

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS - UFAM  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA - ICET  
CURSO DE FARMÁCIA**

**PAULA KAREN DA SILVA RAMOS**

**O EMPREGO DE FÁRMACOS ANÁLOGOS AO GLP-1 PARA O TRATAMENTO  
DA OBESIDADE E SOBREPESO**

**ITACOATIARA – AM**

**2024**

**PAULA KAREN DA SILVA RAMOS**

**O EMPREGO DE FÁRMACOS ANÁLOGOS AO GLP-1 PARA O TRATAMENTO  
DA OBESIDADE E SOBREPESO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Amazonas (UFAM), como requisito para obtenção do título de bacharel.

Orientador: Prof. Dr. Aluizio Gonçalves Brasil Júnior

**ITACOATIARA – AM**

**2024**

## Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

R175e Ramos, Paula Karen da Silva  
O emprego de fármacos análogos ao GLP-1 para o tratamento da  
obesidade e sobrepeso / Paula Karen da Silva Ramos . 2024  
38 f.: il. color; 31 cm.

Orientador: Aluizio Gonçalves Brasil Júnior  
TCC de Graduação (Farmácia) - Universidade Federal do  
Amazonas.

1. Análogos do GLP-1. 2. Tratamento. 3. Sobrepeso. 4.  
Obesidade. 5. Medicamento. I. Brasil Júnior, Aluizio Gonçalves. II.  
Universidade Federal do Amazonas III. Título

**PAULA KAREN DA SILVA RAMOS**

**O EMPREGO DE FÁRMACOS ANÁLOGOS AO GLP-1 PARA O TRATAMENTO  
DA OBESIDADE E SOBREPESO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao  
Curso de Farmácia da Universidade Federal do  
Amazonas (UFAM) como requisito parcial para  
obtenção do grau de bacharel.

Este trabalho foi defendido e aprovado pela banca em 01.08.2024.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof.<sup>o</sup> Dr.<sup>o</sup> Aluizio Gonçalves Brasil Junior - UFAM  
Orientador

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Cristiane Vizioli Castro Ghizoni- UFAM  
Avaliadora

---

Prof.<sup>a</sup> Keiciane Carvalho de Andrade - UFAM  
Avaliadora

*Dedico este trabalho à memória de meus avós, Fátima Castro e Raimundo Teixeira, cuja presença em minha vida foi uma fonte constante de inspiração e força. O amor e apoio incondicional deixaram uma marca permanente em meu coração e mente, a lembrança viverá para sempre em minhas conquistas e em todos os passos que dou.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, por me sustentar nos momentos em que achei que não iria conseguir chegar onde estou hoje.

Meus mais sinceros agradecimentos aos principais envolvidos nessa caminhada, que se iniciou em 2019, à minha amada irmã Poliana que sempre esteve ao meu lado tirando minhas dúvidas, orientando-me, encorajando a não desistir e materializando minhas ideias, seu apoio emocional foi fundamental para que eu chegasse até aqui.

Ao meu cunhado Madson, que muitas vezes, mesmo contra sua vontade, mergulhava fundo na prática dos meus trabalhos, sua ajuda foi inestimável.

Ao meu namorado Vitor, que esteve comigo ao longo desses cinco anos, sempre presente nas madrugadas de estudo, incentivando-me e ressaltando que tudo daria certo e que eu sou capaz. Sua presença constante e motivação foram essenciais para minha trajetória.

Agradeço também aos meus tios, Ray-Frank e Zulena, que me ofereceram suporte financeiro no momento em que mais precisei.

A minha amiga Josana, que está na minha vida desde 2010, sempre trazendo palavras de carinho e boas fofocas para nos distrair. Sua amizade tem sido uma fonte constante de alegria e apoio.

Por fim, agradeço a todos os colegas e professores da Universidade, cujas contribuições diretas e indiretas foram essenciais para a realização deste trabalho. Em especial, gostaria de expressar minha profunda gratidão ao meu orientador Prof. Aluizio Gonçalves, por sua paciência e orientação contínua ao longo deste processo.

*“A felicidade não é a ausência de conflitos mas a capacidade de lidar com eles, uma pessoa não tem o melhor de tudo, ela torna tudo melhor”.*

Autor desconhecido.

## RESUMO

A obesidade é uma doença crônica complexa definida por depósitos excessivos de gordura que podem prejudicar a saúde, podendo favorecer o aparecimento de outras doenças como diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares, entre outras. Sendo assim, a análise central deste estudo visa compreender a eficácia dos fármacos semaglutida, liraglutida, dulaglutida, em indivíduos com índice de Massa Corporal (IMC) elevados e seus meios de atuação voltados a redução de peso. O desenvolvimento deste estudo ocorreu a partir de uma revisão integrativa, por meio de levantamento em bases de dados e revistas científicas específicas da área de saúde. Empregou-se análise bibliográfica através dos critérios de elegibilidade nas bases SciELO, PUBMED, MEDLINE, Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações – BDTD, PAHO - Acervo da Biblioteca da Organização Pan-Americana da Saúde, publicados nos últimos 10 anos, intervalo de 2014 a 2024. Deste modo, este estudo compila pesquisas de observacionais e experimentais sobre a variabilidade dos fármacos, semaglutida, liraglutida, dulaglutida, quando endereçados ao tratamento de obesidade, levando em consideração e índices de eficácia e segurança, destacando concomitantemente o impacto na saúde pública em decorrência do uso off label sem orientação/prescrição médica e os riscos atrelados à automedicação. Os resultados evidenciam que os agonistas do GLP-1, como semaglutida, liraglutida e dulaglutida, são eficazes no tratamento da obesidade e sobrepeso, promovendo perda de peso e melhorias nos parâmetros bioquímicos. A semaglutida se destaca por sua aplicação semanal e maior custo-benefício, enquanto a liraglutida, com aplicação diária, e a dulaglutida, que necessita de combinações com outros medicamentos, apresentam desafios adicionais. A pesquisa ressalta a importância desses tratamentos para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

**Palavras-chave:** análogos do GLP-1; Tratamento; Sobrepeso; Obesidade; Medicamentos.

## ABSTRACT

Obesity is a complex chronic disease defined by excessive fat deposits that can impair health and may promote the onset of other diseases such as type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases, among others. Therefore, the central analysis of this study aims to understand the efficacy of the drugs Semaglutide, Liraglutide, and Dulaglutide in individuals with high Body Mass Index (BMI) and their mechanisms of action in weight loss. This study was developed through an integrative review of databases and scientific journals specific to the health field, based on a bibliographic analysis and data synthesis conducted using eligibility criteria in databases such as SciELO, PUBMED, MEDLINE, the Brazilian Digital Library of Theses and Dissertations (BDTD), and the PAHO - Pan American Health Organization Library Collection, published in the last 10 years, from 2014 to 2024. Therefore, this study compiles original and experimental research on the variability of these drugs in treating obesity, considering mortality rates and efficacy indices, as well as their epidemiology. It also highlights the impact on public health due to off label use without medical guidance and the risks associated with self-medication. The results show that GLP-1 agonists, such as semaglutide, liraglutide, and dulaglutide, are effective in treating obesity and overweight, promoting weight loss and improvements in biochemical parameters. Semaglutide stands out for its weekly application and better cost-effectiveness, while liraglutide, with daily administration, and dulaglutide, which requires combinations with other medications, present additional challenges. The research highlights the importance of these treatments in improving patients' quality of life.

**Keywords:** GLP-1 analogues; Treatment; Overweight; Obesity; Medicines.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> - Classificação Internacional de baixo peso, sobrepeso e obesidade em adultos pelo IMC .....	16
<b>Figura 2</b> - Mecanismo de ação dos análogos do GLP-1.....	19
<b>Figura 3</b> - Medicamento Ozempic®.....	21
<b>Figura 4</b> – Medicamento Wegovy® .....	21
<b>Figura 5</b> - Medicamento Victoza® .....	24
<b>Figura 6</b> - Medicamento Saxenda® .....	24
<b>Figura 7</b> - Medicamento Trulicity®.....	26

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Média de custo de tratamento no ano de 2022.....	32
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABESO	Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BDTD	Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações
CNT	Custo Necessário para Tratar
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
DPP-4	Dipeptidil Peptidase 4
EUA	Estados Unidos da América
GLP-1	Peptídeo 1 semelhante ao glucagon
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAHO	Organização Pan-Americana da Saúde
PUBMED	<i>National Library of Medicine</i>
Scielo	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>14</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	14
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>15</b>
3.1 CONCEITO DE OBESIDADE E EFEITOS METABÓLICOS.....	15
3.2 FÁRMACOS ANÁLOGOS AO PEPTÍDEO 1 SEMELHANTE AO GLUCAGON (GLP-1) NO GERENCIAMENTO DA OBESIDADE .....	17
<b>3.2.1 Semaglutida</b> .....	<b>19</b>
<b>3.2.2 Liraglutida</b> .....	<b>23</b>
<b>3.2.3 Dulaglutida</b> .....	<b>25</b>
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	<b>27</b>
4.1 TIPO DE PESQUISA .....	27
4.2 AMOSTRAGEM .....	27
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO .....	27
4.4 COLETA DE DADOS E ANÁLISE DE FONTES .....	28
4.5 ANÁLISE DE DADOS .....	28
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>29</b>
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>33</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>34</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença multifatorial complicada, apontada como uma das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT), na qual apresenta maiores índices na atualidade, sendo portanto, considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como “Epidemia” (OMS, 2000 apud Scomparin (ORG.), 2021).

