

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

**EVENTOS ADVERSOS ASSOCIADOS AO USO DE AGONISTAS DE  
GLP-1 EM INDIVÍDUOS COM SOBREPESO OU OBESIDADE E OS  
RISCOS DA AUTOMEDICAÇÃO - UMA REVISÃO NARRATIVA**

**RENATA VICTÓRIA DA CRUZ OHLWEILER**

PORTO ALEGRE

2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

Renata Victória da Cruz Ohlweiler

**EVENTOS ADVERSOS ASSOCIADOS AO USO DE AGONISTAS DE GLP-1 EM  
INDIVÍDUOS COM SOBREPESO OU OBESIDADE E OS RISCOS DA  
AUTOMEDICAÇÃO - UMA REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do  
Sul como requisito à obtenção do título de  
grau de Farmacêutica.

Professora Orientadora: Dra. Rosane Gomez

PORTO ALEGRE  
2023

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, agradeço a Deus por me guiar em toda a minha trajetória e me conceder força e sabedoria para enfrentar os desafios ao longo do caminho.

À minha família, em especial aos meus pais, Núbia Barros da Cruz e Rubens Steigleder Ohlweiler, à minha tia, Andréa Barros da Cruz, por todo apoio e carinho de sempre, e às minhas amadas avós, Maria Vera Barros da Cruz e Nilza Steigleder Ohlweiler, esta última que não está mais entre nós, mas cujo papel fundamental em minha vida jamais será esquecido. O apoio, carinho e ensinamentos delas têm sido a luz que me acompanha em todos os momentos.

À minha namorada, Sandrine Tejada, agradeço por estar ao meu lado diariamente, oferecendo seu apoio e amor incondicional e sendo meu porto seguro em todos os momentos.

Agradeço também a todos os meus professores, que foram fundamentais em minha jornada acadêmica, mas especialmente à minha orientadora, Prof. Dra. Rosane Gomez. Sua dedicação em me acompanhar nesse processo e sua vasta experiência e conhecimento foram essenciais para a concretização deste trabalho.

Ao meu cachorro Romeu, obrigado por ser meu companheiro e trazer tanta alegria, descontração e amor à minha vida.

A todos que de alguma forma contribuíram para o meu crescimento pessoal e acadêmico, meu sincero agradecimento. Sem vocês, este trabalho não seria possível. Obrigada!

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE SIGLAS</b> .....	<b>V</b>
<b>LISTA DE QUADROS</b> .....	<b>VI</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>VII</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>VIII</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>09</b>
1.1 OBESIDADE .....	09
1.2 HISTÓRIA DOS FÁRMACOS ANTI-OBESIDADE AO LONGO DO TEMPO .....	10
1.3 ATUAL FARMACOTERAPIA ANTI-OBESIDADE .....	11
1.4 AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1 .....	11
1.5 LIRAGLUTIDA.....	12
1.6 SEMAGLUTIDA.....	13
1.7 EVENTOS ADVERSOS E REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS.....	14
1.8 A PRÁTICA DA AUTOMEDICAÇÃO E A ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO .....	15
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>17</b>
2.1 OBJETIVOS GERAIS.....	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	17
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	<b>18</b>
<b>4 RESULTADOS</b> .....	<b>19</b>
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	<b>25</b>
5.1 ABORDAGENS INTEGRADAS PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE .....	25
5.2 POTENCIAL DOS AGONISTAS DE GLP-1 .....	25
5.3 EFICÁCIA LIRAGLUTIDA VERSUS SEMAGLUTIDA .....	26
5.4 EVENTOS ADVERSOS .....	27
<b>5.4.1 Distúrbios gastrointestinais</b> .....	<b>27</b>
<b>5.4.2 Aumento de lipase e amilase séricas</b> .....	<b>28</b>
<b>5.4.3 Pancreatite aguda</b> .....	<b>29</b>
<b>5.4.4 Colelitíase</b> .....	<b>30</b>
<b>5.4.5 Lesão nos locais de injeção</b> .....	<b>30</b>
<b>5.4.6 Alteração nos batimentos cardíacos</b> .....	<b>31</b>
<b>5.4.7 Desordens psiquiátricas</b> .....	<b>31</b>
<b>5.4.8 Neoplasias malignas</b> .....	<b>32</b>
5.5 ESTRATÉGIAS DOS ENSAIOS CLÍNICOS SELECIONADOS.....	33

<b>5.5.1. Critérios de exclusão de participantes.....</b>	<b>33</b>
<b>5.5.2. Critérios de descontinuação .....</b>	<b>34</b>
<b>5.5.3 Acompanhamentos .....</b>	<b>34</b>
<b>5.5.4 Protocolos de intervenções no estilo de vida .....</b>	<b>34</b>
<b>5.5.5 Protocolos de tratamento com semaglutida e liraglutida.....</b>	<b>35</b>
5.6 A AUTOMEDICAÇÃO NA BUSCA PELO EMAGRECIMENTO.....	36
5.7 O IMPACTO DAS MÍDIAS SOCIAIS NA VENDA E ESCASSEZ DOS AGONISTAS DE GLP-1 .....	37
5.8 O PAPEL DO FARMACÊUTICO NESSE CONTEXTO .....	38
<b>6 LIMITAÇÕES .....</b>	<b>41</b>
6.1 LIMITAÇÕES DOS ESTUDOS SELECIONADOS .....	41
<b>6.1.1 Representatividade .....</b>	<b>41</b>
<b>6.1.2 Notificações dos eventos adversos.....</b>	<b>42</b>
<b>6.1.3 Tempo de duração .....</b>	<b>42</b>
<b>6.1.4 Inabilidade de predizer o mundo real .....</b>	<b>43</b>
6.2 LIMITAÇÕES DO PRESENTE ESTUDO .....	43
<b>7 CONCLUSÃO .....</b>	<b>44</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>45</b>

## LISTA DE SIGLAS

**ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária**

**AR de GLP-1 – agonista do receptor de *Glucagon like peptide-1***

**CFF - Conselho Federal de Farmácia**

**DM2 - diabetes melito tipo 2**

**EA – evento adverso**

**ECR - ensaio clínico randomizado**

**EMA - European Medicines Agency**

**EO - estudo observacional**

**FDA - Food and Drug Administration**

**GLP1 - *Glucagon like peptide-1***

**Hba1c - Hemoglobina glicada**

**IMC - índice de massa corporal**

**MA - metanálise**

**MIPs - medicamentos isentos de prescrição**

**NEP - neprilisina**

**OMS - Organização Mundial da Saúde**

**RAM – reação adversa a medicamentos**

**RS - revisão sistemática**

**SC - subcutânea**

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1:</b> Estratégia de pesquisa. ....	18
<b>Quadro 2:</b> Artigos selecionados no PubMed e seus principais resultados de EAs..	21
<b>Quadro 3:</b> Artigos selecionados no Google Scholar e suas principais informações.	23
<b>Quadro 4:</b> Esquema de dosagem da semaglutida. ....	35
<b>Quadro 5:</b> Esquema de dosagem da liraglutida. ....	36

## RESUMO

A obesidade é um desafio global de saúde, com múltiplos fatores envolvidos em seu desenvolvimento. A Organização Mundial da Saúde estima que até 2025 haverá mais de 2,3 bilhões de adultos acima do peso, sendo 700 milhões com obesidade. Essa condição está associada a risco para diversas doenças crônicas, tornando essencial a adoção de medidas de prevenção e tratamento. Os agonistas do receptor de GLP-1 são medicamentos inovadores, primeiramente comercializados como antidiabéticos, mas que têm se mostrado eficazes na perda de peso e promoção de benefícios cardiometabólicos. No entanto, seu uso também está associado a eventos adversos. Mesmo aprovados pela ANVISA para o tratamento da obesidade, estão sendo utilizados indiscriminadamente, principalmente para fins estéticos, sem supervisão profissional. Isto resulta em escassez dos fármacos e preocupação dos profissionais quanto aos riscos à saúde. Este estudo teve como objetivo analisar os eventos adversos do uso de medicamentos agonistas do receptor de GLP-1 e os riscos associados à automedicação no emagrecimento, além de ressaltar o papel essencial do farmacêutico nesse contexto. A metodologia utilizada foi uma revisão narrativa com busca em bases de dados como PubMed, Google Scholar e Vigimed. Observou-se que a liraglutida e a semaglutida são eficazes na perda de peso, mas também apresentam eventos adversos leves, moderados e graves, apesar das medidas adotadas para minimizá-los. O uso indiscriminado desses fármacos traz riscos à saúde, destacando a importância do monitoramento pós-comercialização e o papel crucial do farmacêutico na promoção do uso racional de medicamentos e na detecção e monitoramento de reações adversas, assim garantindo segurança, bem-estar e qualidade de vida aos indivíduos.

**Palavras-chave:** obesidade, automedicação, eventos adversos, atenção farmacêutica, agonistas do receptor de GLP-1, liraglutida, semaglutida.



## ABSTRACT

Obesity is a global health challenge, with multiple factors involved in its development. The World Health Organization estimates that by 2025, there will be over 2.3 billion overweight adults, with 700 million of them considered obese. This condition is associated with the risk of various chronic diseases, making prevention and treatment measures essential. GLP-1 receptor agonists are innovative medications, initially marketed as antidiabetic drugs, but they have proven effective in weight loss and promoting cardiometabolic benefits. However, their use is also associated with adverse events. Despite being approved by ANVISA for obesity treatment, they are being used indiscriminately, especially for aesthetic purposes, without professional supervision. This leads to a shortage of drugs and concerns among healthcare professionals about potential health risks. This study aimed to analyze the adverse events associated with the use of GLP-1 receptor agonist medications and the risks associated with self-medication for weight loss, while emphasizing the essential role of pharmacists in this context. The methodology used was a narrative review with searches conducted in databases such as PubMed, Google Scholar, and Vigimed. It was observed that liraglutide and semaglutide are effective in weight loss, but they also present mild, moderate, and severe adverse events, despite measures taken to minimize them. The indiscriminate use of these drugs poses health risks, highlighting the importance of post-marketing monitoring and the crucial role of pharmacists in promoting rational drug use and detecting and monitoring adverse reactions, thereby ensuring safety, well-being, and quality of life for individuals.

**Keywords:** obesity, self-medication, adverse events, pharmaceutical care, GLP-1 receptor agonists, liraglutide, semaglutide.

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 OBESIDADE

A obesidade é definida como uma doença crônica, com muitos fatores envolvidos, sendo eles, comportamentais, psicológicos e/ou genéticos. É caracterizada pela sua evolução complexa e também associada com a dificuldade em alcançar metas estipuladas e atingir resultados desejados apenas com mudanças relacionadas aos hábitos de vida (ASSIS et al., 2021). É considerada pandêmica, progressiva e recidivante. Estima-se que em 2025 sejam mais de 2,3 bilhões de adultos acima do peso no mundo e destes, 700 milhões terão obesidade, com índice de massa corporal (IMC) acima de  $30 \text{ kg/m}^2$  (ABESO, 2022). Para prevenir a obesidade, faz-se necessários comportamentos saudáveis desde os primeiros estágios de vida (ASSIS et al., 2021; BRAY; KIM; WILDING, 2017).

No Brasil, na década de 1980, havia uma alta incidência de desnutrição, mas essa situação se reduziu. Entretanto, atualmente, o país enfrenta um aumento preocupante nos índices de sobrepeso e obesidade. Essa transformação no perfil nutricional é comum em nações em desenvolvimento (BATISTA; FILHO; RISSIN 2003). Dados recentes mostram que mais de 50% da população brasileira apresenta sobrepeso e 19,8% obesidade. Em Porto Alegre, a obesidade atinge 21,7% da população (ABESO, 2022). Tem-se observado uma elevação da prevalência no excesso de peso para ambos os sexos, sendo as maiores prevalências na faixa de 40 a 59 anos de idade. Os fatores de risco observados envolvem maus hábitos, como alimentação não saudável e falta de atividades físicas (FERREIRA; SCZWARCOWALD; DAMACENA, 2019).

Essa doença causa diversos prejuízos à saúde dos indivíduos. Ela pode encurtar o tempo de vida e lesionar alguns órgãos, o que aumenta o risco de problemas relacionados à função de muitos sistemas (BRAY et al., 2016). Ademais, as pessoas obesas têm uma maior chance de apresentar diagnóstico de outras doenças crônicas não transmissíveis, como diabetes melito tipo 2 (DM2), hipertensão arterial e outras doenças cardiovasculares (BRAY et al., 2016; FERREIRA; SCZWARCOWALD; DAMACENA, 2019).

Para o diagnóstico da obesidade, o primeiro parâmetro avaliado é o IMC ( $\text{kg/m}^2$ ), mas o diagnóstico pode ir além, pois também envolve avaliação clínica

completa, física e metabólica. O tratamento é individualizado, uma vez que cada pessoa possui uma combinação única de fatores genéticos, ambientais e comportamentais. Além disso, exige uma abordagem multidisciplinar com metas colaborativas, consideração de terapias adequadas e estratégias para lidar com esse crescente problema. Nesse contexto, o apoio dos profissionais de saúde é essencial (ASSIS et al., 2021).

