



CORRELAÇÃO DO USO IRRACIONAL DOS ANÁLOGOS DA GLP-1 COM E POSSÍVEIS AGRAVOS À SAÚDE: UMA REVISÃO LITERÁRIA

LUZIMAR NEIVA DA NOBREGA BARBOSA; VERÔNICA DOS PASSOS RAMALHO;
CARLA REGINA DA SILVA CORRÊA DA RONDA; LEANDRO RODRIGUES; SILVIA
BANDIERA BORGES

RESUMO

Introdução: A obesidade e o sobrepeso, podem afetar vários grupos étnicos em diferentes idades. Tal situação foi abordada na 75ª Assembleia Mundial da Saúde, realizada em 2022 pela Organização Mundial da Saúde (OMS), efetivando-se o Plano de Aceleração Contra a Obesidade dos Estados-Membros. Apesar da obesidade ser um problema de saúde pública, tal conjectura, torna-se contraditória quando a mídia e indústrias inescrupulosas, aproveitam-se para propagar seus produtos por meio da estimulação do corpo perfeito. Desta forma, vários fármacos foram direcionados para a terapia do emagrecimento, no entanto, alguns foram escolhidos por apresentarem redução da massa corporal por meio de seus efeitos adversos, como é o caso da semaglutida, um agonista do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), desenvolvido para a terapêutica do Diabetes Melitus Tipo 2 (DM2). Em consequência, o uso abusivo deste fármaco, está demonstrando efeitos devastadores relacionados a (i) hospitalização por erro de dosagem (overdoses/óbitos); (ii) distúrbios gastrointestinais, (iii) ideação suicidas, (iiii) neoplasias e (iiii) trombozes venosas profundas; (iiii) neuropatia óptica isquêmica anterior- não arterítica (NOIA-NA). **Objetivo:** Atestar por meio da literatura, efeitos adversos moderados/graves correlacionados com o uso irracional da semaglutida. **Métodos:** A pesquisa foi realizada por meio das bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Elsevier, PubMed, SciELO, Scopus, utilizando-se termos de busca em língua portuguesa e inglesa combinando termos DeCS/MeSH e operadores booleanos. Durante a triagem, 113 artigos foram examinados e 49 excluídos por não apresentarem dados suficientes para inclusão nesta revisão. **Resultados:** Observou-se a correlação de causa/efeito/número de artigos, NOIA-NA (01); com óbitos (02); trombose venosa profunda (03); overdose (04); neoplasias (05); ideação suicida (19) e trato gastrointestinal (31). **Conclusão:** Evidenciamos ao longo da pesquisa, a necessidade fundamental de estabelecer critérios mais claros e rigorosos para a prescrição desse fármaco em diferentes grupos populacionais, incluindo adolescentes e adultos jovens. Os riscos potenciais observados, demonstram a urgência de estudos clínicos mais robustos e de longo prazo, para avaliar com maior clareza sua segurança, permitir a identificação de padrões e desenvolver estratégias mais eficazes para prevenir e combater os problemas ligados aos efeitos adversos e ao uso irracional desse fármaco.

Palavras-chave: Semaglutida; Efeitos Adversos; Overdose; Ideação Suicida; Neoplasias

1 INTRODUÇÃO

A obesidade assim como o sobrepeso, pode afetar vários grupos étnicos em diferentes idades, quer seja por distúrbios alimentares e sedentarismo, ou quer seja sua relação com disfunções gênicas sendo um problema de saúde pública (Caballero, 2019). Entretanto, ocorre um paradoxo referente a obesidade, quando tal problema, se torna alvo de interesses comerciais pela mídia e indústrias que incentivam padrões corporais de beleza irreal, contribuindo para o aumento da busca incansável do corpo perfeito (Chiappini *et al.*, 2023). Desta forma, vários fármacos são legíveis para a terapia do emagrecimento, mas muitos são escolhidos por