Nesse contexto, a obesidade é avaliada como uma doença crônica complexa definida por depósitos excessivos de gordura que podem prejudicar a saúde, podendo favorecer o desenvolvimento de Diabetes Mellitus - Tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares, afetar a saúde óssea e reprodutiva, além de elevar o risco para alguns tipos de carcinomas. Influenciando também em aspectos vinculados à qualidade de vida, como o sono, locomoção, relações sociais e disposição para atividades físicas (OMS, 2023).

Indivíduos obesos ou com sobrepeso podem sofrer com ansiedade ou dificuldades de interações nas relações interpessoais, por vezes fomentadas pela elevada cobrança social, sobretudo, fruto da promoção de padrões de beleza amplamente divulgados nas redes sociais e em meios de comunicação. Tais padrões podem estar alicerçados no culto excessivo ao corpo magro ou com musculatura bem definida, o que tem impulsionado muitos indivíduos a buscar a utilização de métodos alternativos, os quais, por vezes com riscos atrelados e/ou sem nenhuma comprovação científica, visando a rápida perda de peso com finalidade de atender apenas ao perfil de estética corporal que a sociedade impõe como ideal (Philips & Kelly, 2021).

O enfrentamento à obesidade visa melhorar a saúde do indivíduo. Medidas como reeducação alimentar, atividade física e tratamentos medicamentosos prescritos por médicos, juntamente com atenção farmacêutica, podem melhorar a qualidade de vida das pessoas acometidas por essa patologia. Esses ganhos podem ser evidenciados em parâmetros tais como: controle glicêmico, redução de dislipidemias, otimização da qualidade do sono com eventual diminuição de sintomas vinculados aos indivíduos que apresentam apneia, aumento da aptidão/resistência física, dentre outros (Bell, 2024). Em geral, a rotina de quem busca a redução de peso corpóreo, envolve o planejamento/reeducação alimentar, prática de exercícios físicos e mudança de hábitos pessoais. Contudo, existem cenários, sobretudo, vinculados a desordens metabólicas ou por aspectos genéticos, onde o indivíduo com obesidade

ou sobrepeso não logra êxito no controle de massa corporal, mesmo adotando as condutas referidas.

Considerando a perspectiva supracitada, o tratamento farmacológico pode se apresentar como uma ferramenta assertiva no combate à obesidade, vez que a intervenção medicamentosa tende a auxiliar no alcance de melhores resultados, sobretudo quando associado a dieta balanceada e a atividade física, visando manter o resultado a longo prazo (Brasil, 2016).

Dentre os fármacos que atualmente são utilizados no tratamento da obesidade, visando perda de peso corpóreo, destaca-se os análogos ao peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1). Na classe dos análogos ao GLP-1, alguns possuem a indicação terapêutica registrada em bula para finalidade predita e outros são utilizados de modo *off label*, visto que esses fármacos possuem majoritariamente indicação para o tratamento da DM2 (Chao *et al.*, 2023).

Portanto, este estudo foi norteado pelo desenvolvimento de uma revisão integrativa que se destina a explorar o conhecimento científico atual e buscar compreender a eficácia e segurança de fármacos análogos ao GLP-1 como a semaglutida, liraglutida, dulaglutida, em indivíduos com índice de Massa Corporal (IMC) elevados, ou seja, IMC's entre 25,0–29,9 kg/m<sup>2</sup> e ≥30,0 kg/m<sup>2</sup> (Chao *et al.*, 2023).

A pesquisa buscou compreender os mecanismos de ação dos análogos ao GLP-1 na perda de peso e descrever os esquemas posológicos, influenciados pelo tempo de meia-vida, via de administração e reações adversas, especialmente as causadas pelo uso indiscriminado. Ainda, no contexto de cuidados aos pacientes, frisou-se a importância do efetivo acompanhamento da farmacoterapia e orientações oriundas dos profissionais prescritores e farmacêuticos, tendo por direcionamento a adoção de práticas que desestimulem à automedicação e o uso irracional destes medicamentos (Bonora *et al.*, 2021).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Realizar uma revisão integrativa visando explorar e compreender a eficácia e segurança dos fármacos, semaglutida, liraglutida e dulaglutida, na redução de apetite e índices de massa corporal elevados, bem como descrever esquemas posológicos

desses medicamentos incluindo tempo de meia-vida, via de administração e principais reações adversas associadas ao seu uso.

## 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Explorar o conhecimento científico atual;
- Compreender os mecanismos de ação dos análogos do GLP-1;
- Descrever os esquemas posológicos de medicamentos contendo semaglutida, liraglutida e dulaglutida, destinados a perda de peso;
- Reforçar a importância do acompanhamento farmacoterapêutico.

## 3 REVISÃO DE LITERATURA

### 3.1 CONCEITO DE OBESIDADE E EFEITOS METABÓLICOS

A palavra obesidade vem do termo em latim “*obesitas*”, que significa “gordura física, corpulência”. Do olhar clínico a obesidade significa um aumento de peso baseada na altura do indivíduo, refletindo qualitativa e quantitativamente na proporção de seu tecido adiposo. Dentro desta perspectiva, existem dois tipos de obesidade: a Ginoide e Andróide. A primeira é a gordura concentrada na região das coxas, ancas e nádegas, já na segunda a gordura está distribuída na região do abdômen (Scomparin (ORG.), 2021).

Para uma pessoa ser considerada em estado de obesidade e sobrepeso, a mesma deve calcular seu Índice de Massa Corporal (IMC), que nada mais é que o cálculo de divisão do seu peso pela altura em metros ao quadrado,  $IMC (kg / m^2)$ . Esta fórmula foi criada pelo belga Adolphe Quetelet em 1832, sendo primeiro a desenvolver tabelas de altura e peso para estudar suas relações e, um pioneiro na aplicação da análise matemática ao estudo do homem (Nappi, 2019). Sendo assim, segue abaixo a Figura 1, da qual serve como base de classificação para verificação do peso de um indivíduo.

**Figura 1** - Classificação Internacional de baixo peso, sobrepeso e obesidade em adultos pelo IMC

Classificação	IMC (kg / m <sup>2</sup> )	
	Pontos de corte principais	Pontos de corte adicionais
Abaixo do peso	<18,50	<18,50
Magreza severa	<16,00	<16,00
Magreza moderada	16,00 - 16,99	16,00 - 16,99
Magreza leve	17,00 - 18: 49h	17,00 - 18. 49
Intervalo normal	18,50 - 24,99	18,50 - 22,99
		23,00 - 24,99
Sobrepeso	≥ 25,00	≥ 25,00
Pré-obesidade	25,00 - 29,99	25,00 - 27,49
		27,50 - 29,99
Obesidade	≥30.00	≥30.00
Obesidade nível I	30,00 - 34,99	30,00 - 32,49
		32,50 - 34,99
Obesidade nível II	35,00 - 39,99	35,00 - 37,49
		37,50 - 39,99
Obesidade nível III	≥ 40,00	≥ 40,00

Fonte: OMS (2019).

Sendo assim, muito se investiga sobre os fatores que podem levar um indivíduo a ganhar peso de forma exacerbada. De uma perspectiva geral, a patogênese da obesidade envolve a regulação do uso de calorias, a redução do apetite e atividade física. No entanto, essa condição também é influenciada por interações complexas com a disponibilidade dos sistemas de saúde, o papel do status socioeconômico, fatores hereditários e ambientais subjacentes de convívio pessoal (Lin & Li, 2021).