O primeiro passo para reverter essa situação são recomendações referentes às alterações de hábitos de vida. Contudo, para indivíduos que não alcançam sucesso com o manejo dietético e a realização de exercícios, faz-se necessário, muitas vezes, a instituição de terapia medicamentosa (BRAY et al., 2016). Para a obesidade grave ( $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ), a cirurgia bariátrica ainda é a melhor opção, pois é mais eficaz quando comparada ao tratamento medicamentoso. Com o surgimento de novas classes de medicamentos para essa finalidade, é possível que esse cenário se transforme e as novas terapias representem uma parcela maior nas opções de tratamento (GRILL, 2020).

## 1.2 HISTÓRIA DOS FÁRMACOS ANTI-OBESIDADE AO LONGO DO TEMPO

A história da farmacoterapia anti-obesidade tem sido marcada por medicamentos que mostraram eficácia na redução de peso corporal, mas também apresentaram preocupações sérias com a segurança dos indivíduos devido a efeitos adversos graves, como problemas cardíacos, psiquiátricos e, até mesmo, risco de morte.

Um exemplo disso foram as famosas “pílulas dietéticas”, contendo tiroxina e o desacoplador da cadeia respiratória 2,4-dinitrofenol, que mostraram eficácia na redução do peso corporal, mas, em contrapartida, os usuários podiam desenvolver tireotoxicose e hipertermia potencialmente fatal, respectivamente. Posteriormente, agentes anorexígenos derivados da anfetamina, como desoxiefedrina e dietilpropiona, tornaram-se populares, contudo, alterações nas licenças foram necessárias, pois foi percebido um grande risco de dependência. Em 1992, o uso combinado de fentermina e fenfluramina demonstrou resultados impressionantes para redução do peso, porém seu uso foi interrompido por causar anormalidades valvares em pacientes jovens. Outro exemplo foi a sibutramina, que foi aprovada pelo FDA logo depois, com um poderoso efeito anorexígeno, mas foi retirada do

mercado nos Estados Unidos e na Europa devido a problemas cardiovasculares revelados em um estudo pós-comercialização. O rimonibanto, um antagonista do receptor canabinóide-1, foi licenciado na Europa em 2006, entretanto, alguns pacientes apresentaram distúrbios psiquiátricos graves, que levaram à retirada do fármaco do mercado dois anos depois (JONES; BLOOM, 2015).

No entanto, a busca por fármacos mais seguros e eficazes para tratar a obesidade continua (JONES; BLOOM, 2015). Fitoterápicos e outras formulações empíricas contendo fibras e algas também são amplamente comercializadas e utilizadas pela população em geral para o controle do peso. Porém, não há estudos bem conduzidos avaliando sua eficácia e segurança e não são consideradas na seleção de medicamentos para tratamento da obesidade (COSTA, 2015).

### 1.3 ATUAL FARMACOTERAPIA ANTI-OBESIDADE

Apesar da preocupação com a segurança devido aos eventos adversos relatados no passado, ainda há um crescente aumento de peso da população, o que torna a situação alarmante. Portanto, durante os últimos anos foram desenvolvidos novos fármacos para o controle dessa condição em adultos com IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> e sobrepeso em adultos com IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> com pelo menos uma comorbidade. Nos Estados Unidos, a Food and Drug Administration (FDA), órgão responsável pelo controle do uso de medicamentos naquele país, aprova o uso de orlistate, liraglutida e semaglutida ou as formulações contendo associações de fentermina e topiramato ou naltrexona e bupropiona (DENG et al., 2022; JONES; BLOOM, 2015).

No Brasil, a ANVISA autoriza o uso de orlistate, sibutramina, semaglutida e liraglutida para o controle da obesidade. A classe dos agonistas do receptor de GLP-1 (do inglês: *Glucagon-like peptide-1*), como a liraglutida e a semaglutida, teve uma popularização nos últimos anos, resultando em um uso indiscriminado desses fármacos e conseqüente aumento das vendas (ABESO, 2016; ANVISA, 2023).

### 1.4 AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1

O peptídeo análogo ao glucagon (GLP-1) é um hormônio intestinal produzido principalmente no íleo distal e no cólon. Seu papel fisiológico está relacionado ao equilíbrio energético, promovendo o retardo do esvaziamento gástrico durante a

digestão de alimentos, aumentando a secreção de insulina e inibindo a secreção de glucagon. Uma vez absorvido, alcança o hipotálamo no sistema nervoso central, promovendo saciedade e redução do apetite. Os fármacos agonistas do receptor GLP-1 têm como efeito a mimetização das ações fisiológicas do hormônio endógeno, aumentando a secreção de insulina e reduzindo a glicemia, sendo primariamente indicados no tratamento do DM2 (BAYS, 2004).

Estudos mostraram que os análogos do receptor de GLP-1, além de serem utilizados no tratamento do DM2, também contribuem de uma forma importante com a perda de peso, desempenhando um papel fisiológico no controle do apetite e reduzindo o consumo de energia (DRUCKER, 2022; MÜLLER et al., 2019).

### 1.5 LIRAGLUTIDA

A liraglutida é uma variante modificada do GLP-1 humano. Essa modificação foi realizada substituindo a lisina 34 por arginina próxima ao terminal NH<sub>2</sub> e adicionando um ácido graxo C16 no grupo ε-amino da lisina (posição 26) com a utilização de um espaçador de ácido γ-glutâmico. Esse fármaco estimula a liberação de insulina dependente de glicose, melhorando a função das células β, retardando o esvaziamento gástrico e promovendo a sensação de saciedade precoce, o que contribui na perda de peso. A liraglutida, na dose de 3,0 mg, foi aprovada pela FDA e pela European Medicines Agency (EMA) para o tratamento da obesidade. A sua meia-vida é em torno de 13 horas, sendo administrada uma vez ao dia (DENG et al., 2020; WAJCBURG; AMARAH, 2010).

No Brasil, a injeção subcutânea de liraglutida (Saxenda®) foi aprovada pela ANVISA em 2016 para ser utilizada em associação a aconselhamento de nutrição saudável e atividade física para controle crônico de peso em adultos (ABESO, 2016). Mais recentemente, em 2020, foi aprovada para uso em adolescentes de 12 a 18 anos para a mesma finalidade, tornando-se o único tratamento para obesidade aprovado para essa faixa etária no país (ABESO, 2023). O Victoza® é o nome comercial da liraglutida fabricada pela empresa Novo Nordisk®, destinada a pacientes com diabetes.

Mais recentemente, o mesmo laboratório desenvolveu a semaglutida, que tem ação semelhante, porém levou a resultados superiores, e passou a vendê-la para

tratar DM2 sob o nome de Ozempic® e sobrepeso ou obesidade sob o nome comercial de Wegovy® (ABESO, 2023).

## 1.6 SEMAGLUTIDA

A semaglutida é uma forma modificada da liraglutida, com alterações na sua estrutura química. Essas modificações envolvem a substituição de alanina por um ácido aminoisobutírico na segunda posição do N-terminal. Além disso, houve a troca do ácido graxo C16 pelo ácido graxo C18, que é ligado por um espaçador sintético. Essas modificações prolongaram a meia vida da semaglutida, que é em torno de 160 horas, permitindo sua administração subcutânea apenas uma vez por semana (MÜLLER et al., 2019). A semaglutida obteve aprovação da FDA em junho de 2021 para o tratamento de indivíduos com excesso de peso ou obesidade (DENG et al., 2022).

No Brasil, a semaglutida (Wegovy®) na forma de injeção subcutânea e na dose de 2,4 mg foi aprovada pela ANVISA em 2023, como um adjuvante à dieta hipocalórica e exercício físico, promovendo perda e manutenção de peso em pacientes com  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$  ou em pacientes com  $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$  com pelo menos uma comorbidade, como, por exemplo, DM2, hipertensão ou dislipidemia. No entanto, ainda não está disponível nas farmácias. Além disso, é recomendado considerar sua descontinuação se pelo menos 5% da perda de peso corporal basal não for alcançada em 3 meses (ADA, 2022; ANVISA, 2023).

A semaglutida (Ozempic®), também na forma de injeção subcutânea e na dose de 1,0 mg, já é vendida no Brasil. Contudo, nessa apresentação, é usada no tratamento da obesidade de maneira off label, uma vez que a sua indicação pela ANVISA é como adjuvante à dieta e exercícios físicos para melhorar o controle glicêmico em adultos com DM2 em associação com outros fármacos ou como monoterapia, quando a metformina não é tolerada (ANVISA, 2023).

Apesar de serem da mesma classe, a semaglutida apresentou melhores resultados em relação à liraglutida na redução do peso corporal (em torno de - 15% versus - 6% em um período de 68 semanas). Esses achados podem ser explicados por possíveis diferenças no mecanismo de ação. No entanto, o uso desses fármacos está associado a desconfortos gastrointestinais leves e transitórios, além de outros eventos adversos, como disfunções hepatobiliares. Efeitos graves são relatados em

menor frequência e, por isso, esses fármacos estão sendo considerados, em geral, seguros e bem tolerados (DENG et. al., 2022).

Embora os agonistas do receptor de GLP-1 devam ser prescritos por médicos, a procura tem aumentado consideravelmente, frequentemente utilizados por automedicação, pois, apesar de não serem medicamentos isentos de prescrição (MIPs), suas vendas não são acompanhadas por retenção de receita. Portanto, há uma preocupação em relação ao seu uso indiscriminado. No Brasil, a demanda está sendo maior que a prevista, gerando uma falta da semaglutida (Ozempic®) nas farmácias.

## 1.7 EVENTOS ADVERSOS E REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Evento adverso (EA) é qualquer ocorrência médica indesejável relacionada ao uso de medicamento, como reações adversas a medicamentos (RAMs), intoxicações, desvio de qualidade, uso abusivo, inefetividade terapêutica, erros de medicação e interações medicamentosas. Dessa forma, não possui, necessariamente, relação de causalidade com o fármaco (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

Já as RAMs são definidas como quaisquer respostas indesejáveis e não intencionais a um medicamento. Elas ocorrem em dose e posologia habituais e adequadas. Embora algumas RAMs sejam imprevisíveis, muitas podem ser evitáveis com estratégias e monitorização adequadas. Para o gerenciamento das RAMs na prática, faz-se necessário o manejo farmacoterapêutico ou, até mesmo, a suspensão do fármaco causador (COLEMAN; PONTEFRACCT, 2016).

Nesse contexto, o sistema de farmacovigilância é fundamental, uma vez que visa monitorar a segurança e efetividade de um medicamento em todas as suas fases de desenvolvimento. No entanto, destaca-se, que muitos estudos têm limitações, como falta de representatividade de alguns grupos étnicos e raciais e curta duração do acompanhamento do tratamento. Isso contribui para que o perfil de segurança do fármaco não seja amplamente analisado (LEE, 2009).

Dessa maneira, o monitoramento pós-comercialização de um fármaco disponibilizado para a venda recentemente, como é o caso da liraglutida e semaglutida, torna-se ainda mais essencial. Isso possibilita a identificação de

reações adversas menos notificadas nos ensaios clínicos e interações não identificadas nas outras fases dos estudos (LEE, 2009).

Embora um medicamento possa ser considerado seguro, é crucial destacar que seu uso impróprio pode acarretar diversos riscos à saúde. A utilização generalizada de medicamentos sem a devida supervisão médica, frequentemente associada à falta de consciência sobre os danos que podem causar, é apontada como uma das principais causas das intoxicações humanas registradas no país (LESSA, 2008). De forma geral, os tratamentos devem ser realizados com a orientação de profissionais da saúde para que eventos adversos possam ser evitados e/ou acompanhados de perto e manejados de forma correta.

## 1.8 A PRÁTICA DA AUTOMEDICAÇÃO E A ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO

A automedicação é muito frequente e cada vez mais crescente em vários lugares do mundo. Os MIPs são indicados para doenças agudas autolimitadas, frequentemente tratadas com automedicação, com a supervisão de um farmacêutico. Essa abordagem racional alivia o sistema de saúde (ARRAIS et al., 2016). No entanto, a automedicação, quando realizada de forma imprópria, causa muitos riscos à saúde, devido aos eventos adversos, às interações medicamentosas e ao mascaramento de doenças, que podem levar a outros distúrbios, representando, assim, um problema de saúde pública (SANTAMARIA et al., 2022).

