

# CIM CRF-PR

## CIM FORMANDO

BOLETIM DO CENTRO DE INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS

3ª EDIÇÃO/2024

### AGONISTAS DE GLP-1 APROVADOS PARA O TRATAMENTO DE OBESIDADE

Rafaela Grobe



## AGONISTAS DE GLP-1 APROVADOS PARA O TRATAMENTO DE OBESIDADE

Liraglutida e semaglutida são agonistas do receptor de GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1) aprovados para o tratamento em longo prazo da obesidade, como adjunto à modificação do estilo de vida<sup>(1-3)</sup> (dieta e exercícios).<sup>(2,3)</sup>

O GLP-1 endógeno é liberado em resposta à digestão de alimentos e estimula os receptores de GLP-1 no cérebro a reduzir o apetite,<sup>(4)</sup> promovendo a sensação de saciedade e diminuindo a ingestão de alimentos, resultando em perda de peso.<sup>(1)</sup> Assim, o efeito de redução de peso observado é devido à redução da ingestão de calorias, não havendo aumento do gasto de energia em 24 horas causado pelos fármacos.<sup>(2)</sup> O GLP-1 também estimula a secreção de insulina e reduz a secreção de glucagon.<sup>(4)</sup> Por essa razão, muitos agonistas de receptores de GLP-1, incluindo liraglutida e semaglutida, são atualmente aprovados também para o tratamento de diabetes tipo 2, em doses muito menores do que a dose de manutenção para perda de peso.<sup>(1,4)</sup>

Enquanto liraglutida é semelhante a 97% da sequência do GLP-1 endógeno, a semaglutida é semelhante a 94% dessa estrutura. As mudanças estruturais na semaglutida deixam mais lenta a degradação do fármaco pela enzima dipeptidil-peptidase-4 (DDP-4) e aumentam sua afinidade pela albumina, o que prolonga seu tempo de meia-vida,<sup>(2)</sup> permitindo sua administração semanal, contra a administração diária da liraglutida.<sup>(1)</sup>

Ambas são administradas por injeção subcutânea.<sup>(1)</sup> Os pacientes devem ser instruídos sobre a técnica adequada de injeção subcutânea no abdômen, coxas ou parte

superior do braço,<sup>(2-4)</sup> independentemente das refeições.<sup>(2,3)</sup>

Ambos os fármacos são contraindicados na gestação<sup>(1)</sup> e em pacientes com histórico pessoal ou familiar de carcinoma medular de tireoide (CMT) ou neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM-2),<sup>(1,3,4,5)</sup> pois há risco de tumores de tireoide,<sup>(4)</sup> uma vez que já foram relatados casos de CMT com liraglutida, durante o período pós-comercialização.<sup>(3)</sup>

Os eventos adversos mais comuns associados com ambos os fármacos incluem náusea, hipoglicemia, diarreia, constipação intestinal, vômito, dispepsia, dor abdominal,<sup>(1,4)</sup> fadiga, cefaleia, tontura e reações no local da injeção.<sup>(1)</sup> O evento adverso mais comum ao iniciar o tratamento é náusea, que diminui com o tempo na maioria dos pacientes, não sendo necessária a sua interrupção.<sup>(2)</sup> Ainda assim, as queixas gastrointestinais são a razão mais comum para a descontinuação precoce do tratamento.<sup>(4)</sup> Por isso, para reduzir a incidência de eventos adversos gastrointestinais, a dose de ambos os fármacos é titulada lentamente.<sup>(1,4)</sup>