A obesidade também pode ser considerada um aglomerado de distúrbios metabólicos e apresentar algumas das seguintes condições médicas: glicose plasmática em jejum elevada, circunferência abdominal e pressão arterial elevadas, além de triglicerídeos séricos altos e baixos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL). Portanto, esse desequilíbrio e/ou junção destes fatores podem provocar o acúmulo de gordura corporal, podendo ser um dos fatores característicos do acometimento dessa condição (Arslanian, 2022).

Outra hipótese sustentada é a de que a obesidade nada mais é que a combinação de fatores genéticos e de estilo de vida, como dieta e comportamentos sedentários. Sendo assim, a falta de prática de atividade física, devido à falta de tempo, rotina de trabalho, ingestão de alimentos gordurosos de alto teor calórico e

açúcar aumentam o leque circunstancial desse desequilíbrio no metabolismo (Kushner *et al.*, 2020).

Há também casos de que o excesso de peso pode também ser causado ou ao menos facilitado, por alterações hormonais podendo estar relacionadas a Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) e/ou ao hipotireoidismo, onde este resulta em menor gasto de energia de repouso, consumo de oxigênio e utilização de substratos. O que justifica sua relação com o IMC elevado, pois quando seus metabólitos, os hormônios chamados T3 (triiodotironina) e T4 (tiroxina), estão em níveis abaixo do valor estimado, há um declínio na atividade do metabolismo, além do uso de certos medicamentos, como antidepressivos, antipsicóticos, corticosteroides e anticoncepcionais que podem ter efeitos colaterais que incluem o ganho de peso e dificuldades em perdê-lo (Freire & Marquezine, 2009).

Considerando estes fatos, as abordagens não farmacológicas, ou seja, a modificação no estilo de vida e restrições calóricas, são consideradas as principais intervenções para o tratamento da síndrome. Além disso, a modificação da microbiota intestinal pelo uso de prebióticos, probióticos ou outras intervenções dietéticas podem contribuir na tentativa de amenizar os impactos ocasionados metabolicamente ao indivíduo (ARD *et al.*, 2021).

No entanto, para casos de obesidade grave, recursos como cirurgia bariátrica e terapias medicamentosas podem ser fundamentais. Dependendo do perfil do paciente, há a necessidade da prescrição de farmacoterapia, uma vez que a obesidade é uma doença multifatorial e complexa, sendo por vezes necessária uma terapia combinada para gerenciá-la. Contudo, como de praxe, em todo tratamento farmacoterapêutico poderá haver baixa adesão do paciente, riscos atrelados a reações adversas, possíveis interações medicamentosas e elevação do custo de tratamento de saúde (Aroda, *et al.*, 2019).

### 3.2 FÁRMACOS ANÁLOGOS AO PEPTÍDEO SEMELHANTE AO GLUCAGON 1 (GLP-1) NO GERENCIAMENTO DA OBESIDADE

O tratamento da obesidade é complexo e multidisciplinar, devendo ser realizado de maneira individualizada, sob supervisão médica e farmacêutica, de modo contínuo e efetivo. O tratamento farmacológico inicia-se na prevenção secundária, com intuito de impedir que a doença atinja um estágio mais grave e minimize possíveis complicações futuras. Nesse aspecto, existe uma gama de tratamentos

farmacológicos, dentre os quais estão inseridos os análogos do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1), sendo empregados com a finalidade de agir contra os fatores associados ao ganho de peso (ABESO, 2016).

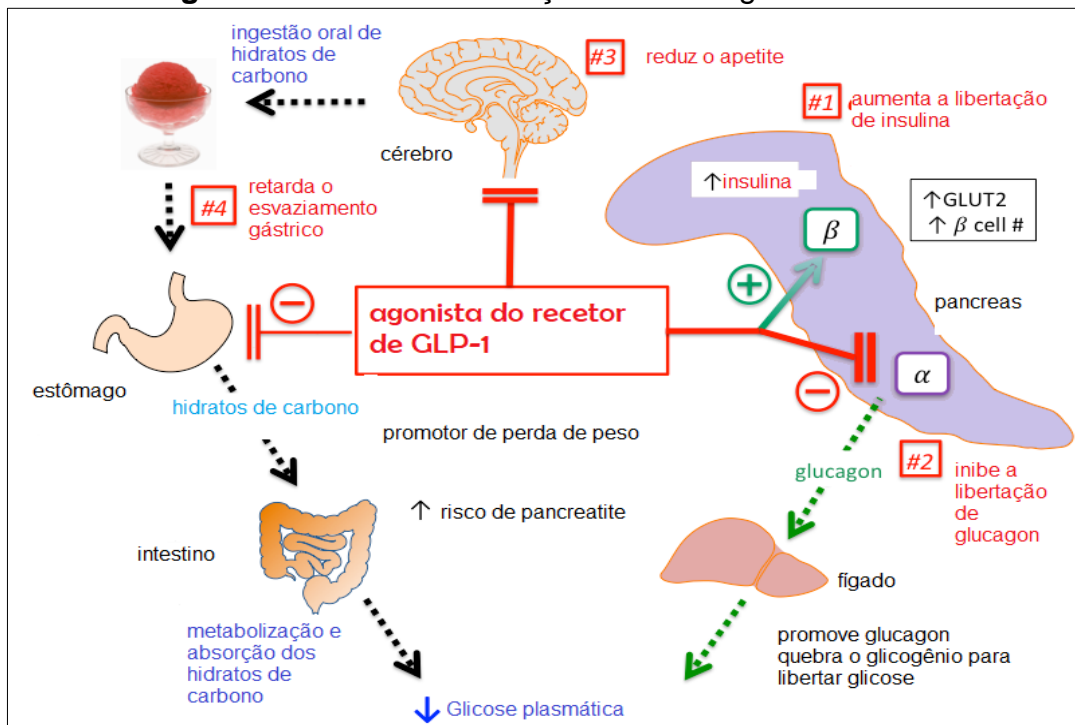
O peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) é um hormônio peptídico secretado principalmente por células endócrinas no intestino distal, células alfa no pâncreas e células no sistema nervoso central. É habitualmente classificado como uma incretina, um hormônio gastrointestinal liberado após a ingestão de nutrientes com a capacidade de aumentar a secreção de insulina de forma dependente da glicose (Blüher, 2019).

A liberação de GLP-1 resulta em uma desaceleração do esvaziamento gástrico em jejum e um aumento desse volume após as refeições. Isso ocorre porque o GLP-1 estimula a secreção de insulina pelas células  $\beta$  nas ilhotas de Langerhans, que são grupos de células endócrinas do pâncreas. Após a ingestão de alimentos, a insulina em maior quantidade ajuda a reduzir os níveis de glicose no sangue. Esse mecanismo pode contribuir para a perda de peso e prevenir o acúmulo de gordura corporal (Maselli & Camilleri, 2020).

A perda de peso induzida por análogos do GLP-1 pode ser atribuída a vários mecanismos de ação, incluindo redução no apetite, alterações nas vias de recompensa alimentar e melhoria no controle alimentar. Diante dessa descoberta, estudos clínicos evidenciaram que alguns fármacos, embora a priori, utilizados para o tratamento da DM2, como a semaglutida, liraglutida e dulaglutida, apresentaram resultados positivos no que tange o emagrecimento e redução dos valores séricos de alguns metabólitos alinhados a obesidade (Chao *et al.*, 2023).

Acontece que os agonistas do receptor de GLP-1 ligam-se aos receptores no hipotálamo, conforme demonstrado na Figura 2, reduzindo a ingestão calórica através do atraso do esvaziamento gástrico, o que impede que a glicose entre rapidamente na circulação sanguínea. Após a ativação dos receptores de GLP-1 no hipotálamo, ocorre uma sensação intensa de saciedade. A ativação desses receptores diminui a ingestão alimentar e reduz o peso corporal sem alterar os comportamentos e sem causar mal-estar (Ladenheim, 2015).

**Figura 2 - Mecanismo de ação dos análogos do GLP-1**



Fonte: adaptado de Tulane (2021).

Agonistas de ação longa como a dulaglutida ou semaglutida, têm um efeito mais forte para reduzir os níveis de glicose em jejum mediados por seu efeito na liberação de insulina e glucagon. Agonistas do receptor GLP-1 de ação longa têm pouco efeito no esvaziamento gástrico, devido ao desenvolvimento de tolerância aos efeitos do GLP-1 mediados por mudanças no tônus parassimpático (Madsbad, 2016).