Essa prática faz parte da cultura dos brasileiros. Em uma Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM), que foi realizada entre os anos de 2013 a 2014, foi identificado que a prevalência da automedicação no Brasil é igual a 16,1% (ARRAIS et al., 2016). Já, de acordo com uma pesquisa de 2019 realizada pelo Conselho Federal de Farmácia (CFF), por meio do DataFolha®, observou-se que cerca de 77% dos brasileiros fazem uso de medicamentos por conta própria, sendo essa prática mais prevalente no sexo feminino (53%) (CFF, 2019). Dores de cabeça, resfriados e febre lideram os sintomas que levam as pessoas a se automedicarem. Os analgésicos ganham destaque, pois são os mais consumidos (ICTQ, 2018).

A automedicação no Brasil pode ser motivada por diversos elementos, que incluem o poder de compra, aspectos culturais, acesso a informações e nível de instrução. No Brasil, onde é difícil obter acesso à saúde e muitas pessoas não têm



condições financeiras para contratação de planos de saúde, essa prática se torna comum. Além disso, a falta de cumprimento obrigatório da prescrição no momento da dispensação de medicamentos favorece o uso inadequado de substâncias que requerem prescrição, incluindo a liraglutida e a semaglutida (FERNANDES; CEMBRANELLI, 2015).

A pesquisa feita pelo DataFolha® também analisou a forma de aquisição dos medicamentos, concluindo que à exceção dos antidiabéticos, como hipoglicemiantes e insulinas, que possuem maior frequência de aquisição na rede pública de saúde, para todos os outros, o mais comum é a compra do produto em drogarias (CFF, 2019). Isso ressalta ainda mais a atuação do farmacêutico nesses ambientes, uma vez que está habilitado para promover o uso racional de medicamentos, contribuindo para efetividade e segurança dos tratamentos. Além disso, há, muitas vezes, uma relação direta entre o farmacêutico e o usuário do medicamento. Isso facilita o acompanhamento farmacoterapêutico, tornando possível a identificação, avaliação e monitoramento de possíveis eventos adversos (PEREIRA; FREITAS, 2008).

Todavia, o farmacêutico precisa ser formado para pensar criticamente e treinado para estreitar essa relação profissional com o usuário do medicamento, que muito se perdeu durante a história devido aos interesses e às influências comerciais (ANGONESI; SEVALHO, 2010).

Diante do exposto, esta revisão narrativa tem como objetivo analisar e descrever os eventos adversos associados ao uso de fármacos agonistas do receptor de GLP-1 em indivíduos com obesidade ou sobrepeso, bem como descrever os riscos da automedicação, seja para fins estéticos ou para o tratamento da obesidade. Os estudos clínicos analisados foram realizados com prescrição e acompanhamento de profissionais da saúde. Além disso, tiveram critérios de inclusão e exclusão bem estabelecidos, assim, excluindo a automedicação. Contudo, vale ressaltar e analisar criticamente esses estudos, devido ao cenário atual, à explosão na demanda desses fármacos e seu uso sem prescrição e orientação médica com o objetivo de emagrecer. Nessa perspectiva, é importante discutir o papel crucial do farmacêutico frente a essa prática que tem se tornado cada vez mais comum.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVOS GERAIS

- Analisar os eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos agonistas do receptor de GLP-1 e identificar os riscos da automedicação no processo de emagrecimento.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar os principais efeitos adversos associados ao uso de agonistas GLP-1;
- Descrever os fatores que contribuem para a prática da automedicação;
- Destacar a importância do farmacêutico diante a esse cenário e no acompanhamento farmacoterapêutico em pacientes com sobrepeso ou obesidade.

### 3 METODOLOGIA

Para realização desta revisão narrativa, utilizou-se base de dados eletrônicas, como Google Scholar e PubMed.

A fim de alcançar resultados fidedignos, a escolha dos artigos foi feita de maneira sistemática, atendendo alguns critérios de busca. Os seguintes descritores foram utilizados em combinação: “agonistas GLP-1”, “atenção farmacêutica”, “automedicação”, “eventos adversos”, “liraglutida”, “obesidade” e “semaglutida” e seus respectivos correspondentes em inglês, sendo combinados com operadores booleanos AND e OR. Além disso, as escolhas também foram baseadas em alguns questionamentos norteadores, como: “Quais os eventos adversos associados ao uso de agonistas do receptor de GLP-1 em pacientes com obesidade ou com sobrepeso? Quais são os riscos da automedicação e qual é o papel do farmacêutico frente a essa prática?”.

Os critérios de inclusão usados para tornar os artigos analisados como elegíveis foram estudos em indivíduos com obesidade ou com sobrepeso, em português e inglês, dos últimos 10 anos, com disponibilidade de texto completo e acesso gratuito. Os critérios de exclusão foram estudos em animais, artigos que não tivessem a metodologia bem esclarecida e que não tivessem afinidade com o tema proposto. Ademais, também utilizamos a estratégia PICO para melhor construção da pesquisa (Quadro 1).

**Quadro 1:** Estratégia de pesquisa.

<b>P:</b> População	Indivíduos com sobrepeso ou obesidade
<b>I:</b> Intervenção	Semaglutida e/ ou liraglutida
<b>C:</b> Controle	Placebo e/ou outros
<b>O:</b> Desfecho	Eventos adversos

Além disso, também foram utilizados dados públicos governamentais, disponibilizados pelo sistema de farmacovigilância brasileiro, o VigiMed. Esse sistema é fornecido pela ANVISA para o monitoramento de EAs relacionados a medicamentos e vacinas.

## 4 RESULTADOS

Dos 189 estudos identificados no banco de dados PubMed, 22 foram selecionados pelo título e resumo e, após a leitura do texto completo, 9 artigos foram selecionados, incluindo 5 ensaios clínicos randomizados (ECR), 3 revisões e meta-análises (RS) e 1 estudo observacional (EO) retrospectivo. Já na base de dados do Google Scholar foram identificados 12 estudos. Desses, 7 foram selecionados com base no título e resumo. Após a leitura completa dos textos, foram escolhidos 3 artigos, incluindo 1 pesquisa de campo observacional, 1 monografia e 1 revisão integrativa.

Ao todo, foram selecionados 12 artigos para esta revisão. No Quadro 2, são apresentadas as informações das pesquisas extraídas do PubMed. Já no Quadro 3, estão disponíveis as informações referentes aos estudos selecionados do Google Scholar.

Quase todos os estudos escolhidos no PubMed eram randomizados, comparando participantes em tratamento com análogos de GLP-1 (semaglutida e liraglutida), associado a intervenção no estilo de vida a participantes em tratamento com placebo. Somente 1 estudo estava inserido em um ambiente realista, pois foi um estudo observacional retrospectivo. Os estudos tiveram uma duração média de 68 semanas, sendo apenas 1 ensaio clínico de 104 semanas, que é considerado o mais longo até o momento. Todos tinham como objetivo comum avaliar a eficácia, segurança e/ou tolerabilidade dos fármacos. A grande maioria teve como amostra participantes adultos, com histórico de tentativas malsucedidas de perda de peso por meio de intervenções dietéticas. Apenas 1 estudo foi realizado em adolescentes de 12 a 18 anos (WEGHUBER et al., 2022). Os participantes apresentavam um IMC igual ou superior a 27, juntamente com a presença de pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso. Adicionalmente, participantes com um IMC igual ou superior a 30 também foram incluídos.

De forma geral, apesar de serem da mesma classe, a semaglutida apresentou resultados mais satisfatórios em termos de eficácia, resultando em maior redução no peso corporal (em torno de 15% após 68 semanas de tratamento), quando comparada à liraglutida. Em relação à segurança, os eventos adversos descritos na literatura são semelhantes entre os dois fármacos. No entanto, o risco de descontinuação do tratamento foi maior nos grupos tratados com liraglutida (em

média 3,2% semaglutida x 12,6% liraglutida) (RUBINO et al., 2022). Ademais, em geral, os eventos adversos foram mais frequentes nos grupos tratados em relação aos grupos controles.

Os EAs mais mencionados foram distúrbios gastrointestinais, como náusea (41%), diarreia (25%), constipação (22%), vômito (20%), dor abdominal (12%), eructação (6%) e flatulência (5,5%). Outros frequentemente observados foram alterações nos batimentos cardíacos e reações nos locais de injeção, este principalmente no grupo tratado com liraglutida.

Reações graves também ocorreram, principalmente doenças hepatobiliares e gastrointestinais, como colelitíase (1,6%) e pancreatite aguda (<1%); neoplasias malignas (em baixa incidência) também foram relatadas e eventos psiquiátricos foram observados em um estudo, com um valor aumentado no grupo tratado com liraglutida (2,4% semaglutida x 5,5% liraglutida). Em um ensaio clínico foi visto aumento dos níveis séricos de lipase e amilase e, em outro, pancreatite subclínica, ambos sem ocorrência de pancreatite aguda (RUBINO et al., 2022; WEGHUBER, et al., 2022). É importante ressaltar que as mortes mencionadas foram consideradas como não associadas às intervenções em estudo.

Outros eventos adversos relatados foram: nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, cefaleia, dor nas costas, tontura, fadiga, hipoglicemia, gastroenterite viral, infecção do trato urinário, distensão abdominal, sinusite, pneumonia, desordem cardiovascular, reações alérgicas, acne, tosse, Covid-19, Influenza, artralgia, sepse e dispepsia (Quadro 2).

**Quadro 2:** Artigos selecionados no PubMed e seus principais resultados de EAs.

Autor e ano	Intervenção	Tipo de estudo e população	Resultados
Garvey et al., 2022	Semaglutida 2,4 mg, 1x/semana; sc + intervenção estilo de vida	ECR - Adultos com obesidade.	<b>Gastrointestinais</b> (náusea, diarreia, vômito e constipação): 82,2% semaglutida x 53,9% placebo. <b>EAs graves:</b> 7,9% semaglutida x 11,8% placebo. Vesícula biliar: 2,6% semaglutida x 1,3% placebo
Guo et al., 2022	Liraglutida Semaglutida Exenatida	RS e MA - Adultos com sobrepeso ou obesidade	<b>Frequentes:</b> gastrointestinais, incluindo náusea, vômito, diarreia, constipação e hipoglicemia. <b>Raros/graves:</b> distúrbios hepatobiliares, infecções e infestações
Jensen et al., 2023	Liraglutida 3,0 mg/dia; sc Semaglutida 1,0 mg/semanal; sc ou 14,0 mg/dia; oral	EO - Adultos pós-cirurgia bariátrica e ganho de peso	<b>Frequentes:</b> gastrointestinais (36,0%); constipação (10%), náuseas (22%), vômitos (2%), diarreia (2%), dor de cabeça (2%), tontura (2%), reação no local da injeção (2%). Relatados como transitórios
Ma et al., 2023	GLP-1: Liraglutida 1,8 mg e 3,0 mg/dia; sc Semaglutida 1,0 mg e 2,4 mg/semana; sc Medicamentos da classe SGLT-2	RS e MA - Adultos com obesidade ou sobrepeso, com diabetes ou não	<b>Graves:</b> Pancreatite e doença aguda da vesícula biliar. Grupos tratados apresentaram maior chance de descontinuação em comparação com o grupo controle
Rubino et al., 2022	Semaglutida 2,4 mg 1x/semana; sc + intervenção no estilo de vida Liraglutida 3,0 mg 1x/dia; sc + intervenção no estilo de vida	ECR - Adultos com obesidade ou sobrepeso, não diabéticos.	<b>Gastrointestinais:</b> 84,1% semaglutida x 82,7% liraglutida x 55,3% placebo. <b>Vesícula biliar:</b> 0,8% semaglutida x 3,1% liraglutida x 1,2% placebo. <b>Pancreatite subclínica:</b> 1 participante no grupo liraglutida. <b>Psiquiátricos:</b> 2,4% semaglutida x 5,5% liraglutida x 2,4% placebo. <b>Alterações nos batimentos cardíacos:</b> maior no grupo semaglutida e liraglutida. <b>Reação no local da injeção:</b> 14 participantes liraglutida
Tan et al., 2022	Semaglutida 2,4 mg 1x/semana; sc + intervenção no estilo de vida.	RS e MA - Adultos com obesidade, não diabéticos.	<b>Gastrointestinais:</b> mais frequentes, como náusea, vômito, constipação e diarreia <b>EAs graves:</b> pancreatite aguda e colelitíase
Wadden et al., 2021	Semaglutida 2,4 mg 1x/semana; sc + intervenção no estilo de vida.	ECR - Adultos com diabetes e com sobrepeso ou obesidade.	<b>Gastrointestinais:</b> 82,8% semaglutida x 63,2% placebo. <b>Vesícula biliar (principalmente colelitíase):</b> 4,9% semaglutida x 1,5% placebo. <b>Alterações nos batimentos cardíacos:</b> maior no grupo semaglutida (3,1/min)
Wharton et al., 2021	Semaglutida 2,4 mg 1x/semana; sc + intervenção no estilo de vida.	ECR - STEP 1-3, adultos com sobrepeso ou obesidade, sem diabetes. STEP-4, sobrepeso e DM2.	<b>Gastrointestinais:</b> leves a moderados e transitórios, como náusea (43,9%), diarreia (29,7%), vômito (24,5%), constipação (24,2%), Poucos pacientes tratados com semaglutida descontinuaram o tratamento (4,3% descontinuaram)
Weghuber et al., 2022	Semaglutida 2,4 mg 1x/semana; sc + intervenção no estilo de vida.	ECR - Adolescentes com sobrepeso ou obesidade de 12 a 18 anos.	<b>Gastrointestinais:</b> náusea, vômito e diarreia: 62% semaglutida x 42% placebo. <b>Vesícula biliar:</b> 4% semaglutida. <b>Aumento de amilase e lipase,</b> sem ocorrência de pancreatite. <b>Alterações nos batimentos cardíacos:</b> aumento, em média, 1,2 batimentos/min no grupo semaglutida e diminuiu 2,3 no grupo placebo

Já o levantamento realizado no Google Scholar, encontrou artigos que abordavam a automedicação no emagrecimento e que destacavam a importância do farmacêutico nesse contexto (Quadro 3).

