o aumento da qualidade e segurança acerca do atendimento prestado ao paciente (MIRANDA et al., 2012).

No que se refere a obesidade, por ser uma condição médica complexa requer abordagem personalizada. Portanto, a escolha dos medicamentos deve ser feita por um profissional autorizado, após avaliação clínica com subsequente supervisão do farmacêutico (RADAELLI; PEDROSO; MEDEIROS, 2016). Neste sentido, Rodrigues et al. (2018) destacam que atuação do farmacêutico voltada a pacientes obesos, além de avaliar o tratamento e orientar o paciente, consiste em promover e introduzir hábitos de vida saudáveis no cotidiano do paciente. Além disso, a dispensação requer que o farmacêutico informe, oriente e eduque sobre o uso dos medicamentos (ARAÚJO et al., 2017).

Uma pesquisa efetuada pela Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica em conjunto com a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, revelou que 18% das pessoas que afirmaram tentar perder peso de forma independente, também associaram a ingestão de substâncias sem acompanhamento médico. Este dado remete à importância da conscientização sobre os riscos da automedicação, principalmente quando se trata de tratamentos para obesidade crônica, o acompanhamento profissional é fundamental para garantir a segurança e eficácia no tratamento (ABESO, 2022).

Considerando que no tratamento do diabetes mellitus a hemoglobina glicada (HbA1c) é o principal indicador usado para avaliar o controle da doença, uma vez que reflete o metabolismo da glicose tanto em condições de jejum quanto no período pós-prandial (PEREIRA et al., 2018), cabe ao farmacêutico acompanhar a evolução dos níveis de HbA1c nos pacientes, caracterizando o acompanhamento farmacoterapêutico seguro.

Destacando um exemplo exitoso, a metanálise conduzida por Nogueira et al. (2020) apontou que as intervenções realizadas por meio do acompanhamento farmacêutico impactaram positivamente na redução dos níveis de hemoglobina glicada, glicemia de jejum, triglicerídeos, bem como na diminuição da pressão arterial sistólica e no aumento dos níveis de HDL (High Density Lipoprotein). Por outro lado, o estudo apresentado por Pereira et al. (2018) revelou que pacientes diabéticos que obtiveram resultados clínicos favoráveis não mostraram grandes discrepâncias entre o grupo de controle acompanhado pelo serviço de atenção farmacêutica, enquanto o grupo de intervenção conseguiu manter seus parâmetros clínicos dentro das metas propostas. Apesar dos resultados, os autores indicaram uma redução na resistência e complicações, bem como na diminuição dos riscos e das reações adversas.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A obesidade crônica é considerada um sério problema de saúde e representa uma condição de difícil controle. Indivíduos com maior quantidade de tecido adiposo possuem risco mais elevado de desenvolver distúrbios psicológicos e doenças como diabetes mellitus, hipertensão, dislipidemias e cardiopatias.

Indivíduos obesos frequentemente recorrem a tratamentos medicamentosos com inibidores de apetite, que a longo prazo desencadeiam efeitos adversos, dentre os quais têm destaque os antidiabéticos liraglutida e semaglutida.

Os potenciais riscos à saúde associados ao uso abusivo de semaglutida e liraglutida para fins de emagrecimento, pode resultar em reações adversas como cefaleia, gastrite, refluxo gastroesofágico, náusea, vômito, diarreia, dentre outros.

Com relação a assistência profissional, faz parte das responsabilidades do farmacêutico orientar os pacientes no uso adequado de medicamentos, bem como sugerir ou acompanhar o programa de tratamento, trazendo mais segurança e esclarecimento para indivíduos com problemas de saúde em função do sobrepeso ou nos casos de obesidade crônica.

REFERÊNCIAS

ABESO, Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica. 85% das Pessoas dom Obesidade dá Sentiram Preconceito pelo Excesso de Peso. 2022. Disponível em: https://abeso.org.br/85-das-pessoas-com-obesidade-ja-sentiram-preconceito-pelo-excesso-de-peso/.

ABESO, Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Mapa da Obesidade. 2019. Disponível em: https://abeso.org.br/obesidade-e-sindromemetabolica/mapa-da-obesidade/.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilânia Sanitária. Liraglutida É Aprovada Como Tratamento Auxiliar para o Controle do Peso em Adultos. 2016. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2016/liraglutida-e-aprovada-como-tratamento-auxiliar-para-o-controle-do-peso-em-adultos

ARAÚJO, P. S.; COSTA, E. A.; JUNIOR, A. A. G.; ACURCIO, F. DE A.; GUIBU, I. A.; ÁLVARES, J.; COSTA, K. S.; KARNIKOWSKI, M. G. DE O.; SOEIRO, O. M.; LEITE, S. N. Pharmaceutical care in Brazil's primary health care. **Revista de Saude Publica**, v. 51, n. suppl 2, p. 6s, 2017.