### 3.2.1 Semaglutida

A semaglutida é um fármaco que atua de forma semelhante ao hormônio GLP-1, sintetizado naturalmente pelo organismo, sendo, portanto, um agonista do receptor de GLP-1, na qual apresenta resistência à degradação enzimática catalisada pela dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), proporcionando um tempo de meia-vida mais longo, facilitando o uso terapêutico e a adesão dos pacientes. (Chao, 2021).

Nessa perspectiva, medicamentos com sistemas de aplicação multidoses (injetáveis), contendo fármacos análogos ao GLP-1, como a semaglutida, são utilizados na terapêutica da obesidade, cancelados por suas propriedades farmacológicas semelhantes ao GLP-1. A semaglutida é o fármaco empregado nos medicamentos nomeados comercialmente de Ozempic® e Wegovy®, ambos desenvolvidos e fabricados pelo laboratório Novo Nordisk. Esses medicamentos são

comercializados na forma de sistemas multidoses para administração via subcutânea, tendo demonstrado eficácia comprovada na redução de peso corporal (Chao, 2021).

O medicamento Ozempic®, teve seu registro aprovado pela autoridade sanitária nacional - ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) em 2018, contendo em sua bula apenas a indicação para tratamento de pacientes adultos com DM2 não satisfatoriamente controlada, e em conjunto com dieta e exercícios físicos. Contudo, considerando a propriedade farmacológica da semaglutida em promover a redução de apetite de pacientes que a utilizam, a mesma tem sido prescrita e empregada de modo *off label* (uso de um medicamento para uma finalidade, dose ou população não aprovada oficialmente pelas autoridades reguladoras), uma vez que não há tal indicação formal na bula (Novo Nordisk, 2019).

Diante dessa informação, no uso como *off label*, os endocrinologistas geralmente iniciam com a dose de 0,25 mg uma vez por semana durante 4 semanas. Este período inicial é crucial para minimizar os efeitos colaterais gastrointestinais, como náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e constipação. Após essas 4 semanas, a dose é aumentada para 0,5 mg uma vez por semana. Dependendo da resposta do paciente e da necessidade de uma maior perda de peso, a dose pode ser ajustada para 1 mg ou até 2 mg por semana. Este ajuste é feito cuidadosamente e sob supervisão médica sendo a decisão de usar Ozempic® como *off label* baseada em uma discussão detalhada entre o médico e o paciente, considerando os riscos e benefícios potenciais (ABESO, 2023).

Sendo assim, a concentração do fármaco encontrada no sistema multidoses (1,34 mg/mL) combinada ao esquema posológico recomendado em bula, não se destina a priori ao tratamento da obesidade e sobrepeso, contudo, vem sendo empregado em condutas clínicas sob orientação/prescrição médica. O medicamento é comercializado na forma de solução injetável de semaglutida, conforme Figura 3, na concentração de 1,34 mg/mL, em sistema de aplicação preenchido (multidoses), contendo volume de 1,5 mL, liberando doses de 0,25 mg e 0,5 mg, sendo recomendada uma aplicação, por via subcutânea, semanal (Novo Nordisk, 2019).

**Figura 3 - Medicamento Ozempic®**



Fonte: Oliveira (2024).

No que tange o medicamento Wegovy®, demonstrado na Figura 4, o mesmo teve seu registro aprovado pela ANVISA para o tratamento da obesidade e sobrepeso em janeiro de 2023, e sua comercialização no Brasil está prevista para iniciar em agosto de 2024, sendo o primeiro medicamento a base de semaglutida com registro em bula e esquema posológico para tal finalidade (Maraccini, 2024). O medicamento é apresentado na forma de solução injetável de semaglutida na concentração de 2,4 mg/mL em sistema de aplicação preenchido (multidoses), tendo um sistema volume de 1,5 mL, com liberação de doses de 0,25 mg, 0,5 mg. Enquanto o outro sistema com volume de 3 mL, pode liberar doses de 1 mg, 1,7 mg e 2,4 mg. Os dois sistemas são indicados para uma administração semanal, por via subcutânea (Novo Nordisk, 2024).

**Figura 4 – Medicamento Wegovy®**



Fonte: Yoneshigue (2024).

A dose máxima, também chamada de dose de manutenção, é de 2,4 mg uma vez por semana. A progressão das doses até atingir essa dose máxima é gradual e é

geralmente feita ao longo de 16 a 20 semanas para minimizar os efeitos colaterais. Inicialmente, a dose é de 0,25 mg uma vez por semana durante 4 semanas, seguida de 0,5 mg uma vez por semana durante 4 semanas. Em seguida, a dose é aumentada para 1 mg uma vez por semana durante 4 semanas, depois para 1,7 mg uma vez por semana durante 4 semanas, até finalmente atingir a dose de manutenção de 2,4 mg uma vez por semana. Essa dose de manutenção de 2,4 mg deve ser mantida por todo o período em que o medicamento for necessário, conforme orientação médica (EMA,2023).

A semaglutida é um agonista de ação prolongada com 94% de homologia com GLP-1 humano nativo. Este fármaco tem modificações estruturais para permitir a ligação reversível da albumina sérica, reduzindo a depuração renal e diminuindo a degradação por parte da enzima DPP-4, ao mesmo tempo em que possui elevada afinidade pelos receptores de GLP-1. Tais características, permitem a semaglutida apresentar perfil de degradação/metabolização mais lenta e meia-vida em torno de 155 a 184 horas. Possibilitando que a aplicação subcutânea seja efetuada apenas uma vez por semana, sem comprometer sua atuação farmacológica e eficácia no tratamento a que se destina (Chao *et al.*, 2023). As reações adversas mais comuns relacionadas com a semaglutida são as gastrointestinais, como náusea, vômito, diarreia e constipação. Essas reações tendem a diminuir com o tempo (EMA,2023).

O mecanismo de ação dessa incretina, baseia-se na redução de glicose na corrente sanguínea, através da secreção de insulina e na redução da secreção de glucagon quando os níveis de glicemia estão elevados (Novo Nordisk, 2024).

Diante desta e demais informações, pode-se inferir que esse análogo permite que o peptídeo 1 semelhante ao glucagon permaneça em atividade por mais tempo. Pois ele o ativa intensificando o dinamismo envolvido em sua atribuição e diminui o tempo de degradação desse peptídeo pela enzima que degrada hormônios de incretina, a dipeptidil peptidase-4 (DDP-4). Evitando assim o acúmulo de glicose na corrente sanguínea, bem como o acúmulo de gordura na forma de depósitos corporais, permitindo também um efeito favorável nos lipídeos plasmáticos, colesterol, triglicérides e diminuindo da pressão arterial sistólica, entre outros benefícios (Novo Nordisk, 2024).

### 3.2.2 Liraglutida

A liraglutida é um incretinomimético desenvolvido inicialmente para o tratamento de DM2, uma vez reconhecido seus mecanismos antidiabetogênicos no pâncreas. Sendo assim, o mesmo possui atividade similar ao GLP-1, conseqüentemente, também possui desempenho favorável ao emagrecimento (Lopes *et al*, 2020).

Esse fármaco análogo à incretina estimula os receptores GLP-1 do hipotálamo, a região do cérebro responsável pelo controle da fome e da saciedade. Isto significa que os medicamentos contendo liraglutida possibilita aos pacientes permanecerem mais tempo sem alimentar-se, uma vez que o fármaco reduz a velocidade de esvaziamento gástrico e inibe o apetite. O mesmo possui ainda um esquema posológico voltado a administração de dose única ao dia, devido as suas propriedades farmacocinéticas e de metabolização, apresentando tempo de meia-vida de aproximadamente 24 horas. O fármaco apresenta conformação estrutural modificada, possuindo 97% de homologia sequencial ao GLP-1 e resistência a degradação enzimática, deste modo esse medicamento possibilita reduzir os níveis glicêmicos de pessoas portadoras da Diabetes Mellitus Tipo 2 (Novo Nordisk, 2019).

O fármaco liraglutida é o insumo farmacêutico ativo (IFA) de dois medicamentos desenvolvidos e comercializados pelo laboratório Novo Nordisk, tendo eles os nomes comerciais de Victoza<sup>®</sup> e Saxenda<sup>®</sup>.