Ambas foram associadas com um risco aumentado de pancreatite aguda<sup>(1,4)</sup> (embora sejam raros os casos)<sup>(4)</sup> e coleditiase. Ideação suicida também foi relatada em estudos, de modo que é recomendado o monitoramento dos pacientes quanto à depressão, mudanças no humor ou pensamentos suicidas. Aumentos na frequência cardíaca em repouso também foram observados durante os estudos clínicos,<sup>(1,4)</sup> em média de dois a três batimentos por minuto (BPM), mas foram vistos aumentos tão altos quanto 20 BPM. Ainda que o signifi-

cado clínico desses aumentos seja desconhecido,<sup>(4)</sup> a frequência cardíaca deve ser monitorada regularmente em todos os pacientes que fazem uso desses fármacos,<sup>(1,4)</sup> assim como o paciente deve ser instruído a contatar seu médico se sentir palpitações frequentes ou taquicardia durante o repouso.<sup>(2)</sup>

Os pacientes devem ser aconselhados a evitar a desidratação durante o tratamento, pois há relatos de insuficiência renal aguda (mesmo não havendo doença renal pré-existente) e piora da insuficiência renal crônica, o que ocasionalmente levou à necessidade de hemodiálise. A maioria dos eventos ocorreu após os pacientes sofrerem náuseas, vômitos, diarreia ou desidratação; ou ainda com o uso concomitante de medicação que afeta a função renal ou o estado de hidratação.<sup>(2,3)</sup>

Seus efeitos sobre o trato gastrintestinal, como um pequeno retardo no esvaziamento gástrico, podem afetar a absorção de outros fármacos administrados via oral. Embora, em estudos clínicos, ambos não tenham afetado a absorção de outros fármacos (como atorvastatina, digoxina, metformina, etinilestradiol, levonorgestrel, varfarina) administrados via oral em qualquer grau clinicamente relevante, os profissionais devem ser alertados de que a absorção de medicamentos orais administrados concomitantemente pode ser alterada.<sup>(2,4)</sup>

Quando se inicia o tratamento em diabéticos que já fazem uso de sulfonilureias<sup>(2,4,5)</sup> ou de insulinas,<sup>(2,4)</sup> a dose dos antidiabéticos pode necessitar de ajuste para evitar hipoglicemia.<sup>(2,4,5)</sup> Geralmente não é necessário ajustar a dose de metformina.<sup>(2,5)</sup>

O armazenamento das canetas antes da abertura deve ser feito sob refrigeração (entre 2°C e 8°C), evitando-se armazenar próximo ao congelador.<sup>(3,6,7)</sup> Não se deve utilizar uma caneta que foi congelada.<sup>(3,7)</sup> As canetas abertas (já em uso) podem ser mantidas por até 30 dias em temperatura ambiente controlada (entre 15°C e 30°C), ou refrigeradas (entre 2°C e 8°C). Devem ser protegidas do calor excessivo e da luz solar.<sup>(3,6,7)</sup> Após aberta (em uso), a liraglutida tem validade de quatro semanas,<sup>(7)</sup> enquanto a semaglutida tem validade de seis semanas.<sup>(6)</sup>

### ■ LIRAGLUTIDA

Registrada em 2010 no Brasil com o nome comercial de Victoza® (Novo Nordisk), aprovada para o tratamento de diabetes tipo 2, em doses recomendadas de 1,2 mg ou 1,8 mg diários, a liraglutida vinha sendo utilizada *off label* (ou seja, sem indicação aprovada) para obesidade. Em fevereiro de 2016, no entanto, foi aprovado Saxenda® (Novo Nordisk), produto contendo liraglutida para o tratamento de obesidade. É sujeito a prescrição, mas não necessita de retenção de receita.<sup>(8)</sup>

É aprovada como adjunto a dieta hipocalórica e aumento de atividade física<sup>(3,6)</sup> para o tratamento crônico de peso em adultos que tenham obesidade (índice de massa corporal - IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) ou sobrepeso (IMC  $> 27$  kg/m<sup>2</sup>) com, no mínimo, uma comorbidade relacionada ao peso<sup>(3,4,5,6)</sup> (diabetes tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia,<sup>(5,6)</sup> pré-diabetes ou apneia obstrutiva do sono),<sup>(6)</sup> e em adolescentes