apresentarem redução de massa corporal por meio de seus efeitos adversos (Wildin *et al.*, 2021). Neste aspecto, podemos incluir três referências distintas comerciais: Ozempic®, Rybelsus® e mais recentemente Wegovy® produzida pela indústria Novo Nordisk (CFF, 2023). Todos eles, possuem como princípio ativo a semaglutida (SEM), um análogo do peptídeo GLP-1 humano, produzido por meio de tecnologia de DNA recombinante em leveduras *Saccharomyces cerevisiae*, direcionado primariamente para a terapêutica do DM2 (Wadden *et al.*, 2021; Janssen; Bardoutsos; Vidra; 2022). Seu mecanismo consiste no agonismo seletivo do receptor de GLP-1, aumentando a secreção de insulina, diminuindo a produção de glucagon de forma glicose-dependente e também envolvendo um pequeno atraso no esvaziamento gástrico na fase pós-prandial precoce (Tobaiqy; Elkout, 2024; He *et al.*, 2024). A SEM também mimetiza o hormônio incretinas produzidas pelas células L intestinais, que diminuem a ingesta de alimentos o que contribui para a ação da saciedade da fome (Chacra, 2006; Davies *et al.*, 2021). Neste quesito, além da ação intestinal, se observa a ativação dos receptores de GLP-1 no pâncreas e no cérebro, proporcionando igualmente a perda do peso corporal (Baggio; Drucker, 2007).

Apesar dos louros do emagrecimento, os análogos de GLP-1 foram associados como "medicamentos utilizados sem orientação prescritiva" ou "uso abusivo de automedicação" por Chiappini *et al.*, 2023. Consequentemente, órgãos reguladores governamentais, como o FDA (*US Food and Drug Administration*) passaram a receber notificações por meio da farmacovigilância, sobre reações adversas moderadas e graves, muitas vezes, pela utilização inapropriada da semaglutida (FAERS/FDA, 2024). Assim, buscando por respostas, nosso grupo procurou verificar a correlação do uso irracional deste fármaco e os agravos dos efeitos contraditórios, por meio de uma revisão literária.

2 MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada por meio das bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Elsevier, PubMed, SciELO e Scopus, utilizando-se termos de busca em língua nativa (portuguesa) e em língua estrangeira (inglesa) combinando termos de DeCS (Descritores em Ciências da Saúde); MeSH (Medical Subject Headings) além de operadores booleanos para otimizar a busca. Durante a triagem inicial, foram selecionados 113 artigos entre os anos de 2021 a 2024, os quais se aplicou critérios de inclusão e exclusão para garantir a relevância e qualidade da nossa revisão. Deste total, 49 artigos foram excluídos por não apresentarem dados quantitativos suficientes para análise; exprimiam metodologias inadequadas; expunham conflitos de interesses; exibiam publicações duplicadas ou, possuíam escopo diferente do objetivo da revisão. No entanto, 65 artigos foram selecionados considerando-se a qualidade das evidências e a clareza metodológica qualitativa e quantitativa abordadas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base nos levantamentos realizados, encontramos estudos que reforçaram os perigos da automedicação e o uso abusivo do análogo de GLP-1. (Gráfico 1). Tais achados, coincidem com as notificações sobre as reações adversas moderadas e graves que foram observados pela farmacovigilância de vários países, destacando-se; Os Estados Unidos da América (*The United States of America* - USA) por meio do FDA, e os países que fazem parte da União Europeia, por meio da EMA (*EudraVigilance* - *European Medicines Agency*) (Chiappini *et al.*, 2023; Butuca *et al.*, 2024). No Brasil, os alertas estão sendo emitidos pela Agência Nacional Vigilância Sanitária (ANVISA) destacando-se as falsificações dos medicamentos de referências que contém semaglutida; o risco de aspiração e pneumonia em pacientes que vão ser submetidos a anestesia ou sedação profunda e; não utilizar o fármaco sem orientação farmacêutica ou médica (ANVISA, 2024).