O medicamento Victoza<sup>®</sup>, conforme exibido na Figura 5, tem apresentação na forma de solução injetável, por via subcutânea, de liraglutida na concentração de 6,0 mg/mL, com registro aprovado pela ANVISA e indicação em bula para tratamento da DM2. Seu sistema de aplicação multidoses, contendo volume de 3,0 mL, pode dispensar 30 doses de 0,6 mg, ou 15 doses de 1,2 mg, ou 10 doses de 1,8 mg, devendo ocorrer uma administração diária. Para perda de peso é considerado *off-label*, ou seja, fora das indicações aprovadas pelas autoridades regulatórias, sendo assim, pode ajudar na perda de peso em doses que começam com 0,6 mg diários, podendo ser aumentadas para 1,2 mg e, posteriormente, para 1,8 mg, conforme a tolerância e resposta do paciente (Apovian *et al*, 2015).

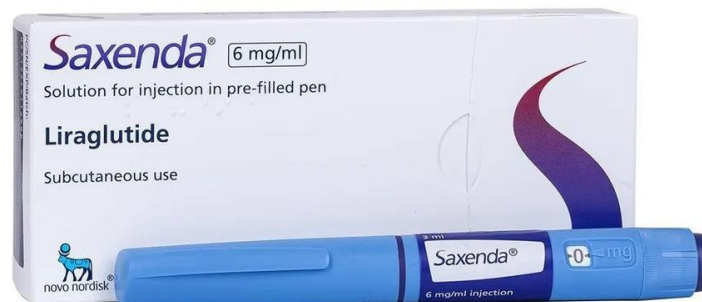
**Figura 5 - Medicamento Victoza®**



Fonte: Gottschald (2021)

O medicamento Saxenda®, conforme a Figura 6, tem apresentação na forma de solução injetável, por via subcutânea, de liraglutida na concentração de 6,0 mg/mL, com registro aprovado pela ANVISA e indicação em bula para terapia e controle da obesidade e sobrepeso. Seu sistema de aplicação multidoses, contendo volume de 3,0 mL, pode dispensar doses de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg ou 3,0 mg, sendo estas doses destinadas a terapia e controle da obesidade/sobrepeso (Novo Nordisk, 2019).

**Figura 6 - Medicamento Saxenda®**



Fonte: Yoneshigue (2023)

Experimentos clínicos confirmaram a eficácia da liraglutida com administração por via subcutânea, na dose de 3,0 mg (uma vez ao dia) na redução do peso corporal em indivíduos obesos e com excesso de peso (sem DM2) como complemento à dieta e ao exercício, demonstrando que a liraglutida sustentou a perda de peso e foi bem aceita (Garvey, 2021).

A dose máxima, conhecida como dose de manutenção, é de 3 mg por dia. O tratamento típico envolve um aumento gradual da dose para minimizar os efeitos

colaterais. Na primeira semana, a dose recomendada é de 0,6 mg por dia. Na segunda semana, a dose aumenta para 1,2 mg por dia. Na terceira semana, a dose é de 1,8 mg por dia, e na quarta semana, a dose chega a 2,4 mg por dia. A partir da quinta semana, atinge-se a dose de manutenção de 3 mg por dia, que deve ser mantida durante o restante do tratamento, onde este tempo pode variar de acordo com a resposta de cada indivíduo em relação ao medicamento e recomendações médicas que geralmente se prolonga enquanto houver benefícios na perda de peso e os efeitos colaterais forem manejáveis (Novo Nordisk, 2020).

Logo, a liraglutida demonstra diante dos estudos realizados e acompanhamento da farmacoterapia, resultados de alta relevância no combate a obesidade, possibilitando a redução de IMC elevados e ajustes em marcadores bioquímicos importantes (Lopes *et al*, 2020). Entretanto apresenta um perfil de reações adversas como náusea, vômito, diarreia e constipação, que devem ser consideradas ao iniciar o tratamento (Novo Nordisk, 2020).

### **3.2.3 Dulaglutida**

A dulaglutida é um fármaco análogo do GLP-1, que atua como o hormônio gastrointestinal nativo (incretina) para aumentar a secreção de insulina. Inicialmente utilizado também no tratamento da DM2, e por consequência desse mecanismo, apontou respostas na redução dos níveis glicêmicos e na perda de peso, motivo pelo qual passou também a ser utilizada de modo *off label* na redução de apetite, pois não possui registro na ANVISA para essa finalidade (LiverTox, 2019).

A dulaglutida é encontrada no mercado farmacêutico sob o nome comercial Trulicity<sup>®</sup>, conforme Figura 7, sendo o mesmo desenvolvido e comercializado pelo laboratório farmacêutico Eli Lilly. Trata-se de solução injetável contendo 0,75 mg ou 1,5 mg do fármaco em 0,5mL de solução, para administração por via subcutânea, uma vez por semana. É disponibilizado em forma de canetas aplicadoras (sistema multidoses) já preparadas para uso, podendo estas embalagens conter quatro ou duas canetas. Seu tempo de meia-vida é de aproximadamente 4,5 a 5 dias, permitindo administração semanal. Essa característica torna o tratamento mais conveniente, reduzindo a necessidade de injeções frequentes (Lilly, 2022).

**Figura 7 - Medicamento Trulicity®**



Fonte: ANVISA (2020)

A dulaglutida mimetiza várias ações fisiológicas do GLP-1, com destaque para redução de níveis glicêmicos. Em condições de elevada glicemia, a dulaglutida aumenta o AMP cíclico intracelular (cAMP), um nucleotídeo que atua como segundo mensageiro intracelular nas células beta pancreáticas, resultando na liberação de insulina. Sendo, portanto, efetiva na utilização para DM2, de modo similar aos demais análogos do GLP-1 promove redução de apetite nos pacientes agenciando também a redução de peso (Ema, 2023). No entanto, como qualquer medicamento, a dulaglutida pode causar efeitos adversos como, náusea, vômito, diarreia, constipação, hipoglicemia e reações no local da injeção, que devem ser considerados pelos profissionais de saúde e pacientes, principalmente no início do tratamento (Lilly, 2022).

O uso como *off label* da dulaglutida por endocrinologistas geralmente começa com uma dose inicial de 0,75 mg uma vez por semana para minimizar os efeitos colaterais. Dependendo da resposta e da tolerância do paciente, a dose pode ser aumentada para 1,5 mg uma vez por semana. A dose de manutenção normalmente é de 1,5 mg uma vez por semana, mas em alguns casos pode ser ajustada até 3 mg ou 4,5 mg por semana, se necessário. O período de tratamento varia conforme a resposta do paciente, sendo essencial um acompanhamento regular para ajustar a dose e garantir a segurança e eficácia. É importante monitorar os pacientes regularmente para verificar a eficácia do tratamento e a ocorrência de efeitos colaterais, como náusea, vômito e diarreia, que geralmente diminuem com o tempo. Deve-se considerar também as contraindicações, como histórico de pancreatite ou câncer de tireoide. O uso *off label* deve sempre ser feito sob supervisão médica (Frias *et al*, 2021)

Portanto, trata-se de fármaco de alta relevância a terapêutica de indicadores de sobrepeso e obesidade. Em pacientes com DM2 inadequadamente controlados apenas com metformina, um medicamento antidiabético de uso oral, foi observada uma perda de peso adicional com as doses de dulaglutida de 1,5 mg, 3,0 mg e 4,5 mg, independentemente do IMC basal ou da concentração de HbA1c do indivíduo. Embora a perda de peso absoluta tenha sido numericamente maior em pacientes com IMC basal mais alto, a porcentagem de perda de peso foi semelhante entre os diferentes subgrupos de IMC. (Bonora *et al.*, 2021).

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 TIPO DE PESQUISA

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa, que nada mais é que uma abordagem metodológica mais abrangente no campo das revisões, permitindo a inclusão de estudos experimentais e não-experimentais para uma compreensão completa do fenômeno em análise. Ela combina dados de literatura teórica e empírica, e pode ser utilizada para diversos propósitos, como a definição de conceitos, a revisão de teorias e evidências, e a análise de problemas metodológicos relacionados a um tópico específico (Souza, 2017).

### 4.2 AMOSTRAGEM

Esta revisão foi realizada por meio da busca e leitura de artigos científicos, dissertações, teses e estudos de casos em português e inglês, utilizando as bases de dados *Scientific Electronic Library Online (Scielo)*, *National Library of Medicine (PubMed)*, *MEDLINE*, *Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD)*, *PAHO (Acervo da Biblioteca da Organização Pan-Americana da Saúde)* e o *Google Acadêmico*. Foram usadas palavras-chave, nos dois idiomas, como: "*Obesity*", "*Obesidade*", "*Overweight*", "*Sobrepeso*", "*Metabolism*", "*Metabolismo*", "*Mechanism of action*", "*Mecanismo de ação*", "*Semaglutide*", "*Semaglutida*", "*Liraglutide*", "*Liraglutida*", "*Dulaglutide*", "*Dulaglutida*", e "*Type 2 Diabetes*" "*Diabetes tipo 2*".