## AGONISTAS DE GLP-1 APROVADOS PARA O TRATAMENTO DE OBESIDADE

acima de 12 anos com peso acima de 60 kg e um IMC inicial correspondente à obesidade, de

acordo com cortes internacionais para idade e peso (tabela 1).<sup>(3,4,6)</sup>

Tabela 1. IMC correspondente à obesidade em adolescentes.<sup>(3,6)</sup>

Idade (anos)	IMC correspondente a 30 kg/m <sup>2</sup> para adultos	
	Masculino	Feminino
12	26,02	26,67
12,5	26,43	27,24
13	26,84	27,76
13,5	27,25	28,20
14	27,63	28,57
14,5	27,98	28,87
15	28,30	29,11
15,5	28,60	29,29
16	28,88	29,43
16,5	29,14	29,56
17	29,41	29,69
17,5	29,70	29,84

A eficácia da liraglutida para sobrepeso e obesidade foi estudada em pacientes com e sem diabetes,<sup>(4)</sup> sendo demonstrada em três estudos clínicos de fase 3 chamados SCALE (sigla, em inglês, para evidências de saciedade e adiposidade clínica com liraglutida): SCALE Obesidade e Pré-Diabetes, SCALE Diabetes e SCALE Manutenção. Os resultados dos estudos de Manutenção e Diabetes indicam que, ao final de 56 semanas de tratamento, a liraglutida produz uma perda de peso média de 4% a 6,1% maior do que placebo.<sup>(1)</sup> Uma perda média de peso de 5,2 kg mais do que com placebo foi observada após um ano de tratamento com liraglutida; uma perda de peso ligeiramente menor é relatada em adolescentes.<sup>(4)</sup> O uso da

liraglutida também tem sido associado com melhoras significativas na hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>), glicose plasmática em jejum e insulina em jejum,<sup>(1,4)</sup> como esperado. Os pacientes que receberam liraglutida também apresentaram menor prevalência de pré-diabetes. De modo semelhante, pacientes com diabetes experimentaram uma perda média de peso de 6% após um ano de tratamento. Melhoras na glicose em jejum e no número de pessoas atingindo os alvos de HbA<sub>1c</sub> também foram observados.<sup>(4)</sup>

Em uma revisão sistemática publicada em 2016 e metanálise de 26 estudos randomizados com 29.018 adultos obesos ou com sobrepeso tratados com fármacos con-

tra a obesidade, a liraglutida aumentou significativamente (em 454%) a probabilidade de alcançar uma perda de, no mínimo, 5% durante um ano quando comparada com placebo (três estudos com 4.557 pacientes), entre comparações feitas na publicação. Comparada com placebo, foi associada com uma taxa média estimada de 63% de atingir uma perda mínima de 5% de peso e uma taxa média de 34% de atingir uma perda mínima de 10% de peso.

A liraglutida aumentou o risco de interrupção do tratamento devido a eventos adversos em 182%.<sup>(3)</sup>

A dose de liraglutida 3 mg melhorou significativamente os marcadores metabólicos e resultou em menores taxas de pré-diabetes e de desenvolvimento de diabetes tipo 2, conforme relatado em um dos estudos randomizados com 3.731 pacientes obesos sem diabetes tipo 1 (tabela 2).<sup>(3)</sup>

Tabela 2. Mudanças observadas até a semana 56.<sup>\*(3)</sup>

Parâmetro	Liraglutida	Placebo
Hemoglobina glicada (HbA <sub>1c</sub> )	-0,3%	-0,06%
Glicose em jejum	-7,1 mg/dL	-0,1 mg/gL
Pressão arterial sistólica	-4,2 mmHg	-1,5 mmHg
Pressão arterial diastólica	-2,6 mmHg	-1,9 mmHg
Circunferência abdominal	-8,2 cm	-3,9 cm
Pré-diabetes na semana 56	30,8%	67,3%
Diabetes tipo 2 na semana 56	4 pacientes	14 pacientes

\* Todos os resultados foram significativos em favor da liraglutida.