ARD, J.; FITCH, A.; FRUH, S.; HERMAN, L. Weight loss and maintenance related to the mechanism of action of glucagon-like peptide 1 receptor agonists. **Advances in Therapy**, v. 38, n. 6, p. 2821-2839, 2021.

BONAMICHI, B. D. S.; PARENTE, E. B.; DOS SANTOS, R. B.; BELTZHOOVER, R.; LEE, J.; SALLES, J. E. N. The challenge of obesity treatment: a review of approved drugs and new therapeutic targets. **Journal of Obesity & Eating Disorders**, v. 4, n. 1, p. 1-10, 2018.

BRASIL. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Lei Nº 13.021, de 8 de agosto de 2014. Capítulo I Disposições Preliminares. Brasília-DF, 2014. Disponível em: http://www.cff.org.br/pagina.php.

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. Resolução Nº 585 de 29 de agosto de 2013: Regulamenta as Atribuições Clínicas do Farmacêutico e dá outras Providências. Brasília-DF, 2013. Disponível em: https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.

BRASIL. Diário Oficial da União. Resolução Nº 4.310 de 29 de dezembro de 2022. Brasília-DF, ed. 1, seç. 1, p. 98, 2022. Disponível em: https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-re-n-4.310-de-29-de-dezembro-de-2022-455452640.

BRUNTON, S. A.; MOSENZON, O.; WRIGHT, E. E. Jr. Integrating oral semaglutide into clinical practice in primary care: for whom, when, and how? **Postgraduate Medicine**, v. 132, n. sup2, p. 48-60, 2020.

DLUDLA, P. V.; MABHIDA, S. E.; ZIQUBU, K.; NKAMBULE, B. B.; MAZIBUKO-MBEJE, S. E.; HANSER, S.; BASSON, A. K.; PHEIFFER, C.; KENGNE, A. P. Pancreatic β-cell dysfunction in type 2 diabetes: implications of inflammation and oxidative stress. **World Journal of Diabetes**, v. 14, n. 3, p. 130-146, 2023.

GHUSN, W.; ROSA, A. D. L.; SACOTO, D.; CIFUENTES, L.; CAMPOS, A.; FERIS, F.; HURTADO, M. D.; ACOSTA, A. Weight loss outcomes associated with semaglutide treatment for patients with overweight or obesity. **JAMA Network Open**, v. 5, n. 9, p. e2231982, 2022.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pessoas de 18 Anos ou mais de Idade com Excesso de Peso ou Obesidade, por Sexo e Grupo de Idade. 2019. Disponível em: https://sidra.ibge.gov.br/tabela/8168#resultado.

JACOBSEN, L. V.; FLINT, A.; OLSEN, A. K.; INGWERSEN, S. H. Liraglutide in type 2 diabetes mellitus: clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 55, n. 6, p. 657-672, 2015.

KNUDSEN, L. B.; LAU, J. The discovery and development of liraglutide and semaglutide. **Frontiers in Endocrinology**, v. 10, n. 155, p. 1-32, 2019.

KUSHNER, R. F. Weight loss strategies for treatment of obesity: Lifestyle management and pharmacotherapy. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 61, n. 2, p. 246-252, 2018.

LUNDGREN, J. R.; JANUS, C.; JENSEN, S. B. K.; JUHL. C. R.; OLSEN, L. M.; CHRISTENSEN, R. M.; SVANE, M. S.; BANDHOLM, T.; BOJSEN-MOLLER, K. N.; BLOND, M. B.; JENSEN, J-E. B.; STALLKNECHT, B. M.; HOLST, J. J.; MADSBAD, S.; TOREKOV, S. S. Healthy weight loss maintenance with exercise, liraglutide, or both combined. **The New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 18, p. 1719-1730, 2021.

MEHTA, A.; MARSO, S. P.; NEELAND, I. J. Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence. **Obesity Science & Practice**, v. 3, n. 1, p. 3-14, 2017.

MIRANDA, T. M. M.; PETRICCIONE, S.; FERRACINI, F. T.; FILHO, W. M. B. Interventions performed by the clinical pharmacist in the emergency department. **Einstein (Sao Paulo, Brazil)**, v. 10, n. 1, p. 74-78, 2012.