Um dos artigos, elaborado por Castro, Reis, Paixão (2022), descreveu a ação dos agonistas do receptor de GLP-1 em várias partes do corpo e como a classe pode ajudar no tratamento da obesidade. Esse efeito em vários sistemas contribui para os efeitos benéficos desses fármacos, mas também pode contribuir para o surgimento de diferentes reações adversas.

Medeiros (2021) destacou, em sua revisão narrativa, a busca pelo corpo perfeito na sociedade contemporânea, levando muitas pessoas a recorrerem a procedimentos estéticos e medicamentos para emagrecer. A influência das mídias sociais e a automedicação são mencionadas como grandes problemas, uma vez que os indivíduos não possuem orientações necessárias e acabam enfrentando riscos, como a ocorrência de reações adversas, sem o manejo correto para minimização dos sintomas. Soma-se o fato de não terem conhecimento sobre a dose que garanta eficácia e segurança, possíveis interações medicamentosas, armazenamento adequado e contraindicações, como seu uso por mulheres que desejam engravidar.

Souza e Anjos (2023) realizaram uma pesquisa de campo em um município da Bahia, coletando relatórios de vendas entre 2020 e 2023 de Ozempic® de 0,25 mg e 1,0 mg. O estudo identificou um aumento significativo nas vendas do medicamento nos anos de 2021 e 2022, impulsionado principalmente pela disseminação de informações nas redes sociais e indicações de amigos e familiares. No entanto, em 2023, houve uma queda nas vendas devido à escassez do fármaco no mercado.

No mesmo sentido, a revisão integrativa de Castro, Reis, Paixão (2022), descreveu a assistência farmacêutica, que engloba serviços fundamentais à saúde da comunidade. A atuação do farmacêutico é essencial, pois desempenha um papel central na promoção do uso adequado dos medicamentos. Pacientes com obesidade precisam de uma atenção individualizada. Além disso, é destacada a importância de uma abordagem multidisciplinar e o modelo preventivo também é enfatizado para orientar os indivíduos antes mesmo do surgimento da doença.

**Quadro 3:** Artigos selecionados no Google Scholar e suas principais informações.

Castro, Reis, Paixão, 2022	Revisão integrativa	Atualizar as opções farmacológicas eficazes no tratamento da obesidade, comparando novos mecanismos com um fármaco mais tradicional. Apresentar o papel do farmacêutico no acompanhamento do paciente com obesidade.	Análogos do GLP-1 são mais seguros do que a sibutramina, mas seu alto custo pode afetar a adesão ao tratamento. A revisão dos efeitos adversos destes fármacos destaca a importância do farmacêutico na atenção farmacêutica para o tratamento da obesidade.
Medeiros, 2021	Monografia - Revisão narrativa	Analisar o uso indiscriminado da semaglutida para emagrecimento, descrevendo a fisiopatologia da obesidade, a relação com o diabetes, os efeitos na perda de peso e os riscos associados.	A automedicação é perigosa. Medicamentos para perda de peso devem ser usados como último recurso, com mudança de estilo de vida e atividade física, visando um emagrecimento saudável.
Souza, Anjos, 2023	Pesquisa de campo observacional	Alertar sobre os riscos do uso indiscriminado de Ozempic® para emagrecer, incluindo análise da comercialização, impactos e efeitos adversos. Destaca a importância da orientação farmacêutica nesse cenário.	O uso indiscriminado de Ozempic® para emagrecer pode causar sérios problemas de saúde. A assistência de uma equipe multidisciplinar, incluindo farmacêuticos, é crucial para acompanhar o tratamento e orientar sobre os riscos.

Outra fonte de dados avaliada foi o VigiMed, um sistema de farmacovigilância brasileiro fornecido pela Anvisa para que indivíduos, profissionais da área da saúde, detentores de registro de medicamentos e patrocinadores de estudos possam reportar suspeitas de eventos adversos relacionados a medicamentos e vacinas (ANVISA, 2020).

Os dados englobam todos os relatos, como RAMs, ineficácia terapêutica, erros na administração de medicamentos, uso inadequado, uso off label e intoxicação. Contudo, os resultados das análises técnicas conduzidas pela agência regulatória com o intuito de determinar a relação causal entre os eventos e os medicamentos, não estão disponíveis para o público em geral (ANVISA, 2020). Portanto, o Vigimed é um sistema que visa o monitoramento contínuo pós-comercialização dos fármacos, onde EAs possam ser notificados e, posteriormente, analisados, especialmente os graves, os identificados durante o uso de novos fármacos e/ou aqueles que não foram relatados em fases de pré-comercialização e que, portanto, não constam em bula (MASTROIANNI; VARALLO, 2013).

No painel de notificações do sistema brasileiro de farmacovigilância foram inseridos os princípios ativos desejados, liraglutida e semaglutida, resultando em um



total de 416 notificações, sendo 192 relacionadas à liraglutida e 224 à semaglutida. É importante destacar que o VigiMed não permite distinguir se o uso do medicamento foi realizado por prescrição médica ou automedicação. Além disso, uma notificação pode ter mais de um EA relatado e mais de um fármaco suspeito (ANVISA, 2021).

As notificações são de maior concentração nas regiões Nordeste, Sudeste e Sul. O período analisado compreende desde 01 de Dezembro de 2018 até 02 de Abril de 2023, conforme os dados disponibilizados pelo sistema.

Em relação ao perfil dos pacientes, a maioria das notificações envolveu indivíduos do sexo feminino, representando 64,1% do total. Além disso, houve um predomínio nas faixas etárias de 45 a 64 anos em ambos os sexos. O ano com o maior número de notificações foi 2021, totalizando 218 ocorrências, seguido por 2022, com 121 notificações e 2023, com 50 até o momento presente.

Sobre os notificadores profissionais da saúde, os médicos foram os que mais notificaram, totalizando 131 notificações (31,57%). Em segundo lugar, o sistema descreve como “outros profissionais da saúde”, sem identificá-los, com 23 notificações (5,54%) e, em terceiro lugar, estão os farmacêuticos, que realizaram 13 notificações (3,13%) durante esse período analisado.

Quanto aos eventos adversos relatados por SOC (Sistema/Órgão/Classe), os distúrbios gastrointestinais foram os mais frequentemente documentados. Em segundo lugar, figuram as lesões, intoxicações e complicações e, em terceiro lugar, os distúrbios do sistema nervoso.

Ao analisarmos separadamente os eventos relacionados aos fármacos, os principais resultados de EAs encontrados para a liraglutida foram: náusea (16,67%); pancreatite (9,90%); vômito (7,29%); diarreia (5,21%) e ineficácia terapêutica (5,21%). Já para a semaglutida foram: uso off label (19,64%); náusea (13,39%); pancreatite (8,04%); vômito (6,70%) e diarreia (6,25%).

Outros eventos adversos relatados em ambos fármacos, porém em menor frequência: cefaleia, dor abdominal, hipoglicemia, hiperglicemia, constipação, tontura, quedas, câncer de mama, mal-estar, perda de consciência, hipotensão, posologia inadequada de administração do produto, erro de armazenamento do produto, taquicardia, hipertensão, desidratação, eructação, astenia, convulsão, hipersensibilidade, inchaço, aborto espontâneo, depressão, ansiedade, insônia, dispneia, ânsia de vômito, trombose, entre outros.

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 ABORDAGENS INTEGRADAS PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE

A obesidade é reconhecida como uma doença crônica que acarreta uma série de complicações já mencionadas anteriormente, como DM2, doença hepática gordurosa não alcoólica e doenças cardiovasculares. Essas comorbidades não apenas afetam negativamente a qualidade de vida dos indivíduos, trazendo desafios emocionais, baixa auto-estima e transtornos alimentares, por exemplo, como também impõem uma carga considerável aos sistemas de saúde (RUBINO et al., 2022).

É evidente, portanto, a importância de abordagens que combatam essa condição de forma ampla e integrada, com intervenções intensivas no estilo de vida para promover a perda de peso de maneira não invasiva. Adicionalmente, a farmacoterapia também tem se mostrado uma opção eficaz, quando apropriada e supervisionada por profissionais de saúde (WADDEN et al., 2021).

Nesse contexto, as diretrizes de tratamento recomendam uma meta de perda de peso de 5% a 15%, uma vez que a redução nessa faixa pode trazer benefícios significativos tanto para a saúde quanto para os custos relacionados aos cuidados dos indivíduos (RUBINO et al., 2022). Além disso, é importante destacar que a perda de peso está associada a melhorias dos fatores de risco metabólicos e cardiovasculares (WADDEN et al., 2021).

### 5.2 POTENCIAL DOS AGONISTAS DE GLP-1

Os análogos do GLP-1 surgiram como uma classe promissora de medicamentos redutores da glicose. Além do potencial em melhorar a regulação dos níveis de glicose no sangue, esses medicamentos têm sido associados à redução do peso corporal. Essa abordagem multifacetada traz um impacto positivo na saúde global dos pacientes (MA et al., 2023).

Eles atuam em diferentes mecanismos, como na redução do apetite, desaceleração do esvaziamento gástrico, aumento da sensação de saciedade e na regulação do metabolismo. Destaca-se que a liraglutida 3,0 mg e a semaglutida 2,4 mg foram aprovadas pela FDA, abrindo novas possibilidades terapêuticas e opções

eficazes para o tratamento dessa condição complexa, embora também possam estar associadas a eventos adversos (MA et al., 2023).

Desse modo, a utilização de liraglutida e semaglutida tem sido explorada em diferentes pesquisas. Um estudo observacional retrospectivo, selecionado para esta revisão, demonstrou que essa abordagem farmacológica pode auxiliar na manutenção da perda de peso e mitigar a recuperação de peso em pacientes após a cirurgia bariátrica, proporcionando aos médicos uma estratégia terapêutica adicional para enfrentar esse desafio clínico (JENSEN et al., 2023).

Em um ensaio randomizado, dessa vez com adolescentes com obesidade entre 12 e 18 anos, a semaglutida mostrou-se eficaz na promoção da perda de peso e na melhora dos fatores de risco cardiometabólicos (WEGHUBER et al., 2022). Esses resultados são relevantes, uma vez que o IMC elevado, os triglicerídeos e o colesterol total na adolescência estão associados a maiores riscos cardiovasculares no futuro (WEGHUBER et al., 2022).

### 5.3 EFICÁCIA LIRAGLUTIDA VERSUS SEMAGLUTIDA

Apesar de pertencerem à mesma classe, os resultados destacaram que a semaglutida demonstrou ser 2,5 vezes mais eficaz em comparação com a liraglutida, com uma perda de peso em torno de 15%, enquanto a liraglutida apresentou uma variação aproximada de perda de peso de 6%. A diminuição de IMC e CC (circunferência da cintura) também foram mais significativas nos grupos tratados com semaglutida, além de apresentar uma menor incidência de eventos adversos (GUO et al., 2022; JENSEN et al., 2023; MA et al., 2023; RUBINO et al., 2022). Esses achados são consistentes com os resultados dos estudos de revisão de Deng et al. (2022) e Smits e Raalte (2022). Deng et al. (2022), além de terem observado a importante perda de peso, também relacionaram o tratamento com liraglutida e semaglutida a uma mudança positiva nas condições metabólicas em geral.

A diferença dos resultados entre liraglutida e semaglutida pode ser explicada por alguns fatores, como a biodisponibilidade do fármaco no sistema nervoso central, a adesão ao tratamento e o tempo de meia-vida. De fato, observou-se que a semaglutida apresenta uma metabolização mais lenta pela enzima neprilisina (NEP) em comparação com a liraglutida, resultando em níveis mais altos de semaglutida intacta no plasma. Isso pode contribuir para um efeito anti-obesidade mais

pronunciado do fármaco. Além disso, alguns estudos conduzidos em animais apontaram outra hipótese para uma melhor eficácia da semaglutida, uma vez que ela afetou áreas cerebrais maiores que regulam a fome do que aquelas afetadas pela liraglutida (DENG et al., 2022; GUO et al., 2022).