Em um estudo randomizado, publicado em 2020, com 251 adolescentes (idade ≥ 12 anos) obesos que não apresentavam resposta à mudança de estilo de vida isolada, foram incluídos um período de adaptação de 12 semanas de mudanças de estilo de vida, um período de 56 semanas com placebo ou liraglutida 0,6 mg diariamente por uma semana, sendo a dose, então, aumentada semanalmente até a máxima tolerada ou até 3 mg (82,4% do grupo liraglutida chegou a essa dose), e um período

de 26 semanas de seguimento sem tratamento. A liraglutida reduziu significativamente o desvio-padrão do IMC na semana 56, comparada a placebo (diferença de 0,22), conforme tabela 3. Não houve diferença entre os grupos na pontuação total de qualidade de vida (avaliada com um questionário), em mudanças em variáveis glicêmicas e cardiometabólicas ou no desenvolvimento do crescimento ou puberal, incluindo mudanças na idade óssea. Uma proporção significativamente maior de

pacientes tratados com liraglutida interrompeu o tratamento devido a eventos adversos (10,4% contra 0%). No grupo liraglutida, houve um caso de pancreatite moderada, um caso de suicídio (aproximadamente 340 dias após

o início do tratamento) e dois casos de tentativa de suicídio durante o seguimento de 26 semanas. Esses três casos envolvendo suicídio foram considerados improváveis de serem relacionados ao tratamento.<sup>(3)</sup>

**Tabela 3.** Mudanças observadas com adolescentes.<sup>(3)</sup>

Parâmetro	Liraglutida (125 pacientes)	Placebo (126 pacientes)
Mudança absoluta no desvio-padrão do IMC	-0,23 ± 0,05	0 ± 0,05
Mudança absoluta do IMC	-1,39 ± 0,31	0,19 ± 0,33
Mudança absoluta no peso	-2,26 ± 0,94 kg	2,25 ± 0,98 kg
Redução no IMC de, no mínimo, 5%	43,3%	18,7%
Redução no IMC de, no mínimo, 10%	26,1%	8,1%
Circunferência da cintura	-4,35 ± 0,85 cm	-1,42 ± 0,88 cm
Hemoglobina glicada	-0,1% ± 0,03%	-0,03% ± 0,03%
Glicose plasmática em jejum	-1,98 ± 0,85 mg/dL	-0,16 ± 0,86 mg/dL
Frequência cardíaca	1,87 ± 0,91 BPM	-0,14 ± 0,95 BPM

**Legenda:** IMC = índice de massa corporal; BPM = batimentos por minuto.

A eficácia da liraglutida para auxiliar na perda de peso não foi estabelecida com doses menores que 3 mg/dia. Da mesma forma, a segurança e a eficácia do uso concomitante com outros produtos para perda de peso, incluindo fármacos, suplementos alimentares ou fitoterápicos, não foram estabelecidas.<sup>(2)</sup>

O tratamento é iniciado com a injeção subcutânea de liraglutida 0,6 mg uma vez ao dia.<sup>(1-6)</sup> É recomendado um escalonamento de

doses de cinco semanas (tabela 4),<sup>(1,4,6)</sup> para melhorar a tolerabilidade de eventos adversos gastrointestinais,<sup>(4,6)</sup> com aumentos em 0,6 mg a cada semana até atingir a dose máxima de 3 mg uma vez ao dia.<sup>(2-5)</sup> De acordo com o fabricante, doses diárias maiores que 3 mg não são recomendadas.<sup>(6)</sup>

Tabela 4. Cronograma de aumento da dose de liraglutida.<sup>(6)</sup>

Semana	Dose diária
1 <sup>a</sup>	0,6 mg
2 <sup>a</sup>	1,2 mg
3 <sup>a</sup>	1,8 mg
4 <sup>a</sup>	2,4 mg
Manutenção	3,0 mg