Na literatura, encontramos 01 artigo abordando a neuropatia óptica isquêmica anterior e não arterítica (NOIA-NA) ocorrido por meio da semaglutida; 02 estudos reportaram casos de

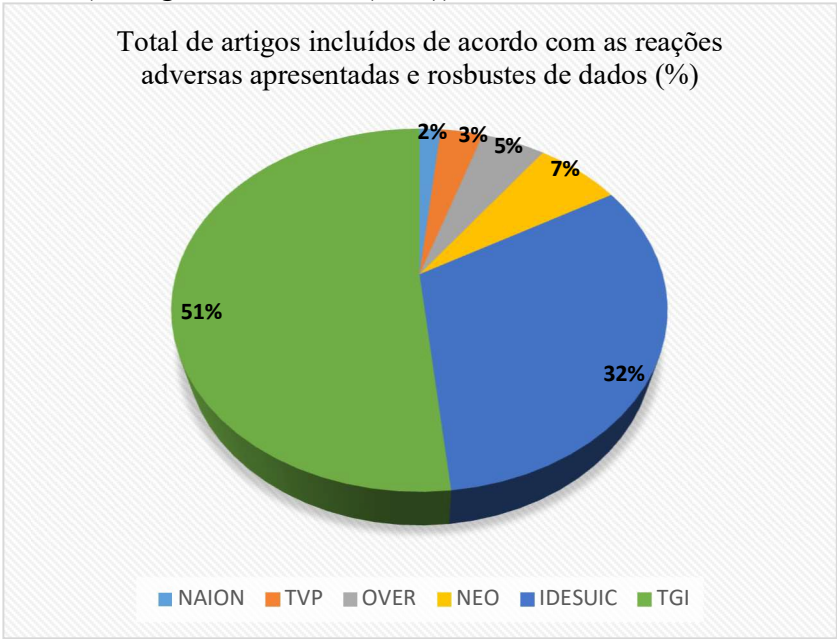
morte por todas as causas por meio da análise de dados da EMA; 03 artigos apresentaram evidências de trombose venosa profunda (TVP) em pacientes que utilizavam o fármaco; 04 exploraram os fatores relacionados à overdose por erro de aspiração da dosagem injetável; 05 apresentaram evidências sobre o desenvolvimento e a progressão de neoplasias (malignas e benignas) durante o uso da semaglutida; 19 abordaram de forma abrangente os fatores de risco e as condições associadas à ideação suicida com a utilização da SEM e 31 contribuíram para uma avaliação detalhada dos efeitos adversos considerados moderados e graves, no trato gastrointestinal (TGI). Desta forma, disponibilizamos alguns dos nossos achados em tabela 1.

Tabela 1. Amostra de artigos considerados aptos para a inclusão da revisão

Artigos Científico	Participantes (N)	Temática	Referências
An Assessment of Semaglutide Safety Based on Real World Data: From Popularity to Spontaneous Reporting in EudraVigilance Database	21.012	O estudo identificou correlação de neoplasias benignas e malignas em (721 casos); desordens psiquiátricas (1.283); desordens no sistema nervoso (2.954); desordens do TGI (10.468); overdoses (4264); entre outras.	Butuca <i>et al.</i> , 2024
Efficacy and safety of semaglutide 2,4 mg once-weekly in adults with overweight or obesity and type 2 diabetes (STEP 2).	1.961	Estudo randomizado com duração de 68 semanas com 1.306 participantes, demonstrou que 87,6% em uso com semaglutida de 2,4mg ocasionou algum tipo de efeito adverso no TGI comvariação de leves a moderados	Davies <i>et al.</i> , 2021
Risk of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy in Patients Prescribed Semaglutide.	16.827	Estudo com duração de 28 meses comprovando o desenvolvimento da neuropatia óptica isquêmica anterior e não arterítica (NAION) em 8,9% dos participantes	Hathaway <i>et al.</i> , 2024
Association between different GLP-1 receptor agonists and gastrointestinal adverse reactions: A real-world disproportionality study based on FDA adverse event reporting system database	81.752	Análise de janeiro de 2018 à setembro de 2022. Os agonistas do receptor GLP-1 mostraram elevação no risco de distúrbios do TGI, com a semaglutida apresentando o maior risco em comparação com outros, análogos referente a náuseas, diarreias e vômitos	Liul <i>et al.</i> , 2022
Psychiatric adverse events associated with semaglutide, liraglutide and tirzepatide: a pharmacovigilance analysis of individual case safety reports submitted to the EudraVigilance database.	31.444	31.444 relatos de eventos adversos utilizando análogos do GLP-1, sendo 44,4% das queixas correlacionados diretamente a semaglutida	Tobaiqy; Elkout, 2024.