A adesão à terapia também foi um aspecto observado por Guo et al. (2022), pois os pacientes randomizados para o grupo da semaglutida apresentaram um melhor seguimento terapêutico. Isso pode ser atribuído em parte a sua posologia, visto que é administrada uma vez por semana, devido a sua meia-vida mais longa, em contraste com a liraglutida, que requer aplicações diárias.

## 5.4 EVENTOS ADVERSOS

Tanto a liraglutida, quanto a semaglutida apresentaram eventos adversos semelhantes por pertencerem à mesma classe. Eles foram classificados em leves, moderados e graves. Os ensaios clínicos são de suma importância para a ampliação da análise do perfil de segurança e tolerabilidade dos fármacos, bem como de interações e outros fatores, como condições clínicas que possam afetar o uso do medicamento.

Mesmo após a fase pré-comercialização, a farmacovigilância continua ativa na fase IV, que é definida por ser a fase de pós-comercialização do novo medicamento (LEE, 2009). Nesse sentido, identificamos os eventos adversos relatados nos estudos selecionados, bem como as notificações feitas no sistema de farmacovigilância brasileiro.

### 5.4.1 Distúrbios gastrointestinais

Os distúrbios gastrointestinais foram os mais frequentemente reportados para os dois fármacos, tanto nos resultados dos artigos escolhidos, quanto no painel de notificações do Vigimed. Na maioria das vezes, os efeitos foram leves a moderados e relatados como transitórios.

É possível que o mecanismo esteja relacionado às alterações do trânsito intestinal, que podem levar a sintomas de constipação ou diarreia. Já as náuseas podem estar associadas aos efeitos no sistema nervoso central, afetando o centro do vômito. Esses efeitos indesejáveis, principalmente náusea e vômito, foram causa

comum de desistência nos ensaios clínicos analisados e são a maior queixa dos pacientes (WHARTON et al., 2021).

Ard et al. (2021) obtiveram resultados semelhantes e, desse modo, trouxeram, em sua pesquisa, algumas estratégias de gestão utilizadas para evitar EAs na farmacoterapia com agonistas do receptor de GLP-1, como o escalonamento até atingir a dose terapêutica desejada. Além disso, associaram os achados de menores eventos adversos gastrointestinais a esse manejo adotado, bem como aos aconselhamentos regulares.

#### **5.4.2 Aumento de lipase e amilase séricas**

No estudo de Weghuber et al. (2022) foi notado um aumento nos níveis séricos de enzimas pancreáticas ao longo do período de tratamento com semaglutida. Essas enzimas eram rotineiramente medidas, mas não houve relatos de casos de pancreatite.

Aumento dos níveis séricos de enzimas pelo emprego da liraglutida também foram descritos em um informativo da FDA de 2018. O documento menciona que durante o tratamento, 2,1% dos pacientes que receberam o medicamento com nome comercial Saxenda® apresentaram valores de lipase iguais ou superiores a 3 vezes o limite superior do normal, comparado a 1,0% dos pacientes que receberam placebo. Além disso, 0,1% dos pacientes tratados apresentaram, em algum momento do estudo, valores de amilase iguais ou superiores a 3 vezes o limite superior do normal, enquanto essa ocorrência foi verificada em 0,1% dos pacientes que receberam placebo.

Apesar desses achados, o significado clínico dessas elevações de lipase e amilase, no contexto do tratamento com liraglutida, permanece desconhecido na ausência de outros sinais e sintomas de pancreatite. Portanto, é fundamental realizar uma avaliação mais abrangente para esclarecer a relação entre essas elevações enzimáticas e a ocorrência potencial de problemas pancreáticos em pacientes que fazem uso dos medicamentos (FDA, 2018).

### 5.4.3 Pancreatite aguda

Na revisão sistemática e meta-análise de Tan et al. (2022) foi reportado pancreatite aguda, que foi considerada um EA grave. No estudo de Rubino et al. (2022), pancreatite subclínica foi relatada em um paciente em uso de liraglutida, que pode ser considerada menos grave do que a pancreatite aguda, mas ainda assim é um sinal preocupante.

Existem registros pós-comercialização de casos de pancreatite aguda associados ao uso de liraglutida 3,0 mg, contudo, é importante ressaltar que a incidência desse evento adverso durante os ensaios clínicos foi baixa. Uma revisão que coletou dados de ensaios controlados e randomizados, que tinham como intervenção análogos de GLP-1 em pacientes com diabetes, mostrou que a incidência desse processo de inflamação pancreático não foi significativamente diferente daquela apresentada nos grupos controle, assim reforçando a segurança dos fármacos quanto ao risco de pancreatite. Por outro lado, nesse mesmo estudo, concluiu-se que os fármacos estão associados a um grande risco de colelitíase (ARD et al., 2021; MONAMI et al., 2017).

A colelitíase é um fator muito comum para o desenvolvimento de pancreatite em algumas situações, por exemplo, se um cálculo se alojar no ducto pancreático. No entanto, é possível que os mecanismos que levam à formação de cálculos biliares sejam diferentes daqueles que levam à pancreatite aguda como um efeito adverso ao uso de AR de GLP-1, o que não necessariamente implica em um aumento do risco em todos os casos (MOCELIN; BAND; ALVES, 2019).

Alguns estudos que incluíram liraglutida como intervenção, analisados pelas agências FDA e EMA, sugerem que o uso de medicamentos análogos de GLP-1 são seguros, contudo, não chegaram em uma conclusão final, destacando, assim, que a pancreatite continuará associada a um risco dessa classe de medicamentos (EGAN et al., 2014).

Embora seja um efeito de menor frequência, é recomendado que os profissionais de saúde, especialmente os farmacêuticos, devido a relação direta entre os usuários de medicamentos, fiquem atentos aos sintomas, como náuseas, diarreia, icterícia, febre e inchaço, para que, assim, o tratamento seja monitorado e o paciente encaminhado ao médico para que a interrupção seja avaliada, caso haja alguma suspeita de pancreatite (ARD et al., 2021). Ademais, foi um dos eventos

mais notificados em ambos princípios ativos no painel de farmacovigilância da Anvisa, o que reforça ainda mais a necessidade do monitoramento contínuo.

#### **5.4.4 Colelitíase**

Os distúrbios hepatobiliares, como a formação de cálculos biliares (colelitíase), foram observados em alguns estudos. Isso pode ser parcialmente esclarecido pela significativa perda de peso relacionada ao emprego desses fármacos, que é um elemento de risco bem estabelecido para o surgimento de complicações na vesícula biliar, o que pode acelerar a manifestação desses problemas hepáticos (WADDEN et al., 2021).

No entanto, outros estudos mostraram que os colangiócitos, células que dão origem aos ductos biliares, são suscetíveis ao GLP-1 e respondem com o aumento da atividade funcional, o que pode elevar o risco de obstrução do ducto. Portanto, apesar do efeito de redução do peso corporal dos agonistas de GLP-1 ser levado em consideração, é possível que outros fatores também estejam relacionados aos seus efeitos multialvo (FAILLIE et al., 2016; WADDEN et al., 2021).

Os achados estão em conformidade com o apontado por outros estudos, que também enfatizaram a ocorrência de colelitíase e colecistite, ressaltando, assim, a relevância do monitoramento cuidadoso dos pacientes, especialmente diante de quaisquer suspeitas de distúrbios relacionados à vesícula biliar (ARD et al., 2021; FAILLIE et al., 2016).

#### **5.4.5 Lesão nos locais de injeção**

Todas as pesquisas analisadas tiveram como intervenção liraglutida e semaglutida na forma injetável, sendo aplicadas subcutaneamente (abaixo da camada superficial da pele e acima do tecido muscular), diariamente e semanalmente, respectivamente. Lesões no local da injeção foram bem recorrentes, porém, com mais frequência no tratamento com liraglutida, sendo associadas às aplicações diárias do fármaco (RUBINO et al., 2022). Nesse contexto, recomendações sobre a forma correta da aplicação, como ângulo, locais adequados e rodízio das regiões (braços, coxas e barriga), são fundamentais. Quando se trata

de automedicação, esses riscos podem aumentar ainda mais, devido à falta de orientações.

#### **5.4.6 Alteração nos batimentos cardíacos**

A presente revisão observou relatos frequentes de taquicardia nos estudos analisados. Vários estudos clínicos apresentaram resultados semelhantes aos nossos achados, no entanto, divergentes ao investigar o mecanismo de ação no aumento da frequência cardíaca causado pelos agonistas de GLP-1.

Alguns autores indicaram vasodilatação sistêmica, possivelmente levando a taquicardia reflexa, enquanto outros não mostraram essa relação. De forma semelhante, os achados sobre a ativação do sistema nervoso simpático (cardíaco) também foram inconsistentes. Há também a hipótese de um efeito direto dos fármacos nas células sinoatriais. Essa teoria foi confirmada em um modelo de camundongo, no qual a estimulação do receptor GLP-1 nas células atriais provocou um efeito cronotrópico apenas na presença de entrada neuronal (SMITS; RAALTE, 2021).

É possível que os benefícios da liraglutida e da semaglutida em relação aos fatores de risco cardiometabólicos superem o risco de aumento da frequência cardíaca. No entanto, esse EA associado aos batimentos cardíacos deve ser considerado quando o paciente tiver alguma doença cardiovascular, como insuficiência cardíaca (IC) (SMITS; RAALTE, 2021). Adicionalmente, os efeitos sobre a função cardíaca são muito menores do que aqueles produzidos por fármacos anorexígenos mais antigos, como os derivados anfetamínicos (fentermina e anfepramona, por exemplo) ou sibutramina, que estão associados ao aumento de eventos cardiovasculares fatais e não fatais entre usuários, e que foram retirados do mercado pela FDA na fase IV (pós-comercialização) (JONES; BLOOM, 2015).

#### **5.4.7 Desordens psiquiátricas**

Nesta análise, foram observados eventos psiquiátricos com uma incidência maior no grupo tratado com liraglutida em comparação com outros grupos, impulsionados por eventos de insônia (2,4% semaglutida x 5,5% liraglutida)



(RUBINO et al., 2022). Em outro estudo, pacientes que participaram dos ensaios clínicos com liraglutida (Saxenda®) relataram insônia, ansiedade e ideação suicida, e um desses pacientes chegou a tentar o suicídio. Por isso, é de extrema importância que indivíduos em tratamento sejam monitorados cuidadosamente quanto a sintomas de depressão, bem como quaisquer mudanças abruptas de humor ou comportamento (FDA, 2018).

Além disso, alguns pacientes em tratamento com semaglutida, comercializada como Wegovy®, relataram pensamentos suicidas e automutilação, o que levou a União Europeia a iniciar uma investigação sobre essa preocupante situação. A segurança dos pacientes é de suma importância, e caso ocorram pensamentos negativos persistentes, a interrupção do uso desses fármacos deve ser seriamente considerada (FDA, 2018; FORBES, 2023).

#### **5.4.8 Neoplasias malignas**

Houve alguns casos de neoplasias, considerados de baixa incidência, como carcinoma basocelular, carcinoma renal de células claras, carcinoma ductal invasivo da mama e câncer de tireoide papilar (RUBINO et al., 2022; WADDEN et al., 2021).

No ensaio clínico de Rubino et al. (2022), a frequência dos eventos foi a mesma em grupos tratados com liraglutida e semaglutida (2,4% em ambos). Não houve casos de carcinoma medular de tireoide ou câncer pancreático. Nenhum dos estudos relatou o tempo de diagnóstico, após a participação nos estudos clínicos.

Alguns resultados da literatura indicaram possível relação entre os agonistas do receptor de GLP-1 e o aumento do risco de câncer, uma vez que pesquisas em animais mostraram associação com câncer pancreático e de células C da tireoide. Contudo, não há evidências acerca da relação entre os agonistas do receptor de GLP-1 e o surgimento de todas as formas de neoplasias malignas em humanos (LIU et al., 2019).

No entanto, as agências reguladoras dos Estados Unidos (EUA) exigiram monitoramento do serviço de farmacovigilância em relação à incidência anual de câncer das células C da tireoide em pacientes que fazem uso de semaglutida, por, no mínimo, 15 anos. Por esse motivo, a semaglutida continua sendo contraindicada em indivíduos com histórico pessoal ou familiar de câncer medular da tireoide, bem

como em indivíduos com neoplasia endócrina múltipla tipo 2 nos EUA (SMITS, RAALTE, 2022).

## 5.5 ESTRATÉGIAS DOS ENSAIOS CLÍNICOS SELECIONADOS

É fundamental analisarmos algumas medidas adotadas para minimizar os riscos relacionados ao tratamento com os agonistas do receptor de GLP-1, que proporcionaram um ambiente mais controlado e ideal aos ensaios clínicos, visto que são estratégias que não se aplicam na prática da automedicação, assim favorecendo a ocorrência de efeitos indesejados, como destaca o estudo de Medeiros (2021). É característica desses estudos clínicos avaliarem a eficácia e segurança dos fármacos, com critérios de inclusão e exclusão bem definidos. Contudo, são poucos os estudos de efetividade, isto é, aqueles que acompanham o uso do medicamento no pós-venda ou consideram também os riscos por automedicação.