Se o paciente não conseguir tolerar os efeitos gastrintestinais em qualquer ponto durante a fase de titulação da dose, o aumento pode ser atrasado em uma semana,<sup>(2,4,5)</sup> mas o tratamento deve ser interrompido se a dose de 3 mg não for tolerada, uma vez que a eficácia com doses menores não foi estabelecida.<sup>(2,5)</sup> Da mesma forma, se o paciente não tolerar o escalonamento das doses por duas semanas consecutivas, deve-se considerar interromper o tratamento.<sup>(6)</sup> Se houver passado mais de três dias desde a última dose de liraglutida, o tratamento deve ser reiniciado com doses de 0,6 mg diárias e aumentado gradativamente até a dose de manutenção.<sup>(2,3)</sup>

O local da injeção e o horário da aplicação podem ser mudados sem ajuste de dose. Deve ser feita a rotação dos locais de aplicação dentro da mesma região, para reduzir o risco de amiloidose cutânea.<sup>(2)</sup>

As mudanças no peso corporal devem ser avaliadas após 16 semanas de tratamento. Se não houver perda de no mínimo 4% do peso inicial, deve-se interromper o tratamento,<sup>(1-5)</sup> pois provavelmente não será efetivo.<sup>(2,3)</sup> O fabricante recomenda a interrupção do tratamento após 12 semanas com a dose de 3,0

mg/dia, caso o paciente adulto não apresente perda ponderal  $\geq 5\%$  do peso inicial, ou o adolescente não apresentar perda ponderal  $\geq 4\%$  do IMC.<sup>(6)</sup>

## SEMAGLUTIDA

Registrada no Brasil em 2018, com o nome comercial de Ozempic® (Novo Nordisk), para o tratamento de diabetes tipo 2,<sup>(8)</sup> como injeção subcutânea em dose única semanal de 1 mg,<sup>(4)</sup> é o fármaco mais recentemente aprovado para o manejo crônico do peso, sob o nome comercial de Wegovy® (Novo Nordisk).<sup>(4,8)</sup> Da mesma forma que liraglutida, é sujeita a prescrição, mas não necessita de retenção de receita.<sup>(8)</sup>

É usada como adjunta à dieta hipocalórica e aumento da atividade física para o manejo crônico de peso em adultos que são obesos ou que tenham sobrepeso e ao menos uma das comorbidades relacionadas ao peso (hipertensão, dislipidemia, diabetes tipo 2<sup>(2,3,7)</sup> ou pré-diabetes, apneia obstrutiva do sono ou doença cardiovascular).<sup>(7)</sup> Também pode ser usada em adolescentes com idade



## AGONISTAS DE GLP-1 APROVADOS PARA O TRATAMENTO DE OBESIDADE

igual ou acima de 12 anos<sup>(3,7)</sup> com peso corporal acima de 60 kg<sup>(7)</sup> e obesidade conforme

definida nos gráficos de crescimento de IMC específicos para idade e sexo (tabela 5).<sup>(3,7)</sup>

Tabela 5. Ponto de corte do IMC para obesidade em adolescentes.<sup>(3,7)</sup>

Idade (anos)	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) no percentil 95%	
	Masculino	Feminino
12	24,2	25,2
12,5	24,7	25,7
13	25,1	26,3
13,5	25,6	26,8
14	26	27,2
14,5	26,4	27,7
15	26,8	28,1
15,5	27,2	28,5
16	27,5	28,9
16,5	27,9	29,3
17	28,2	29,6
17,5	28,6	30

A segurança e a eficácia da semaglutida injetável para o manejo crônico de peso em adultos foram avaliadas em cinco estudos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo e com duração de 68 semanas (estudos STEP). Em três desses estudos, os pacientes receberam aconselhamento sobre exercícios inicialmente e durante os estudos. Quando usada em conjunto com uma dieta reduzida em calorias e aumento de exercícios, esses estudos demonstraram que a semaglutida, comparada com placebo, diminuiu substancialmente o peso do corpo<sup>(2)</sup> (de 9,6% a 12,4%)<sup>(1)</sup> em pacientes que eram obesos ou com sobrepeso (com ou sem diabetes).<sup>(2)</sup> Essa é considerada a maior perda de peso, comparada com todos os outros fármacos

aprovados.<sup>(4)</sup> Esses estudos STEP também demonstraram melhoras na pressão sanguínea sistólica,<sup>(1,4)</sup> colesterol total<sup>(1)</sup> e LDL, hemoglobina glicada<sup>(1,4)</sup> e glicose plasmática em jejum.<sup>(1)</sup>