NEDUNCHEZHIYAN, U.; VARUGHESE, I.; SUN, A. R.; WU, X.; CRAWFORD, R.; PRASADAM, I. Obesity, inflammation, and immune system in osteoarthritis. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 907750, 2022.

NOGUEIRA, M.; OTUYAMA, L. J.; ROCHA, P. A.; PINTO, V. B. Intervenções baseadas em cuidados farmacêuticos em diabetes mellitus tipo 2: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. **Einstein (São Paulo)**, v. 18, p. 1-14, 2020.

PEREIRA, L. B.; GUIDONI, C. M.; BORGES, A. P. de E. S.; PEREIRA, L. R. L. Avaliação da efetividade do acompanhamento farmacoterapêutico no controle do diabetes mellitus tipo 2 em longo prazo. **Clinical and Biomedical Research**, v. 38, n. 3, p. 237-244, 2018.

PICHÉ, M.-E.; TCHERNOF, A.; DESPRÉS, J.-P. Obesity phenotypes, diabetes, and cardiovascular diseases. **Circulation Research**, v. 126, n. 11, p. 147-1500, 2020.

POWELL-WILEY, T. M.; POIRIER, P.; BURKE, L. E.; DESPRÉS, J-P.; GORDON-LARSEN, P.; LAVIE, C.J.; LEAR, S. A.; NDUMELE, C. E.; NEELAND, I. J.; SANDERS, P.; ST-ONGE, M-P. Obesity and cardiovascular disease: A scientific statement from the American heart association. **Circulation**, v. 143, n. 21, 2021.

PUBCHEM. Liraglutide. **National Library of Medicine**. Disponível em: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16134956.

PUBCHEM. Semaglutide **National Library of Medicine**. Disponível em: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/56843331.

RADAELLI, M.; PEDROSO, R. C.; MEDEIROS, L. F. Farmacoterapia da obesidade: Benefícios e Riscos. **Saúde e Desenvolvimento Humano**, v. 4, n. 1, p. 101-115, 2016.

RUBINO, D.; ABRAHAMSSON, N.; DAVIES, M.; HESSE, D.; GREENWAY, F. L.; JENSEN, C.; LINGVAY, I.; MOSENZON, O.; ROSENSTOCK, J.; RUBIO, M. A.; RUDOFSKY, G.; TADAYON, S.; WADDEN, T. A.; DICKER, D. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: The STEP 4 randomized clinical trial. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, v. 325, n. 14, p. 1414-1425, 2021.

RUZE, R.; LIU, T.; ZOU, X.; SONG, J.; CHEN, Y.; XU, R.; YIN, X.; XU, Q. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. **Frontiers in Endocrinology**, v. 14, p. 1161521, 2023.

SARWER, D. B.; POLONSKY, H. M. The psychosocial burden of obesity. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 45, n. 3, p. 677-688, 2016.

SEIXAS, C. M. Dimensões clínicas do ato na obesidade: compulsão por comer e sintoma na perspectiva psicanalítica. **Psicologia em Estudo**, v. 24, p. e40350, 2019.

SILVA, M. B. DE B. E.; TUSTUMI, F.; DANTAS, A. C. B.; MIRANDA, B. C. J.; PAJECKI, D.; DE-CLEVA, R.; SANTO, M. A.; NAHAS, S. C. Obesidade e esteatose grave: a importância da avaliação bioquímica e escores. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 34, n. 4, p. e1626, 2021.

SMITS, M. M.; VAN RAALTE, D. H. Safety of Semaglutide. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, p. 786732, 2021.

SINGH, G.; KRAUTHAMER, M.; BJALME-EVANS, M. Wegovy (semaglutide): A new weight loss drug for chronic weight management. **Journal of Investigative Medicine: the Official Publication of the American Federation for Clinical Research**, v. 70, n. 1, p. 5-13, 2022.

VIEIRA, A. R.R.; MEDEIROS, P. R. M. S. A utilização de fitoterápicos no tratamento da obesidade. **Revista Científica da Escola Estadual Saúde Pública de Goiás "Cândido Santiago"**, v. 5, n. 1, p. 44-57, 2019.

WANDERLEY, E. N.; FERREIRA, V. A. Obesidade: uma perspectiva plural. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, n. 1, p. 185-194, 2010.

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

WHO, World Health Organization**. Obesity and Overweight**. 2021. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight.

WRIGHT, E. E., Jr; ARODA, V. R. Clinical review of the efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes considered for injectable GLP-1 receptor agonist therapy or currently on insulin therapy. **Postgraduate Medicine**, v. 132, n. Sup.2, p. 26-36, 2020.