### 5.5.1 Critérios de exclusão de participantes

Os estudos selecionados neste trabalho foram conduzidos com critérios de exclusão bastante específicos, buscando garantir a segurança dos participantes. Por exemplo, pacientes com doença tireoidiana descontrolada, histórico de transtorno depressivo maior nos últimos 2 anos, diagnóstico de outros transtornos psiquiátricos graves, como esquizofrenia e transtorno bipolar, e histórico de comportamento suicida foram excluídos das amostras (RUBINO et al., 2022).

Além disso, foram excluídos indivíduos com pancreatite aguda nos últimos 6 meses, história ou presença de pancreatite crônica e níveis de calcitonina maiores ou iguais a 100 ng/L. Outros critérios de exclusão foram histórico pessoal ou de parente de primeiro grau de neoplasia endócrina múltipla tipo 2 ou de tireoide medular, bem como aqueles com insuficiência renal. Os indivíduos com histórico de neoplasias malignas nos últimos 5 anos e mulheres grávidas ou que pretendiam engravidar também foram excluídos da pesquisa (RUBINO et al., 2022).

### **5.5.2 Critérios de descontinuação**

Garvey et al (2022), que usaram a semaglutida como intervenção, estabeleceram critérios para a interrupção da participação dos indivíduos. O participante seria descontinuado se houvesse preocupação com a segurança, níveis alterados de calcitonina, suspeita de pancreatite, gravidez ou intenção de engravidar. Nem todas as pesquisas estabelecem esses critérios e alguns participantes acabam abandonando o estudo de modo voluntário.

### **5.5.3 Acompanhamentos**

Nos estudos clínicos aqui apresentados, foram adotados protocolos de acompanhamento regular, tanto presencialmente quanto por telefone. Garvey, et al. (2022), por exemplo, estabeleceram que, durante esses acompanhamentos, fossem realizadas medições frequentes, incluindo peso corporal, circunferência da cintura, sinais vitais, níveis de hemoglobina glicada (HbA1c), glicemia de jejum, perfil lipídico, proteína C-reativa, insulina sérica em jejum e parâmetros laboratoriais.

Os exames físicos foram conduzidos em diferentes etapas para avaliar a saúde dos participantes e a resposta temporal tanto da eficácia quanto do aparecimento ou redução de efeitos adversos. Além disso, nesse estudo de Garvey et al. (2022), caso houvesse suspeita de pancreatite aguda, era necessário iniciar imediatamente o manejo, que incluía a medição dos níveis de amilase e lipase para auxiliar no diagnóstico e tratamento adequados dessa condição.

Essas medidas garantiram a segurança e o monitoramento cuidadoso dos participantes durante as pesquisas. Contudo, no uso cotidiano alguns monitoramentos podem ser realizados por profissionais da saúde, como farmacêuticos, garantindo que sinais e sintomas relacionados ao uso possam ser identificados e, posteriormente, manejados.

### **5.5.4 Protocolos de intervenções no estilo de vida**

Outro aspecto adotado foi a intervenção na mudança dos hábitos de vida, como plano dietético e atividades físicas diárias. O ensaio clínico randomizado de Wadden et al. (2021) representa bem essas estratégias implantadas. As

intervenções incluíram um plano de baixa caloria nas primeiras semanas, seguido por terapia comportamental intensiva. A dieta, inicialmente, consistia em substituir algumas refeições por shakes e barras de cereais ou proteínas. A meta calórica diária foi ajustada ao longo do tratamento, variando de 1.200 a 1.800 kcal/dia.

A atividade física também foi incentivada, com uma meta inicial de 100 minutos por semana, aumentando progressivamente para até 200 minutos. Os participantes receberam aconselhamento sobre modificação de dieta, atividade física e estratégias comportamentais. Na assistência farmacêutica, cabe ao profissional orientar o cliente para a procura de profissional nutricionista e educador físico, com vistas a melhorar a resposta ao tratamento, considerando que essas medidas contribuem para a perda de peso e saúde global do indivíduo.

#### 5.5.5 Protocolos de tratamento com semaglutida e liraglutida

O tratamento com semaglutida seguiu um padrão semelhante na maioria dos estudos selecionados nesta revisão, que incluíram aumento gradual da dose ao longo do tempo (Quadro 4). No entanto, se os participantes apresentassem dificuldade em tolerar a dose final de 2,4 mg, eles tinham permissão para permanecer em doses de manutenção mais baixas, como 1,7 mg, com pelo menos uma tentativa de aumentar novamente para a dose de 2,4 mg. Essa abordagem permitiu adaptar a dose individualmente, visando encontrar a dose mais adequada e tolerável para cada participante (WHARTON et al., 2021).

**Quadro 4:** Esquema de dosagem da semaglutida.

Semana	Dose de semaglutida (mg)	Observações
1	0,25	Dose inicial
5	0,5	Aumento da dose após 4 semanas
9	1	Aumento da dose após 4 semanas
13	1,7	Aumento da dose após 4 semanas
17	2,4	Dose final
> 18	1,7	Permissão para dose mais baixa, SN

Em contrapartida, para a liraglutida, foram adotadas aplicações subcutâneas diárias (Quadro 5). A dose de liraglutida foi bem descrita, iniciando com 0,6 mg e sendo escalonada para 3,0 mg ao longo de 4 semanas. O escalonamento poderia ser adiado por uma semana como manejo terapêutico para a minimização dos sintomas. A terapia foi descontinuada se a dose de 3,0 mg não fosse tolerada. Contudo, o tratamento poderia ser reiniciado com reescalonamento por 4 semanas (RUBINO et al., 2022).

**Quadro 5:** Esquema de dosagem da liraglutida.

<b>Semana</b>	<b>Dose de liraglutida (mg)</b>	<b>Observações</b>
1	0,6	Dose inicial
5	1,2	Aumento após 4 semanas
9	1,8	Aumento após 4 semanas
13	2,4	Aumento após 4 semanas
17	3,0	Dose final (manutenção)
18	-	Possibilidade de adiamento do escalonamento
22	3,0	Reinício do tratamento com reescalonamento por 4 semanas, se necessário

## 5.6 A AUTOMEDICAÇÃO NA BUSCA PELO EMAGRECIMENTO

A nossa sociedade é muito influenciada pelas mídias sociais, principalmente quando falamos de medicamentos inovadores. Isso ocorre no padrão de beleza e no que é considerado corpo ideal. As pessoas buscam um tratamento imediatista para alcançar a magreza e para se adequarem aos padrões estéticos atuais, fazendo uso indiscriminado de medicamentos, sem prescrição e sem orientação, que, ao mesmo tempo, contrapõe-se ao bem-estar e à saúde (PORTO; PADILHA; SANTOS, 2021).

Os fármacos conhecidos popularmente como “medicamentos para emagrecer” apresentam sérios riscos quando utilizados indevidamente, ou seja, desprovidos de recomendação e orientação de um profissional habilitado ou mesmo ignorando a forma prescrita para o uso (PEREIRA et al., 2022).

Ademais, pesquisas indicam que pessoas com obesidade ou excesso de peso frequentemente são alvo de um estigma social amplo e duradouro. Essa discriminação pode ser observada em diferentes ambientes, como no local de trabalho, na educação e na área da saúde. Esse estigma também pode estar relacionado à prática da automedicação para emagrecer, uma vez que alguns estudos apontam que os indivíduos afetados têm menos chance de receber os cuidados necessários (RUBINO et al., 2020).

Outro fator, é que há, atualmente, uma popularização inadequada das terapias mais recentes para a perda de peso, como a semaglutida, que se tornou uma "moda" nas redes sociais, levando muitas pessoas a adquiri-la sem prescrição, devida orientação e/ou conhecimento adequado, induzidas pela mídia (SOUZA; ANJOS, 2023). Esse uso indevido gera riscos, prejudicando quem realmente poderia se beneficiar do tratamento, tendo em vista que muitos desses medicamentos têm seus estoques zerados em função da venda massiva (ABESO, 2023).

A obesidade possui uma natureza crônica, por isso, estudos sugerem a importância de um tratamento contínuo para sustentar os benefícios alcançados no peso e na saúde. É evidente que a manutenção dos cuidados é essencial para evitar uma regressão nos avanços conquistados (WILDING et al., 2022). Logo, o tratamento é, geralmente, de longo prazo, assim como em outras doenças crônicas, e de alto custo, principalmente, quando é feito com a classe de análogos do receptor de GLP-1. No entanto, o uso indiscriminado para o sobrepeso, obesidade e/ou, até mesmo, para fins estéticos, acaba sendo temporário, sem adesão ao tratamento, e com ainda mais chance de eventos adversos e reganho de peso (ABESO, 2023; CASTRO; REIS; PAIXÃO, 2022).

## 5.7 O IMPACTO DAS MÍDIAS SOCIAIS NA VENDA E ESCASSEZ DOS AGONISTAS DE GLP-1

A propagação de informações sobre um possível "efeito milagroso" dos medicamentos da classe de agonistas do receptor de GLP-1 não se restringe só ao Brasil, sendo observada em diversos países. Nos Estados Unidos, o uso indiscriminado atingiu um nível preocupante. No final do ano de 2022, com a escassez do medicamento com nome comercial Wegovy®, houve uma procura pelo Ozempic®, que acabou resultando no seu desabastecimento, uma vez que, já vinha

sendo utilizado de forma não recomendada para fins de emagrecimento. Na Austrália, as autoridades de saúde também enfrentaram desafios com essa escassez. Os estoques foram limitados e a população foi recomendada a se inscrever em listas de espera. Os medicamentos só seriam dispensados com a apresentação da prescrição médica (ABESO, 2023).

Embora haja uma regulamentação clara sobre a venda desses medicamentos, em que os medicamentos isentos de prescrição possam ser adquiridos sem receita médica e os medicamentos vendidos sob prescrição requerem, ao menos, a apresentação de receita, infelizmente, a disseminação de medicamentos que exigem a apresentação de prescrição, como os agonistas do GLP-1, é um problema enfrentado pelas autoridades de saúde, uma vez que, em alguns comércios, as exigências legais não são seguidas rigorosamente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Sobre a escassez do Ozempic® nas drogarias, a farmacêutica Novo Nordisk® escreveu uma nota afirmando sobre a impossibilidade de rastrear o objetivo da compra da semaglutida nas farmácias. Também demonstrou preocupação sobre os possíveis inconvenientes que essa indisponibilidade temporária do medicamento possa ter causado nos pacientes com DM2, que, possivelmente, ficaram sem tratamento (ABESO, 2023).

Os medicamentos considerados aparentemente inofensivos podem ter riscos e efeitos indesejados que precisam ser monitorados de perto. Desse modo, controlar a venda desses medicamentos, exigindo, de fato, a prescrição médica para a sua liberação pode ajudar a reduzir o consumo indiscriminado e evitar possíveis problemas de saúde associados ao uso inadequado (OLIVEIRA; ROCHA; ABREU, 2014). Essa medida poderia limitar o uso de agonistas GLP-1 e reforçar a autoridade do farmacêutico na recomendação de inibição da automedicação.

## 5.8 O PAPEL DO FARMACÊUTICO NESSE CONTEXTO

A atuação do farmacêutico é fundamental diante do cenário atual, já que há um contato direto com o usuário, como aborda Medeiros (2021) em sua monografia. Para isso, é essencial promover ações educativas em saúde, conscientizando sobre o uso racional de medicamentos, suas possíveis reações adversas, contraindicações e os impactos negativos da automedicação, como a escassez do produto para quem

realmente necessita. Adicionalmente, o farmacêutico pode realizar o rastreamento em saúde, identificando possíveis doenças e fazendo encaminhamentos adequados, considerando que o sobrepeso e a obesidade requerem a atuação de diversos profissionais, como médicos, nutricionistas e educadores físicos. Isso ajuda a minimizar o uso indevido de medicamentos, garantindo segurança aos indivíduos (RODRIGUES et al., 2018).

No cuidado de pacientes com sobrepeso ou obesidade que fazem uso dos agonistas de GLP-1 sob prescrição médica, o farmacêutico desempenha um papel de grande relevância, com olhar individualizado a cada usuário. Ele realiza a dispensação adequada, oferecendo orientações sobre o uso dos fármacos, como as recomendações de aplicação, que aconselha o rodízio dos locais para que as lesões decorrentes das injeções possam ser evitadas; a importância da administração correta, com um olhar atento à posologia, já que se trata de um dispositivo um pouco mais complexo que o habitual e com um modo de uso diferente do que as pessoas estão acostumadas, ademais, foi notificado no Vigimed erros envolvendo a administração de liraglutida e semaglutida. O farmacêutico também irá orientar sobre o escalonamento da dose, para, assim, minimizar distúrbios, principalmente os gastrointestinais, e sobre o armazenamento e o descarte corretos.