Em uma revisão sistemática e metanálise de quatro estudos controlados randomizados STEP, publicada em 2024, com 3.087 pacientes com sobrepeso ou obesidade sem diabetes, o tratamento em longo prazo com semaglutida 2,4 mg, uma vez por semana, foi associado com reduções mantidas no peso corporal, com efeitos benéficos sobre fatores de risco cardiovasculares, incluindo IMC, circunferência da cintura e pressão sanguínea, comparada com placebo, após dois anos de seguimento. A semaglutida foi associada com uma



taxa significativamente mais alta de eventos adversos gastrointestinais (77,2% contra 52,2%) e uma taxa numericamente maior de eventos adversos sérios (9,4% contra 6,6%).<sup>(3)</sup>

Como adjunta à mudança de estilo de vida, a semaglutida reduziu significativamente o IMC, na semana 68, comparada a placebo, em um estudo randomizado com 201 pacientes pediátricos (com idade ≥ 12 anos) com IMC ≥ percentil 95%. Os participantes passaram por um período de adaptação de 12 semanas sobre mudanças de estilo de vida (incluindo recomendações de dieta e aconselhamento de exercícios físicos) e foram, então, randomizados em escala 2:1 para semaglutida ou placebo, ambos uma vez por semana. A dose foi titulada a 2,4 mg ou à dose máxima tolerada durante 16 semanas, seguidas por um período

de 52 semanas na dose de manutenção. Daqueles que completaram o estudo, 86,7% estavam na dose de 2,4 mg no final do estudo, enquanto 5% dos pacientes estavam na dose de 1,7 mg. A mudança percentual no IMC a partir do início até a semana 68 foi de +0,6% no grupo placebo e de -16,1% no grupo semaglutida, com uma diferença de tratamento de -16,7 pontos percentuais. Os demais desfechos estão descritos na tabela 6. A proporção de pacientes que interromperam o estudo foi de 10% para cada grupo. Os eventos adversos mais comumente relatados para semaglutida, comparada com placebo, foram náusea (42% contra 18%), vômitos (36% contra 10%), diarreia (22% contra 19%), cefaleia (17% contra 16%), dor abdominal (15% contra 6%) e nasofaringite (12% contra 10%).<sup>(3)</sup>

Tabela 6. Desfechos observados com adolescentes.<sup>(3)</sup>

Parâmetro	Semaglutida (134 pacientes)	Placebo (67 pacientes)
Redução do IMC em, no mínimo, 5%	77,1%	19,7%
Redução do IMC em, no mínimo, 10%	65,1%	7,7%
Redução do IMC em, no mínimo, 15%	57,8%	4%
Peso, mudança média	-14,7 kg	2,7 kg
Circunferência da cintura, mudança média	-12,7 cm	-0,6 cm
Frequência cardíaca, mudança média	1,2 BPM	-2,3 BPM
Pressão arterial sistólica, mudança média	-2,7 mmHg	-0,8 mmHg
Pressão arterial diastólica, mudança média	-1,4 mmHg	-0,8 mmHg
Hemoglobina glicada, mudança média	-0,4%	-0,1%
Colesterol total, mudança média	-8,3 mg/dL	-1,3 mg/dL
Triglicerídeos, mudança média	-28,4 mg/dL	2,6 mg/dL

Legenda: IMC = índice de massa corporal; BPM = batimentos por minuto.