### 4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Após a leitura inicial de títulos e resumos dos artigos, foi possível selecionar cuidadosamente aqueles que atendiam especificamente aos objetivos da pesquisa. O

processo de inclusão abrangeu a análise de estudos que detalhavam o mecanismo de ação dos fármacos em questão – semaglutida, liraglutida e dulaglutida – e sua eficácia na promoção da perda de peso e no controle do sobrepeso. A análise considerou publicações dos últimos 10 anos, de 2014 a 2024.

Os critérios de exclusão envolveram os estudos que tinham mais de 10 anos, e também aqueles nos quais não estava disponível o texto completo, garantindo que a análise fosse baseada em informações completas e detalhadas. Em relação aos materiais duplicados ou relatórios adicionais dos mesmos dados, os mesmos foram excluídos para evitar redundâncias de informações.

#### 4.4 COLETA DE DADOS E ANALISE DE FONTES

A coleta de dados foi realizada através dos critérios de inclusão e exclusão conduzida por uma leitura completa do material selecionado, considerando ainda os seguintes critérios autor(es), ano de publicação, tipo de estudo, população estudada, intervenção (tipo de análogo de GLP-1, dose, frequência) e principais resultados.

#### 4.5 ANÁLISE DE DADOS

A análise de dados deste estudo, fundamentou-se no referencial teórico por meio da revisão de literatura, sendo amplamente utilizada por sua capacidade de incluir estudos experimentais e não experimentais para uma compreensão abrangente da pesquisa em análise, previamente realizados por outros autores.

Essa construção seguiu as seguintes etapas: definição do tema, amostragem da literatura, categorização e avaliação dos estudos selecionados, interpretação dos resultados e apresentação da revisão integrativa, totalizando 59 artigos. Desses, foram selecionados 25 para a confecção deste trabalho, além de 2 e-books, sendo um elaborado pela Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO) e outro publicado pela revista Texto e Contexto.

Assim, a pesquisa fundamentou-se em uma base sólida de evidências científicas, buscando assegurar que as fontes mais relevantes fossem incluídas para proporcionar uma análise aprofundada e confiável sobre o uso desses fármacos.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A obesidade, caracterizada como uma doença crônica, está associada a diversas complicações, sendo que uma perda de peso entre 5% e 10% pode promover melhora significativa no quadro de saúde do paciente. No entanto, perder peso e manter essa redução de massa corpórea a longo prazo pode representar um desafio hercúleo, para alguns indivíduos. Nessa seara, a farmacoterapia revela-se aliada no tratamento voltado a redução de apetite/peso, destinada a pessoas acometidas por obesidade não responsiva a outras condutas clínicas (Cercato & Fonseca, 2019).

A saber que, os análogos do GLP-1 são insumos farmacêuticos ativos que estimulam a secreção de insulina, retardam o esvaziamento gástrico e promovem a sensação de saciedade, contribuindo assim para a perda de peso. No decorrer deste trabalho, foram abordados os fármacos semaglutida, liraglutida e dulaglutida, os quais são agonistas do receptor de GLP-1. Até o presente, no Brasil, apenas os medicamentos Wegovy<sup>®</sup> (IFA – semaglutida) e Saxenda<sup>®</sup> (IFA – liraglutida) tiveram seus respectivos registros aprovados pela ANVISA, contendo indicação em bula para terapia e controle da obesidade e sobrepeso. Enquanto outros medicamentos como Ozempic<sup>®</sup> (semaglutida), Victoza<sup>®</sup> (liraglutida) e Trulicity<sup>®</sup> (dulaglutida), que apresentam esquema posológico distinto e registro na ANVISA/indicação em bula para tratamento pacientes adultos com DM2 não satisfatoriamente controlada, são empregados em condutas clínicas de modo *off label*, voltadas a inibição de apetite e consequente redução de peso corpóreo. A dulaglutida, apesar pertencer à mesma classe dos demais fármacos supramencionados, e ter mostrado resultados favoráveis a redução de peso corporal, ainda não apresenta formulação com registro e indicação em bula voltada a inibição de apetite (Lopes *et al*, 2020).

De acordo com Wilding *et al.* (2021), foi realizada uma avaliação com 1.961 adultos com alto índice de massa corporal, sem diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. Os participantes foram divididos em dois grupos, um para receber uma dose subcutânea de 2,4 mg de semaglutida semanalmente, e outro para receber placebo ambos, durante 68 semanas, além de uma intervenção em estilo de vida. Ao final do estudo, os voluntários que receberam semaglutida em dose subcutânea mostraram maior probabilidade de perder 5%, 10%, 15% e 20% ou mais do peso corporal inicial em comparação com aqueles que receberam o placebo. Ao final das 68 semanas, o grupo que recebeu semaglutida perdeu em média 15,3 kg em comparação ao grupo

do placebo que perdeu em torno de 2,6 kg apenas. Esses resultados corroboram em evidenciar a eficácia da semaglutida na promoção da perda de peso.

Já em outro ensaio clínico conduzido por Pi-Sunyer *et al.* (2015), 3.173 pacientes com sobrepeso ou obesidade foram avaliados para a perda de peso com o uso de 3 mg de liraglutida diário, durante 56 semanas, em combinação com mudanças no estilo de vida. Desses, 2.487 pacientes utilizaram o medicamento, enquanto os outros 1.244 pacientes receberam placebo. Após as 56 semanas, o estudo revelou que os pacientes tratados com liraglutida perderam entre 6,7% e 8% do peso corporal inicial, em comparação com uma perda de 2,6% a 5,7% no grupo placebo. Esses resultados demonstram a eficácia da liraglutida na redução de peso corpóreo.

Um estudo publicado em março de 2021 na revista médica *Diabetes Care*, pelo autor Juan P. Faria *et al*, intitulado AWARD-11, analisou o efeito do Trulicity® (dulaglutida) nas doses semanais de 1,5 mg, 3,0mg e 4,5 mg para o tratamento de DM2 em pacientes com sobrepeso ou obesidade ao longo de 52 semanas. Os resultados demonstraram que as doses mais elevadas de dulaglutida foram mais eficazes na redução dos níveis de HbA1c e na perda de peso em comparação com a dose padrão. Entretanto, a perda de peso associada ao uso da dulaglutida é um efeito fisiológico secundário frente à sua indicação principal, que é o tratamento e controle da DM2.

Sendo assim, quando comparados os efeitos da semaglutida administrada por via subcutânea uma vez por semana na dose de 2,4mg, em relação a liraglutida, administrada diariamente por via subcutânea na dose de 3,0mg e a dulaglutida administrada semanalmente nas doses de 3,0mg a 4,5mg, sendo todas usadas como adjuvantes à dieta e à atividade física em pessoas obesas ou com sobrepeso sem diabetes, percebe-se que a semaglutida demonstrou uma perda de peso significativamente maior. Provavelmente isso se deve ao seu maior tempo de meia-vida que é geralmente de 7 dias, enquanto a liraglutida tem meia-vida de 24 horas. Já a dulaglutida, embora tenha um tempo de meia-vida semelhante ao da semaglutida, requer a combinação com outros medicamentos, como por exemplo a metformina, devido à sua menor eficácia individual, isso ocorre devido a uma afinidade diferente pelo receptor GLP-1 em comparação com outros agonistas, como a liraglutida ou a semaglutida. Logo, medicamentos com maior afinidade podem ter efeitos mais pronunciados na supressão do apetite e na redução da ingestão calórica, o que justifica a necessidade da dulaglutida de associação com outros medicamentos, por

exemplo, os antidiabéticos orais para alcançar resultados significativos na perda de peso (Pi-Sunyer *et al.*, 2015), (Hastall,2019).

Faz-se necessário considerar o perfil de cada paciente ao escolher o tratamento mais adequado, buscando comparar as reações adversas entre liraglutida, semaglutida e dulaglutida, e entender os perfis de segurança desses medicamentos.

A liraglutida é administrada diariamente e pode causar reações comuns, em geral como náuseas, vômitos, diarreia, constipação, tontura e outros. Reações incomuns como: inflamação na vesícula biliar, reações alérgicas incluindo erupção cutânea, sensação de indisposição, pulso acelerado, mas também há preocupações sobre a possibilidade de câncer de tireoide e pancreatite, função renal reduzida, insuficiência renal aguda: embora esses riscos sejam raros (Novo Nordisk, 2020).