Comprehensive analysis of the safety of semaglutide in type 2 diabetes: a meta-analysis of the SUSTAIN and PIONEER trials	12.260	Meta-análise realizada usando modelos de efeitos aleatórios e efeitos fixos para avaliar a robustez dos resultados combinados, demonstrou aumento da diarreia em 166% e a TVP em 266% por meio de efeitos adversos da SEM.	Yin <i>et al.</i> , 2021
---	--------	--	--------------------------

Gráfico 1. Representação em porcentagem (%) dos artigos que foram incluídos, por meio dos efeitos adversos correlacionados ao uso da semaglutida e robustez de dados apresentados. Siglas/%: *NAION* (neuropatia óptica isquêmica anterior e não arterítica (2%)); *TVP* (trombose venosa profunda (3%)); *OVER* (overdose (5%)); *NEO* (neoplasias (7%)); *IDESUIC* (ideação suicida (32%)); *TGI* (trato gastrointestinal (51%)).



4 CONCLUSÃO

Em conclusão, os dados analisados reforçam os riscos do uso irracional dos análogos do GLP-1, que foram evidenciados pelos efeitos graves. A regulamentação rigorosa e o monitoramento contínuo pela farmacovigilância são imperativos, conforme destacado pelas notificações do FDA, EMA e ANVISA e, neste quesito, ressaltamos que a supervisão farmacêutica e médica, são fundamentais para reduzir os riscos da automedicação e assegurar a eficácia terapêutica.

REFERÊNCIAS

BAGGIO, L.L.; DRUCKER, D.J. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. **Gastroenterology**. 2007;132(6):2131-2157. doi:10.1053/j.gastro.2007.03.054

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Semaglutida, alertas. 2024. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/search?SearchableText=semaglutida>>. Acessado em: 21 de setembro de 2024.

BUTUCA, A.; DOBREA, C. M.; ARSENIU, A. M; FRUM, A.; CHIS, A. A.; RUS, L. L.;

GHIBU, S.; JUNCAN, A. M.; MUNTEAN, A. C.; LAZAR, A. E.; GLIGOR, F. G.; MORGOVAN, C.; VONICA-TINCUI, A. L. An assessment of semaglutide safety based on real world data: from popularity to spontaneous reporting in EudraVigilance database.

Biomedicines, v. 12, n. 5, p. 1124, 2024. Publicado em 18 maio 2024. DOI: 10.3390/biomedicines12051124.

CABALLERO, B. Humans against Obesity: Who Will Win? **Advances in Nutrition**. 2019;10(suppl_1):S4-S9. Doi:10.1093/advances/nmy055

CFF - CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Semaglutida em pauta**, 2023. Disponível em: <<https://site.cff.org.br/noticia/noticias-do-cff/07/02/2023/semaglutida-em-pauta#:~:text=Semaglutida%20%C3%A9%20um%20an%C3%A1logo%20do,mais%20recentemente%2C%20o%20Wegovy%C2%AE>> Acessado em 25 de setembro de 2024

CHACRA, A. R. Efeito fisiológico das incretinas. **Revista Johns Hopkins Advanced Studies in Medicine**. V06, 2006. Disponível em: <https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3983472/mod_folder/content/0/TextosobreIncretinas.pdf> Acessado em 02 de setembro de 2024

CHIAPPINI, S.; VICKERS-SMITH, R.; HARRIS, D.; PAPANTI PELLETIER, G.D.; CORKERY, J.M.; GUIRGUIS, A.; MARTINOTTI, G.; SENSI, S.L.; SCHIFANO, F. Is There a Risk for Semaglutide Misuse? Focus on the Food and Drug Administration's FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Pharmacovigilance Dataset. **Pharmaceuticals**. Is there a risk for semaglutide misuse? Focus on the Food and Drug Administration's FDA adverse events reporting system (FAERS) pharmacovigilance dataset. **Pharmaceuticals (Basel)**, v. 16, n. 7, p. 994, 2023. DOI: 10.3390/ph16070994