## AGONISTAS DE GLP-1 APROVADOS PARA O TRATAMENTO DE OBESIDADE

A segurança e a eficácia de semaglutida em combinação com outros produtos usados para promover redução de peso não foram estabelecidas.<sup>(2,3)</sup> Não deve ser coadministrada com qualquer outro agonista de receptor de GLP-1.<sup>(3)</sup> Semaglutida também não foi estudada em pacientes com histórico de pancreatite.<sup>(2,3)</sup>

A dose inicial recomendada para adultos e adolescentes acima de 12 anos é 0,25

mg, uma vez por semana, por quatro semanas, seguida por uma titulação mensal de dose por 17 semanas, para melhorar a tolerabilidade dos eventos adversos gastrointestinais, até a dose de manutenção de 2,4 mg semanais (tabela 7).<sup>(1,2,4)</sup> Se o paciente não conseguir tolerar os eventos adversos gastrointestinais em qualquer ponto durante o escalonamento da dose, o aumento pode ser atrasado em quatro semanas.<sup>(2,4)</sup>

Tabela 7. Titulação de dose da semaglutida.<sup>(2,7)</sup>

Semanas	Dose semanal
1 - 4	0,25 mg
5 - 8	0,5 mg
9 - 12	1 mg
13 - 16	1,7 mg
A partir da 17ª semana	2,4 mg

A dose recomendada de manutenção para adultos e adolescentes acima de 12 anos é 2,4 mg, uma vez por semana. Se o paciente adulto não tolerar essa dose, esta pode ser temporariamente diminuída para 1,7 mg, uma vez por semana, por, no máximo, quatro semanas e, então, aumentada para a dose de manutenção de 2,4 mg semanais.<sup>(2,4)</sup> As doses semanais de 0,25 mg, 0,5 mg e 1 mg são somente para início e titulação da dose, não sendo aprovadas como doses de manutenção para o manejo crônico do peso.<sup>(3)</sup>

Caso o adulto não tolere a dose de manutenção de 2,4 mg, o tratamento deve ser interrompido. No caso de adolescentes não tolerarem a dose de 2,4 mg, esta pode ser diminuída para 1,7 mg; porém, se mesmo assim

não houver tolerância à dose reduzida, o tratamento deve ser interrompido.<sup>(2)</sup>

A injeção deve ser administrada uma vez por semana, no mesmo dia, em qualquer horário. Se for perdida uma dose e a próxima dose planejada estiver a mais de dois dias (48 horas), a dose perdida deve ser administrada assim que possível. Caso a próxima dose planejada estiver a menos de 48 horas, não se deve administrar a dose perdida. As doses devem ser continuadas no dia planejado da semana. Se forem perdidas duas ou mais doses consecutivas, a dose deve ser continuada conforme planejado ou, se necessário, pode-se reiniciar o tratamento e seguir, novamente, o escalonamento de doses.<sup>(2)</sup>

A resposta ao tratamento farmacológico-

co deve ser avaliada após três a quatro meses. Se não for atingida uma perda de peso clinicamente significativa, geralmente definida como perda de mais de 4-5% do peso total do corpo, é recomendado que seja considerado um novo plano de tratamento, interrompendo-se o uso da semaglutida,<sup>(1,2)</sup> porque provavelmente o paciente não responderia ao fármaco.<sup>(2)</sup> O fabricante recomenda a interrupção do tratamento, com reavaliação, caso adolescentes não tenham reduzido o IMC em, pelo menos, 5% após 12 semanas na dose semanal de 2,4 mg ou na dose máxima tolerada.<sup>(7)</sup>

Semaglutida foi associada com exacerbações de retinopatia diabética; assim, pacientes com histórico de retinopatia diabética devem ser monitorados. Dano renal agudo também foi associado com semaglutida, sendo recomendado o monitoramento da função renal quando iniciar ou aumentar a dose.<sup>(1)</sup>