Já a semaglutida que é administrada semanalmente, compartilha de muitas das reações adversas comuns à liraglutida, como náuseas, vômitos e diarreia (Novo Nordisk, 2024). Segundo os autores, Juan Farias *et al.* (2022), em estudos comparativos, a semaglutida mostrou ser mais eficaz na perda de peso, mas também foi associada a uma alta incidência de eventos gastrointestinais adversos. Um estudo (STEP 8) indicou que 84,1% dos participantes no grupo da semaglutida relataram eventos gastrointestinais adversos, em comparação com 82,7% no grupo da liraglutida. A semaglutida também possui um risco de pancreatite e câncer de tireoide (Frias *et al.*, 2021).

Administrada semanalmente, o medicamento Trulicity® (dulaglutida) tende a ter uma eficácia menor em perda de peso em comparação com a semaglutida. Os principais efeitos colaterais comuns incluem náuseas, vômitos, diarreia e desconforto no local da injeção. Quando utilizadas em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou para o tratamento de cetoacidose diabética, pode causar reações adversas mais severas como lesão renal aguda, pancreatite, hipersensibilidade, entre outras (Lilly, 2022). Em comparação com a semaglutida, a dulaglutida demonstrou menor eficácia tanto no controle da glicemia quanto na perda de peso, mas apresentou um perfil de efeitos adversos gastrointestinais planejados menos pronunciados (Bonora *et al.*, 2021).

Portanto, apesar da semaglutida ter uma eficácia superior na perda de peso, ela também pode ser acompanhada de uma maior incidência de eventos gastrointestinais adversos, fato ligado ao tempo de meia vida desse fármaco. Vez que o efeito farmacológico prolongado atrelado ao tempo de meia-vida estendido, pode

causar alterações a longo prazo, sendo necessário ajustes na dosagem e necessidade de acompanhamento médico regularmente (Vieira, 2022).

Um estudo conduzido e publicado por Azuri *et al.* (2023) avaliou o custo necessário para tratar (CNT) pacientes baseando-se em 2 estudos STEP 1 com liraglutida, com duração de 56 semanas resultando na perda de peso de 5,4%, enquanto o SCALE com a semaglutida durou 68 semanas e obteve 12,4% de perda de peso. A partir desses dados foi calculado o custo durante o curso dos respectivos estudos, utilizando informações consultadas em outubro de 2022 na homepage GoodRx. A GoodRx é uma empresa/plataforma online que lista os preços de medicamentos nos EUA, tendo por finalidade auxiliar os consumidores na comparação de preços de medicamentos, buscando consequentemente economia ao longo de tratamentos (Rosenberg, 2023).

O custo anual do tratamento com liraglutida foi estimado em aproximadamente US\$ 16.373,54, enquanto com semaglutida foi de US\$ 17.543,07. Considerando que um ano possui em média 52,143 semanas, o custo semanal da farmacoterapia é de US\$ 336,43 para a semaglutida e US\$ 314,01 para a liraglutida. Levando em conta as administrações dos medicamentos, a liraglutida, que é aplicada diariamente, tem um custo total de US\$ 17.584,73 durante 56 semanas, enquanto a semaglutida tem um custo total de US\$ 22.878,09 durante 68 semanas (Azuri *et al.*, 2023).

Analisando as porcentagens de perda de peso, o custo necessário para perder 1% de peso com semaglutida foi estimado em US\$ 1.845,01, enquanto com liraglutida foi de US\$ 3.256,43. Dessa forma, podemos observar na Tabela 1, que a análise de custo-efetividade sugere que o uso de 2,4mg de semaglutida semanalmente se mostrou uma opção significativamente mais econômica em comparação com 3,0mg de liraglutida aplicados diariamente (Azuri *et al.*, 2023).

**Tabela 1** - Média de custo de tratamento no ano de 2022

IFA	Custo Anual (CA)	Custo Semanal (2022)	Tempo de Tratamento	Porcentagem de perda de peso (PPP)	Custo para perda de 1% CA/(PPP)
Semaglutida	US\$ 17.543,07	US\$ 336,43	68 semanas	12,4%	US\$ 1.845,01
Liraglutida	US\$ 16.373,54	US\$ 314,01	56 semanas	5,4%	US\$ 3.256,43

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando as informações levantadas nesse estudo, a obesidade e o sobrepeso representam desafios significativos para saúde, pois estão associadas a diversas comorbidades e alterações metabólicas. Diante disso, um tratamento eficaz dessas condições aponta para uma melhor qualidade de vida e diminuição de doenças relacionadas a essas circunstâncias.

Neste cenário, tratamentos farmacológicos com agonistas do GLP-1 tem se mostrado assertivos diante de diversas condições fisiológicas. Isso ocorre porque o mecanismo de ação desses medicamentos atua na redução de apetite e glicemia plasmática, dessa maneira, trazendo benefícios significativos não só na perda de peso, mas também na melhora de parâmetros bioquímicos, como glicemia de jejum, triglicerídeos e os níveis de colesterol vinculados a lipoproteínas de alta e baixa densidade (HDL e LDL, respectivamente).

No que diz respeito à comparação de custo-benefício e efetividade dos medicamentos avaliados, pode-se concluir que a semaglutida apresentou melhores condições em relação aos demais, pois é aplicada apenas uma vez por semana e seus sistemas de aplicação possuem duração máxima estendida do tratamento sem alteração na eficácia e segurança do fármaco (Kim *et al.*, 2022). Em contraste, a liraglutida precisa ser aplicada diariamente, exigindo uma quantidade maior de canetas aplicadoras, o que aumenta os custos para o paciente e eventual menor adesão ao tratamento. Já a dulaglutida, embora seja aplicada semanalmente, de modo similar a semaglutida, precisa ser combinada com outros hipoglicemiantes e/ou adjunta a comorbidades como a DM2, para proporcionar benefícios significativos na perda de peso e essas condições exigem aumento nos valores de tratamento (Frias *et al.*, 2021).

Portanto, o presente trabalho compilou valiosas informações vinculadas ao tratamento de sobrepeso e obesidade com emprego dos análogos ao GLP-1, semaglutida, liraglutida e dulaglutida, visando uma melhor compreensão de seus mecanismos de ação, de benefícios clínicos, reações adversas e efetividade dos fármacos estudados. Além da visualização da importância de pessoas obesas e com sobrepesos de procurarem estes tratamentos, para melhor qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS

- ABESO, (2016). **Diretrizes brasileiras de obesidade**. Fonte: Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica - ABESO: <https://abeso.org.br/>
- APOVIAN, C. M.; Aronne, L.; Bessesen, D. H.; et al. **Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline**. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 100, n. 2, p. 342-362, 2015.
- ARD, J., *et al.* **Weight Loss and Maintenance Related to the Mechanism of Action of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists**. Adv Ther. n. 38, v. 6, pp. 2821–2839. 2021.
- ARODA, V.R., *et al.* **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. n. 45, v. 5, pp. 409–418. 2019.
- AZURI, J., & Ariel Martelo, E. A. (2023). **Liraglutide versus semaglutide for weight reduction—a cost needed to treat analysis**. The Obesity Society, 1510-1513.
- BELL, A.M. **How can I lose weight?**. MEDICALSNEWTODAY, 2024. Disponível em: < <https://www.medicalnewstoday.com/articles/215100>>. Acesso em: 21-de maio de 2024.
- BLÜHER, M. Obesity: **Global epidemiology and pathogenesis**. Nat. Rev. Endocrinol. n. 15, pp. 288–298. 2019.
- BONORA, E., *et al.* **Effect of dulaglutide 3.0 and 4.5 mg on weight in patients with type 2 diabetes: Exploratory analyses of AWARD-11**. Diabetes Obes Metab. n. 23, v. 10, pp. 2242–2250. 2021.
- CERCATO, C.; Fonseca FA. **Cardiovascular risk and obesity**. Diabetol Metab Syndr. n. 11, v. 74. 2019.
- CHAO, A.M., *et al.* **Semaglutide for the treatment of obesity**. Trends Cardiovasc Med, n. 33, v. 3, pp. 159-166. 2023.
- EMA. (Fevereiro de 2023). **Trulicity**. Fonte: European Medicines Agency: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trulicity>
- ELI LILLY and Company. (2021). **Trulicity® (dulaglutide) injection, for subcutaneous use**: Prescribing Information. Indianapolis, IN, USA
- FREIRE, D. S., & Marquezine, G. F. (14 de Fevereiro de 2009). **Obesidade e Síndrome Metabólica**. Fonte: MedicidaNet:

[https://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/1581/obesidade\\_e\\_sindrome\\_metabolica.htm?\\_mobile=off](https://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/1581/obesidade_e_sindrome_metabolica.htm?_mobile=off)

- FARIAS, J. P., Bonora, E., Nevarez Ruiz, L., Li, Y. G., Yu, Z., Milicevic, Z., Malik, R., Bethel, M. A., & Cox, D. A. (2021). **Efficacy and Safety of Dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg versus Dulaglutide 1.5 mg in Metformin-Treated Patients with Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-11)**. *Diabetes care*, 44(3), 765–773. <https://doi.org/10.2337/dc20-1473>.
- GADDE, K. M., & Pritham Raj, Y. (2017). **Pharmacotherapy of Obesity: Clinical Trials to Clinical Practice**. *Current diabetes reports*, 17(5), 34. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0859-2>
- GARVEY, W.T. New Horizons. **A New Paradigm for Treating to Target with Second-Generation Obesity Medications**. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* n.107. 2021.
- INFARMED. **Relatório de Avaliação do Pedido de Comparticipação de medicamento para Uso Humano: Dapagliflozina** [Internet]. Vol. 4. 2014. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1437513/Dulaglutido+-+Trulicity/882580fd-c6d9-4f15-8ab4-3c0c4c4d361d>
- JENDLE, J., Grunberger, G., Blevins, T., Giorgino, F., Hietpas, R. T., & Botros, F. T. (2016). **Efficacy and safety of dulaglutide in the treatment of type 2 diabetes: a comprehensive review of the dulaglutide clinical data focusing on the AWARD phase 3 clinical trial program**. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 32(8), 776–790. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2810>.
- KAWAI, T.; AUTIERI, M.V.; SCALIA, R. **Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity**. *Am. J. Physiol.-Cell Physiol.* n. 320, pp. C375–C391. 2021.
- KIM, S.R.; KIM, H.N.; SONG, S.W. **Associations Between Mental Health, Quality of Life, and Obesity/Metabolic Risk Phenotypes**. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* n. 18, pp. 347–352. 2020.
- KIM, N., Wang, J., Burudpakdee, C., Song, Y., Ramasamy, A., Xie, Y., Sun, R., Kumar, N., Wu, E. Q., & Sullivan, S. D. (2022). **Cost-effectiveness analysis of semaglutide 2.4 mg for the treatment of adult patients with overweight and obesity in the United States**. *Journal of managed care & specialty pharmacy*, 28(7), 740–752. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2022.28.7.740>
- LE STRAT, Y., *et al.* **The role of comorbidity in the association of obesity with unemployment and disability**. *Ann. Epidemiol.* n. 45, pp. 61–68. 2020.
- LADENHEIM, E. E. (2015). **Liraglutide and obesity: a review of the data so far**. *Drug design, development and therapy*, 9, 1867–1875. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S58459>

- LATIF, W, Lambrinos KJ, Patel P, *et al.* **Compare e contraste os agonistas do receptor de peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP1RAs)** [Atualizado em 25 de fevereiro de 2024]. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572151/>
- LIN, X.; LI, H. (05 de Setembro de 2021). **Obesidade: Epidemiologia, Fisiopatologia e Terapêutica.** (C. J. Stoker, Ed.) Frontiers, Volume 12. Fonte: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978>
- LONGO, M., *et al.* **Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications.** Int. J. Mol. Sci. n. 20, v. 2358. 2019.
- LOPES, G. G. C., Pullig, E. de A., Netto, G. P. M., Matos, I. C., Ribeiro, J. M., & de Oliveira, A. M. (2020). **Liraglutida e outros análogos do glp-1: nova perspectiva no tratamento do sobrepeso e obesidade.** Revista Atenas Higeia, 2(3), 36 - 42. Recuperado de <http://www.atenas.edu.br/revista/index.php/higeia/article/view/68>
- MADSBAD, S. (2016). **Impact of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on glycemic control and cardiovascular risk factors.** Diabetes Care, 39(Supplement 2), S196-S204.
- MARACCINI, G. (26 de Junho de 2024). **Wegovy, medicamento para obesidade, chega ao Brasil em agosto deste ano.** Fonte: CNN Brasil: <https://www.cnnbrasil.com.br/saude/wegovy-medicamento-para-obesidade-chega-ao-brasil-em-agosto-deste-ano/#:~:text=O%20medicamento%2C%20%C3%A0%20base%20de,sobrepeso%20em%20janeiro%20de%202023.>
- MASELLI, DB, Camilleri, M. (2020). **Efeitos do GLP-1 e seus análogos na fisiologia gástrica no diabetes mellitus e obesidade.** Em: Islam, MS (eds) Diabetes: da pesquisa à prática clínica. Advances in Experimental Medicine and Biology (), vol 1307. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/5584\\_2020\\_496](https://doi.org/10.1007/5584_2020_496).
- Hastall M. R. (2019). **Effektive Gesundheitskommunikation: Grundlagen, Barrieren und Erfolgsfaktoren aus kommunikationswissenschaftlicher Sicht** [Effective health communication: Foundations, barriers, and success factors from a communication science perspective]. Zeitschrift fur Evidenz, Fortbildung und Qualitat im Gesundheitswesen, 149, 66–72. <https://doi.org/10.1016/j.zefq.2020.01.003>
- NAPPI, Gabriel. A história do IMC. **SCI Training: Training based on Science** (28 de fevereiro de 2019). Disponível em <https://scitraining.com.br/2019/02/28/a-historia-do-imc/>. Acesso em: 12 de julho de 2024.
- NOVO NORDISK A/S. (2019). **Ozempic® (semaglutide) injection, for subcutaneous use:** Prescribing Information.

- Novo NordISK A/S. (2024). **Wegovy® (semaglutide) injection, for subcutaneous use**: Prescribing Information. Bagsvaerd, Denmark.
- NOVO NORDISK A/S. (2020). **Victoza® (liraglutide) injection, for subcutaneous use**: Prescribing Information. Bagsvaerd, Denmark.
- NOVO NORDISK A/S. (2021). **Saxenda® (liraglutide) injection, for subcutaneous use**: Prescribing Information. Bagsvaerd, Denmark.
- OLIVEIRA, M. d. (28 de Março de 2024). **Preço do Ozempic é até 400x maior que necessário para ter lucro**. Fonte: Monitor Mercantil: <https://monitormercantil.com.br/preco-do-ozempic-e-ate-400x-maior-que-necessario-para-ter-lucro/>
- PI-SUNYER, X., *et al.* A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. **The New England Journal of Medicine homepage**. n. 1, v. 373, 2015.
- ROSENBERG, A. (3-de outubro de 2023). **How Does GoodRx Work?** Fonte: Nerdwallet: <https://www.nerdwallet.com/article/health/how-does-goodrx-work#:~:text=GoodRx%20is%20an%20option%20to%20consider%20if,use%20insurance%20or%20other%20options%20for%20others.>
- SOUZA, M. T. de ., Silva, M. D. da ., & Carvalho, R. de .. (2017). Integrative review: what is it? How to do it?. *Einstein (são Paulo)*, 8(1), 102–106. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>
- TULANE, U. **GLP-1 Analogs**. TUSOM | Pharmwiki Perm. 2021;1–7.
- VIEIRA, L. F. (02-de FEVEREIRO de 2022). **Semaglutida é superior a liraglutida no tratamento da obesidade**. Fonte: Portal Afaya: <https://portal.afya.com.br/endocrinologia/semaglutida-e-superior-a-liraglutida-no-tratamento-da-obesidade>
- WHO. **Obesity and overweight**. WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight#:~:text=In%202022%2C%201%20in%208,million%20were%20living%20with%20obesity.> Acesso em: 21-de maio de 2024.
- WILDING, J. P. H., Batterham, R. L., Calanna, 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 (2021). **Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity**. *The New England journal of medicine*, 384(11), 989–1002. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>
- YONESHIGUE, B. (23 de julho de 2024). **Wegovy: novo remédio para perda de peso já está à venda nas farmácias; veja preços e indicações**. Fonte: O globo: <https://oglobo.globo.com/saude/noticia/2024/07/23/wegovy-novo-remedio->

para-perda-de-peso-ja-esta-a-venda-nas-farmacias-veja-precos-e-indicacoes.ghtml