Adicionalmente, o farmacêutico aconselha sobre a importância da adesão ao tratamento, bem como o seguimento de intervenções nos hábitos saudáveis e não farmacológicos, que contribuam para alcançar os desfechos terapêuticos. Além disso, o profissional acompanha e gerencia a farmacoterapia, buscando prevenir e reduzir problemas associados ao tratamento. O farmacêutico atua na prevenção, bem como no auxílio da identificação de RAMs, que é de extrema importância, principalmente devido a história desfavorável dos fármacos anti-obesidade. Dessa forma, ele fortalece o vínculo e a confiança com o paciente, tornando o tratamento promissor e garantindo o sucesso terapêutico (JONES; BLOOM, 2015; LEE, 2009; RODRIGUES et al., 2018; SAÚDE, 2020).

No entanto, destaca-se, que muitas farmácias comunitárias não são projetadas adequadamente para facilitar a assistência farmacêutica, limitando, desse modo, a interação entre o farmacêutico e a população. Portanto, é importante que os farmacêuticos identifiquem esses obstáculos, que podem ser prejudiciais no desenvolvimento das suas atividades. Isso permite a adoção de medidas para a solução desses problemas pelos responsáveis pela farmácia. Como dito



anteriormente, a maioria dos medicamentos são dispensados nesses ambientes, além disso, há mais farmacêuticos trabalhando em drogarias do que em qualquer outro tipo de instituição (ROVERS; CURRIE, 2010).

Portanto, a utilização adequada de medicamentos é fundamental na área da saúde, evitando problemas graves, promovendo saúde e reduzindo gastos públicos. O farmacêutico deve colaborar com outros profissionais, de forma que o cuidado multidisciplinar promova segurança e eficácia dos tratamentos. Ademais, o farmacêutico pode desempenhar um papel educativo, ajudando e incentivando outros profissionais da área da saúde a realizar a detecção e notificação das suspeitas de RAMs, principalmente quando forem graves, inesperadas e/ou associadas a um novo fármaco, que são as prioridades estabelecidas pela OMS. Isso promove uma saúde integral e melhores resultados ao paciente (LEE, 2009; MASTROIANNI; VARALLO, 2013; SAÚDE, 2020; SOUZA; ANJOS, 2022).

## **6 LIMITAÇÕES**

### **6.1 LIMITAÇÕES DOS ESTUDOS SELECIONADOS**

Destaca-se que alguns artigos incluídos nesta revisão apresentaram limitações, tais como a falta de representatividade de alguns grupos étnicos e raciais, ausência de um sistema padronizado de notificações de EAs, escassez de estudos de longa duração e inabilidade de predizer o mundo real. Além disso, são estudos conduzidos com rigor científico, com critérios de inclusão e exclusão bem definidos, não representando muitas vezes os indivíduos da população geral.

Nesse contexto, faz-se necessário a condução de mais estudos pragmáticos, que avaliem a efetividade do medicamento, bem como o aparecimento de efeitos adversos em longo prazo, considerando a individualidade dos usuários nos diversos locais do mundo.

#### **6.1.1 Representatividade**

O estudo realizado por Weghuber et al. (2022) em adolescentes com sobrepeso ou obesidade, menciona como uma limitação o fato de que os participantes selecionados podem não ter representado totalmente a diversidade da população. Existem possibilidades de que adolescentes pertencentes a grupos étnicos e raciais sub-representados nessa pesquisa possam apresentar respostas distintas ao tratamento com semaglutida. Isso também serve para os outros estudos realizados em populações com um perfil homogêneo. Guo et al. (2022), por exemplo, mostraram diferença nos resultados de perda de peso de acordo com a raça.

Portanto, é crucial destacar a necessidade de realizar mais estudos pragmáticos, bem como o monitoramento contínuo, conforme mencionado acima, não apenas em adolescentes, mas também em adultos, a fim de obter uma compreensão mais abrangente dos efeitos e da segurança do medicamento.

Na maioria das vezes, os ensaios clínicos são realizados em países desenvolvidos. Contudo, os países em desenvolvimento podem apresentar populações com características distintas, principalmente culturais, que podem

influenciar significativamente na terapia medicamentosa. Desse modo, isso ajudará a preencher lacunas de conhecimento e fornecer informações mais precisas para a tomada de decisões clínicas (LEE, 2009).

### **6.1.2 Notificações dos eventos adversos**

Alguns estudos descreveram como foram conduzidos os procedimentos de notificação de eventos adversos. Por exemplo, Wharton et al. (2021), relata que as informações, como data de início e término de tratamento, foram coletadas durante cada visita, utilizando perguntas abertas e não direcionadas. Já no estudo observacional retrospectivo de Jensen et al. (2023) em pacientes com reganho de peso após cirurgia bariátrica, os eventos adversos foram analisados com base nos registros médicos dos indivíduos. Em ambos estudos, as reações foram categorizadas com base na gravidade e na sua importância, seguindo definições padrão.

No entanto, é importante destacar que alguns autores admitiram não ter um sistema padronizado de notificação e outros não mencionaram esse aspecto. Isso pode ter causado viés nos dados documentados relacionados à segurança e até mesmo a subnotificação de eventos adversos leves e transitórios, como alguns efeitos gastrointestinais (JENSEN et al., 2023).

As variações das notificações de eventos adversos podem ter impacto na qualidade dos dados relacionados à segurança do tratamento avaliado, especialmente quando há falta de um sistema de notificação padronizado.

### **6.1.3 Tempo de duração**

O único estudo de longa duração foi o de Garvey et al. (2022), que analisou o tratamento com semaglutida por 2 anos. A ausência de dados a longo prazo pode dificultar a compreensão completa dos benefícios e riscos associados ao uso contínuo desses medicamentos para a perda de peso ao longo do tempo. Os possíveis impactos na saúde geral são aspectos importantes que precisam ser considerados em um contexto de tratamento de longo prazo.

Essas limitações ressaltam a necessidade de estudos futuros que abordem essas lacunas e forneçam evidências mais robustas sobre a eficácia e segurança da semaglutida e da liraglutida no tratamento da obesidade. Além disso, destaca-se, novamente, a farmacovigilância, que monitora e avalia o produto por pelo menos 5 anos após o seu lançamento no mercado farmacêutico. Assim, cabe ressaltar a importância do farmacêutico para a produção dessa informação (MASTROIANNI; VARALLO, 2013).

#### **6.1.4 Inabilidade de prever o mundo real**

Há outras situações e riscos que não podem ser previstos em ensaios clínicos e que só são possíveis de serem identificados quando o fármaco for usado por milhares ou milhões de pacientes no mundo real, como interações medicamentosas (LEE, 2009; YANG, 2013).

## **6.2 LIMITAÇÕES DO PRESENTE ESTUDO**

Algumas limitações desta revisão narrativa foram a falta de acesso a alguns artigos pagos, a impossibilidade de conhecimento sobre a análise de relação causal entre os eventos adversos apresentados no sistema de farmacovigilância brasileiro e os fármacos analisados, além da escassez de artigos que analisassem a automedicação relacionada especificamente aos agonistas do GLP-1, considerando que são fármacos novos no mercado.

## 7 CONCLUSÃO

Em conclusão, destaca-se que eventos adversos leves, moderados e, até mesmo, graves, foram observados em ambas as intervenções analisadas, apesar das medidas adotadas para minimizar os riscos associados ao tratamento com os fármacos, em um ambiente controlado e ideal. No entanto, no geral, a classe de agonistas do receptor de GLP-1 foi considerada segura e promissora no tratamento da obesidade. Isso parece encorajar os indivíduos a se automedicarem. Contudo, essa realidade difere consideravelmente do ambiente clínico e da prática comum do uso indiscriminado, amplamente presente em nossa sociedade. A automedicação dos atuais fármacos anti-obesidade traz consigo grandes riscos, como efeitos indesejáveis e possível agravamento das condições de saúde já existentes.

Nesse contexto, destaca-se ainda mais a necessidade de monitoramento contínuo pós-comercialização dos fármacos agonistas do receptor de GLP-1, bem como o papel crucial dos profissionais da saúde, especialmente do farmacêutico, promovendo o uso racional de medicamentos, detectando RAMs e atuando na garantia da segurança, bem-estar e qualidade de vida dos indivíduos.

## REFERÊNCIAS

ABESO (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA). **Aprovado novo medicamento antiobesidade no Brasil**. Fevereiro, 2016. Disponível em: <https://abeso.org.br/aprovado-novo-medicamento-antiobesidade-no-brasil/>

ABESO (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA). **Mapa da Obesidade**. 2022. Disponível em: <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>

ABESO (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA). **Novos remédios para emagrecer bombam em vendas e viram alvo de preocupação**. Abril, 2023. Disponível em: <https://abeso.org.br/novos-remedios-para-emagrecer-bombam-em-vendas-e-viram-alvo-de-preocupacao/>.

ABESO (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA). **Obesidade: Saúde abre consulta pública sobre incorporação do Saxenda®, remédio semelhante ao Ozempic®, no SUS**. Maio, 2023. Disponível em: <https://abeso.org.br/obesidade-saude-abre-consulta-publica-sobre-incorporacao-do-saxenda-remedio-semelhante-ao-ozempic-no-sus/>

ABESO (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA). **Ozempic® não é cosmético: quando remédios contra diabetes ou obesidade são realmente indicados**. Abril, 2023. Disponível em: <https://abeso.org.br/ozempic-nao-e-cosmetico-quando-remedios-contra-diabetes-ou-obesidade-sao-realmente-indicados/>.

ABESO (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA). **Ozempic®: Entidades médicas alertam sobre uso de remédio de diabetes para emagrecer**. Março, 2023. Disponível em: <https://abeso.org.br/ozempic-entidades-medicas-alertam-sobre-uso-de-remedio-de-diabetes-para-emagrecer/>

ABESO. **Diretriz Brasileira de Obesidade**. 4.ed. 2016. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Standards of medical care in diabetes—2022. **Diabetes Care**. v.45, n.suppl 1, p.S1-S258, 2022. Disponível em: [https://diabetesjournals.org/care/issue/45/Supplement\\_1](https://diabetesjournals.org/care/issue/45/Supplement_1).

ANGONESI, D.; SEVALHO, G. Atenção Farmacêutica: fundamentação conceitual e crítica para um modelo brasileiro. **Ciênc. saúde coletiva**, v.15, n.suppl 3, p. 3603 - 3614. nov. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000900035>

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. GOV - Ministério da Saúde. **Liraglutida é aprovada como tratamento auxiliar para o controle do peso em**

**adultos**. Jul. 2022. 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>

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. GOV - Ministério da Saúde. **Wegovy (semaglutida)**. Jan. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/wegovy-semaglutida>

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Notificações de Farmacovigilância**. Fevereiro, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/dadosabertos/informacoes-analiticas/notificacoes-de-farmacovigilancia>

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **VigiMed - Saiba mais**. Outubro, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed/vigimed-saiba-mais>

ARD, J.; FITCH, A.; FRUH, S. et al. Perda e Manutenção de Peso Relacionadas ao Mecanismo de Ação dos Agonistas do Receptor do Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon. **Adv Ther**, v. 38, p. 2821–2839, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01710-0>.

ARRAIS, P.S.D, et al. Prevalência da automedicação no Brasil e fatores associados. **Rev. de Saúde Pública**. 50(supl 2):13s. Fevereiro, 2016. Disponível em: DOI: 10.1590/S1518-8787.2016050006117

ASSIS, L. V. de et al. Obesidade: diagnóstico e tratamento farmacológico com Liraglutida, integrado a terapia comportamental e mudanças no estilo de vida. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 5, p. e6830, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.25248/reas.e6830.2021>

BATISTA FILHO, M.; RISSIN, A. A transição Nutricional no Brasil: Tendências Regionais e Temporais. **Cad. Saúde Pública**, v.19, n.suppl 1, p. 181 – 191, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2003000700019>

BAYS, H.E. Current and Investigational Antiobesity Agents and Obesity Therapeutic Treatment Targets. **Obesity Society**. v. 12:8. p. 1197-1211. ago. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/oby.2004.151>

BRAY, G.A. et al. Management of obesity. **Lancet**. v.7, n.387, p.1947-56. Maio 2016. Disponível em: 10.1016/S0140-6736(16)00271-3

BRAY, G.A.; KIM, K.K; WILDING, J.P.H. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. **Obesity Reviews**. v.18, n.7, p. 715 – 723, Maio 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/obr.12551>

CASTRO, B. R. de.; REIS, L. da S.; PAIXÃO, J. A. da. Segurança e eficácia da semaglutida, liraglutida e sibutramina no auxílio do tratamento da obesidade. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, [S. l.], v. 8, n.