Além disso, efeitos colaterais não gastrointestinais como perda de cabelo, alterações de humor e características faciais aprofundadas (“rosto de Ozempic”) são relatados entre usuários de semaglutida na internet. Embora esses casos sejam frequentemente o que é conhecido no mundo médico como “anedóticos”, que são experiências clínicas pessoais, mas nem sempre facilmente verificadas, eles podem ser verdadeiros. Segundo especialistas, algumas dessas mudanças relatadas vêm pela própria perda de peso, não pelo uso do medicamento. Quando uma pessoa perde peso, há o encolhimento das células adiposas, assim como a atrofia dos músculos. Essa rápida perda de peso pode dar a aparência de que o rosto está mudando.<sup>(9)</sup>

## CONSIDERAÇÕES:

Liraglutida e semaglutida, agonistas de GLP-1 aprovados para o tratamento de diabetes tipo 2, demonstraram causar perda de peso e, recentemente, foram aprovadas também para o tratamento da obesidade e sobrepeso, associadas a alterações nos hábitos de vida. Com isso, têm causado grande curiosidade e expectativa de resultados.

A opção farmacológica mais apropriada para perda de peso vai depender de parâmetros específicos de cada paciente, incluindo outras possíveis doenças concomitantes, uso simultâneo de outros medicamentos, eventos adversos, preferências do paciente e custo.<sup>(1)</sup>

Cabe ao farmacêutico aconselhar os pacientes de que estes são medicamentos que devem ser administrados em conjunto com uma mudança de estilo de vida, adotando-se dieta e exercícios adequados.

Embora não sejam sujeitos a controle especial, são sujeitos à prescrição, o que pressupõe que o paciente deva ser acompanhado durante o tratamento. O monitoramento do tratamento, incluindo eventos adversos e progresso na perda de peso, deve ser frequente.

## AGONISTAS DE GLP-1 APROVADOS PARA O TRATAMENTO DE OBESIDADE

### Referências:

- 1) DUNICAN, K.C.; DAWSON, A. Obesity. In: ZEIND, C.S. *et al.* **Applied therapeutics**. The clinical use of drugs. 12. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2024. p.793-805.
- 2) COBAUGH, D.J. (Ed). **AHFS Drug Information**. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2024.
- 3) MERATIVE. **Merative™ Micromedex® Drugdex®**. Electronic version. Ann Arbor, Michigan: Merative. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 06 ago. 2024.
- 4) SHEEHAN, A.H.; CHEN, J.T.; YANOVSKI, J.A. Obesity. In: DIPIRO, J.T. *et al.* **DiPiro's Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach**. 12. ed. New York: McGraw-Hill, 2023. p.2519-2543.
- 5) SWEETMAN, S.C. (Ed). **Martindale: The Complete Drug Reference**. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Electronic version. Ann Arbor, Michigan: Merative. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 06 ago. 2024.
- 6) SAXENDA: liraglutida, solução injetável. São Paulo: Novo Nordisk, 2024. Bula para profissionais de saúde.
- 7) WEGOVY: semaglutida, solução injetável. São Paulo: Novo Nordisk, 2024. Bula para profissionais de saúde.
- 8) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consultas**. Medicamentos. Disponível em: <<http://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>>. Acesso em 06 ago. 2024.
- 9) KALTER, L. **Popular weight loss drugs can carry some gnarly side effects**. 13 jun. 2023. Disponível em: <<https://www.medscape.com/s/viewarticle/993139>>. Acesso em 06 ago. 2024.

CENTRO DE INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS DO CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA DO ESTADO DO PARANÁ  
CIM FORMANDO - Edição nº 03 - Ano XXI - 2024

Pesquisa e elaboração: Centro de Informação sobre Medicamentos.  
Gerente Técnico-Científico: Karin Juliana Bitencourt Zaros - CRF-PR 15.619  
Farmacêuticos: Jackson Carlos Rapkiewicz - CRF-PR 14.200  
Rafaela Grobe - CRF-PR 16.311  
Diagramação: Michelly M T Lemes Trevisan