DAVIES, M.; FAERCH, L.; JEPPESEN, O. K.; PAKSERESHT, A.; PEDERSEN, S. D.; PERREAULT, L.; ROSENSTOCK, J.; SHIMOMURA, I.; VILJOEN, A.; WADDEN, T. A.; LINGVAY, I. Efficacy and safety of semaglutide 2,4 mg once-weekly in adults with overweight or obesity and type 2 diabetes (STEP 2). **Journal of the Endocrine Society**, v. 5, n. Supplement_1, p. A10–A11, Apr./May 2021. Disponível em:<<https://doi.org/10.1210/jendso/bvab048.019>>. Acesso em: 09 de agosto de 2024

EMA - EudraVigilance - European Medicines Agency. **Ozempic / Victoza - direct healthcare professional communication (DHPC)**, 2024. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/search?search_api_fulltext=semaglutide> Acessado em 20 de setembro de 2024

FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). **Latest Quarterly Data Files**, 2024. Disponível em: <<https://www.fda.gov/search?s=semaglutide>> Acessado em 21 de agosto de 2024.

HATHAWAY, J.T; SHAH, M. P; HATHAWAY, D. B; ZEKAVAT, S.M.; KRASNIQI, D.; GITTINGER, J. W.; CESTARI, D.; MALLERY, R.; ABBASI, B.; BOUFFARD, M.; CHWALISZ, B. K; ESTRELA, T.; RIZZO, J. F. Risk of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy in Patients Prescribed Semaglutide. **JAMA Ophthalmology Journal**, v. 142, n. 8, p. 732-739, 2024. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2024.2296.

HE, L.; LI, Q.; YANG, Y.; ZHONG, Xi. Pharmacovigilance study of GLP-1 receptor agonists

for metabolic and nutritional adverse events. **Front Pharmacol.** 2024;15:1416985. Published 2024 Jul 8. doi:10.3389/fphar.2024.1416985

JANSSEN, F.; BARDOUTSOS, A.; VIDRA, N. Fatos sobre obesidade. **Medtronic**, 2022. Disponível em: < <https://falandodeobesidade.com/fatos-sobre-obesidade/>>. Acesso em: 09 de agosto de 2024

LIU, L.; CHEN, J.; WANG, L.; CHEN, C.; CHEN, L. Association between different GLP-1 receptor agonists and gastrointestinal adverse reactions: A real-world disproportionality study based on FDA adverse event reporting system database. **Frontiers in Endocrinology**, Lausanne, v. 13, p. 1043789, 2022. DOI: 10.3389/fendo.2022.1043789.

TOBAIQY, M.; ELKOUT, H. Psychiatric adverse events associated with semaglutide, liraglutide and tirzepatide: a pharmacovigilance analysis of individual case safety reports submitted to the EudraVigilance database. **International Journal of Clinical Pharmacy**, [S.l.], v. 46, n. 2, p. 488-495, 2024. DOI: 10.1007/s11096-023-01694-7

YIN, D. G.; DING, L. L.; ZHOU, H. R.; QIU, M.; DUAN, X. Y. Comprehensive analysis of the safety of semaglutide in type 2 diabetes: a meta-analysis of the SUSTAIN and PIONEER trials. **Endocrine Journal**. v. 68, n. 6, p. 739-742, 2021. DOI: 10.1507/endocrj.EJ21-0129.

WADDEN, T.A.; BAILEY, T.S.; BILLINGS, L.K.; DAVIES, M.; FRIAS, J.P.; KOROLEVA, A.; LINGVAY, I.; O'NEIL, P.M.; RUBINO, D.M.; SKOVGAARD, D. WALLENSTEIN; S.O.R.; GARVEY, W.T. 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 Ophthalmology Journal**,. 2021 Apr 13;325(14):1403-1413. doi: 10.1001/jama.2021.1831. PMID: 33625476; PMCID: PMC7905697.