5, p. 2925–2941. Junho, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.51891/rease.v8i5.5861>

CFF - CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Uso de Medicamentos. **DataFolha**. Abril, 2019. Disponível em: [https://www.cff.org.br/userfiles/file/UsodeMedicamentos20-Relat3rio\\_final.pdf](https://www.cff.org.br/userfiles/file/UsodeMedicamentos20-Relat3rio_final.pdf)

COLEMAN, J.J.; PONTEFRACT, S.K. Adverse drug reactions. **Clinical Medicine Journal**. v. 16, n. 5. p. 481–5. Out. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-5-481>

COSTA; I.C.F. A Importância da atenção farmacêutica no uso de fitoterápicos emagrecedores contendo sene (Cassia angustifolia Vanh). **Revista On-line - IPOG**. p. 1-15. v. 1. Dez. 2015. Disponível em: <https://docplayer.com.br/19784327-A-importancia-da-atencao-farmaceutica-no-uso-de-fitoterapicos-emagrecedores-contendo-sene-cassia-angustifolia-vanh.html>

DENG, Y. et al. Effect of semaglutide and liraglutide in individuals with obesity or overweight without diabetes: a systematic review. **Therapeutic Advances in Chronic Disease**. v. 13, jul 2022. Disponível em: 10.1177/20406223221108064

DRUCKER, D.J. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. **Molecular Metabolism**. v. 57, n.101351, p. 1 – 13, mar 2022. Disponível em: 10.1016/j.molmet.2021.101351

EGAN, A. G et al. Pancreatic Safety of Incretin-Based Drugs — FDA and EMA Assessment. **N Engl J Med**, v. 370, n. 9, p. 794-797. Fev. 2014. Disponível em: 10.1056/NEJMp1314078

FAILLIE, J. et al. Association of Bile Duct and Gallbladder Diseases. With the Use of Incretin-Based Drugs in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. **JAMA Intern Med**, v. 176, n. 10, p. 1474-1481. Out. 2016. Disponível em: doi:10.1001/jamainternmed.2016.1531

FDA. SAXENDA®. **Informações de prescrição**. 2018 Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/206321s007lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/206321s007lbl.pdf)

FERNANDES, W. S.; CEMBRANELLI, J. C. Automedicação e o uso irracional de medicamentos: o papel do profissional farmacêutico no combate a essas práticas. **Revista Univap**. v. 21, n. 37. p. 2237-1753. Jul. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.18066/revistaunivap.v21i37.265>

FERREIRA, A.P.S; SZCWARCOWALD, C. L.; DAMACENA, G. N. Prevalência e fatores associados da obesidade na população brasileira: estudo com dados aferidos da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Rev. Brasil Epidemiol**; 22: E190024. p.1-14. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-549720190024>

FORBES - SAÚDE. **Ozempic pode causar pensamentos suicidas? Veja o que pesquisa diz**. Jul. 2023. Disponível em: <https://forbes.com.br/forbessaude/2023/07/ozempic-pode-causar-pensamentos-suicidas-veja-o-que-pesquisa-diz/>



GARVEY, W.T. et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. **Nat Med**. v. 28. p. 2083–2091. Out. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02026-4>

GRILL, H.J. A Role for GLP-1 in Treating Hyperphagia and Obesity. **Endocrinology**. v.161, n.7, p. 1–14. Jun. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa093>

GUO, X et al. The Antiobesity Effect and Safety of GLP-1 Receptor Agonist in Overweight/Obese Patients Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Horm MeHorm Metab Res**. v. 54, n.07, p. 458-471. Jul. 2022. Disponível em: [10.1055/a-1844-1176](https://doi.org/10.1055/a-1844-1176)

ICTQ - Instituto de Pesquisa e Pós-graduação para o mercado farmacêutico. Pesquisa – **Automedicação no Brasil**. 2018. Disponível em: <https://ictq.com.br/pesquisa-do-ictq/871-pesquisa-automedicacao-no-brasil-2018>

JENSEN, A.B. et al. Efficacy of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Liraglutide and Semaglutide for the Treatment of Weight Regain After Bariatric Surgery: a Retrospective Observational Study. **Obes Surg**, v.33, p.1017–1025. Fev. 2023. Disponível em: [10.1007/s11695-023-06484-8](https://doi.org/10.1007/s11695-023-06484-8)

JONES, BJ; BLOOM, SR. A nova era da terapia medicamentosa para a obesidade: as evidências e as expectativas. **Drogas**, v.75, p.935–945. Maio 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0410-1>

LEE, A. **Reações Adversas a Medicamentos**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.

LESSA, M.A.; BOCHNER, R. Análise das internações hospitalares de crianças menores de um ano relacionadas a intoxicações e efeitos adversos de medicamentos no Brasil. **Rev. Brasil Epidemiol**, v.11, n.4, p. 660 - 674. Dez. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2008000400013>

LIU, Y. et al. Risk of Malignant Neoplasia with Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Treatment in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. **Journal of Diabetes Research**, v. 2019, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2019/1534365>.

MA, H. et al. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists versus SGLT-2 inhibitors in overweight/obese patients with or without diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. **BMJ Open**, v.13, n.e061807. p. 1 - 12. Mar. 2023. Disponível em: [10.1136/bmjopen-2022-061807](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-061807)

MASTROIANNI, P.; VARALLO, R. F. **Farmacovigilância para promoção do uso correto de medicamentos**. Porto Alegre: Artmed, 2013.

MEDEIROS, C.S. Uso de semaglutida como agente emagrecedor: uma revisão da literatura. **UNIMAM**. p. 1 - 41. 2021. Disponível em: <http://131.0.244.66:8082/jspui/handle/123456789/2415>

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. **Resolução de número 4**. Fev. 2009. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0004\\_10\\_02\\_2009.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0004_10_02_2009.html)

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Método clínico: plano de cuidado, monitoramento e avaliação das metas estabelecidas. **Coleção: cuidado farmacêutico na atenção básica**. v. 5. 2020. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/metodo\\_clinico\\_cuidado\\_monitoramento\\_avaliacao\\_metas\\_v5.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/metodo_clinico_cuidado_monitoramento_avaliacao_metas_v5.pdf)

MOCELIN, C.Q.M.; BAND, T. S.; ALVES, M.M.F.M. Cálculo Biliar. **ACTA MSM-Periódico da EMSM**, v. 7, n. 2, p. 100-113, 2019. Disponível em: [https://revista.souzamarques.br/index.php/ACTA\\_MSM/article/view/457/486](https://revista.souzamarques.br/index.php/ACTA_MSM/article/view/457/486).

MONAMI, M. et al. Questões de segurança com agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (pancreatite, câncer pancreático e colelitíase): Dados de ensaios clínicos randomizados. **Diabetes Obes Metab**, v. 19, p. 1233–1241, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/dom.12926>.

MÜLLER, TD; FINAN, B; BLOOM, SR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). **Mol Metab**. v.230, p.72-130. Dez. 2019 Disponível em: [10.1016/j.molmet.2019.09.010](https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.010).

OLIVEIRA, A. V. C. de; ROCHA, F. T. R.; ABREU, S. R. de O. **Acute liver failure and self-medication**. ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo), v. 27, n. 4, p. 294-297. Maio 2014. Disponível em: [10.1590/S0102-67202014000400016](https://doi.org/10.1590/S0102-67202014000400016).

PEREIRA, L.R.L.; FREITAS, O. A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. v. 44, n. 4. p. 601 - 612. Dez., 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbcf/a/d9zrdFQdY8tSqMsCXQ8WWBC/?format=pdf&lang=pt>

PEREIRA, M.C. et al. Remédios para emagrecer e a atenção farmacêutica. Scientific Electronic Archives. Issue ID:Sci. **Elec. Arch**. v. 15, n.9, p. 46 - 51. Set. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.36560/15920221602>

PORTO, G.B.C.; PADILHA, H.S.C.V.; SANTOS, G.B. Riscos causados pelo uso indiscriminado de medicamentos para emagrecer. **Research, Society and Development**. v. 10, n. 10, p. 1 - 11. Ago. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i10.19147>

RODRIGUES, B. M et al. atenção farmacêutica na avaliação da segurança e da eficácia do uso off-label de dulaglutida no tratamento do sobrepeso e obesidade. **Revista Saúde em Foco**, v. 10, p. 850-861. 2018. Disponível em: [https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/11/097\\_A\\_ATEN%C3%87%C3%83O\\_FARMAC%C3%8AUTI\\_CA\\_NA\\_AVALIA%C3%87%C3%83O\\_DA\\_SEGURAN%C3%87A-.pdf](https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/11/097_A_ATEN%C3%87%C3%83O_FARMAC%C3%8AUTI_CA_NA_AVALIA%C3%87%C3%83O_DA_SEGURAN%C3%87A-.pdf)

ROVERS, J.; CURRIE, J.D. **Guia Prático da Atenção Farmacêutica - Manual de habilidades clínicas**. Trad. Carvalho, M.F. São Paulo: Pharmabooks, 2010.

RUBINO, D. M. et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. **JAMA**. v.327, n.2, p. 138–150. Jan. 2022. Disponível em: [10.1001/jama.2021.23619](https://doi.org/10.1001/jama.2021.23619)

RUBINO, F. et al. Joint international consensus statement for ending stigma of obesity. **Nat Med**. v. 26. p. 485-497. Mar. 2020. Disponível em: [doi:10.1038/s41591-020-0803-x](https://doi.org/10.1038/s41591-020-0803-x).

SANTAMARIA, D.B. et al. Definition of self-medication: a scoping review. **Therapeutic Advance in Drug Safety**. v. 13. p. 1–14. Out. 2022 Disponível em: <https://doi.org/10.1177/2042098622112750>

SECRETÁRIA DO ESTADO DE SAÚDE SP - **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 98**, de 1º de agosto de 2016. Dispõe sobre os critérios e procedimentos para o enquadramento de medicamentos como isentos de prescrição e o reenquadramento como medicamentos sob prescrição, e dá outras providências. Brasília, DF: Ministério da Saúde. 2016. Disponível em: [https://saude.campinas.sp.gov.br/lista\\_legislacoes/legis\\_2016/U\\_RS-MS-ANVISA-RDC-98\\_010816.pdf](https://saude.campinas.sp.gov.br/lista_legislacoes/legis_2016/U_RS-MS-ANVISA-RDC-98_010816.pdf)

SMITS, M. M.; VAN RAALTE, D. H. Safety of Semaglutide. **Front. Endocrinol**. v. 12. p. 1-19. Jul. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.645563>

SOUZA, D.C.; ANJOS, G.P. Os riscos do uso indiscriminado de Ozempic para emagrecer: Com ênfase na sua comercialização. **Ânima Educação**. p. 1 - 13. Jun. 2023. Disponível em: [https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/32987/1/ARTIGO\\_%20OS%20RISCOS%20DO%20USO%20INDISCRIMINADO%20DE%20OZEMPIC%20PARA%20EMAGRECER\\_%20Com%20%C3%A0%20ênfase%20na%20sua%20comercializa%C3%A7%C3%A3o%20.pdf](https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/32987/1/ARTIGO_%20OS%20RISCOS%20DO%20USO%20INDISCRIMINADO%20DE%20OZEMPIC%20PARA%20EMAGRECER_%20Com%20%C3%A0%20ênfase%20na%20sua%20comercializa%C3%A7%C3%A3o%20.pdf)

TAN, H. C.; DAMPIL, O. A.; MARQUEZ, M. M. Efficacy and Safety of Semaglutide for Weight Loss in Obesity Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies**, [S. l.], v. 37, n. 2, p. 65–72. 2022. Disponível em: [10.15605/jafes.037.02.14](https://doi.org/10.15605/jafes.037.02.14)

WADDEN, T. A. et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. **JAMA**. v.325, n.14, p. 1403–1413. Fev. 2021. Disponível em: [10.1001/jama.2021.1831](https://doi.org/10.1001/jama.2021.1831)

WAJCBURG, E; AMARAH, A. Liraglutide in the management of type 2 diabetes. **Drug Des Devel Ther**. v.22, n.4. p. 279-90. Out. 2010. Disponível em: [10.2147/DDDT.S10180](https://doi.org/10.2147/DDDT.S10180)

WEGHUBER, D. et al. Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. **N Engl J Med.** v. 387. p. 2245-2257. Dez. 2022. Disponível em: 10.1056/NEJMoa2208601

WHARTON, S. et al. Gastrointestinal tolerability of once-weekly semaglutide 2.4 mg in adults with overweight or obesity, and the relationship between gastrointestinal adverse events and weight loss. **Diabetes Obes Metab.** v. 24, n.1, p. 94-105. Jan. 2022. Disponível em: 10.1111/dom.14551

WILDING, JPH et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. **Diabetes Obes Metab.** v. 24 n.8, p. 1553-1564. Jul. 2022. Disponível em: 10.1111/dom.14725

YANG, YI. Compreendendo a Farmacoepidemiologia. Trad. INTHY, C. **AMGH.** Porto Alegre. 2013.