



## ■ QUAL O MECANISMO DE AÇÃO?

A semaglutida age ativando os receptores do GLP-1 (GLP-1R). O GLP-1 é uma incretina secretada pelas células enteroendócrinas do intestino após a ingestão alimentar e apresenta três principais funções no organismo humano: estimular a secreção de insulina no pâncreas, reduzir a velocidade de esvaziamento gástrico e aumentar a sensação de saciedade. O GLP-1 executa suas funções de maneira bastante rápida, permanecendo apenas cerca de um minuto e meio na circulação sanguínea. Já a semaglutida, foi desenvolvida para permanecer disponível por mais tempo na circulação sanguínea, prolongando os efeitos mediados pela ativação dos GLP-1R.<sup>1</sup>

A semaglutida ativa os GLP-1R, estimulando a secreção de insulina nas células  $\beta$ -pancreáticas e de somatostatina nas células  $\delta$ -pancreáticas. A somatostatina, por sua vez, inibe a liberação de glucagon nas células  $\alpha$ -pancreáticas. Assim, a semaglutida age diretamente sobre a glicemia relacionada à ingestão de alimento. Outra ação desencadeada pela semaglutida é a redução na velocidade de esvaziamento gástrico, também via GLP-1R. Isto favorece uma melhor absorção de nutrientes, bem como contribui na sensação de saciedade e, conseqüentemente, contribui para o melhor gerenciamento da ingestão de calorias.<sup>1</sup>

Ainda, a semaglutida também age sobre o controle central da alimentação. Ela atua sobre os GLP-1R presentes em várias regiões encefálicas envolvidas no controle do apetite e comportamento alimentar. Dentre elas, destaca-se o núcleo do trato solitário no tronco cerebral e o núcleo paraventricular do hipotálamo. Ao estimular estes receptores, a semaglutida aumenta a sensação de saciedade, diminuindo o apetite e a ingestão de alimentos.<sup>1</sup>

Desta forma, a semaglutida pode melhorar o perfil glicêmico e auxiliar no controle da ingestão alimentar por esses três mecanismos distintos.

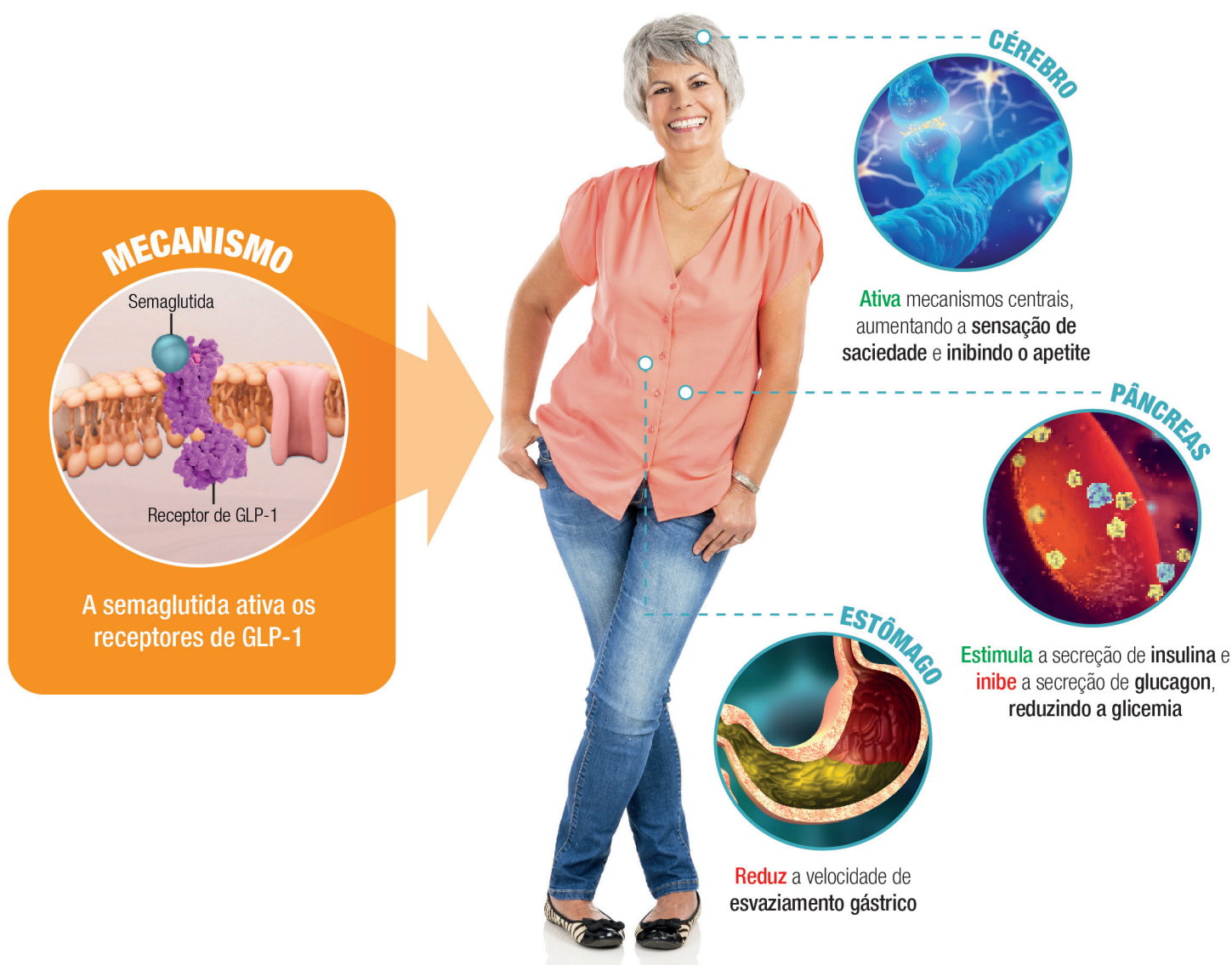


FIGURA 2 – Principais mecanismos de ação da semaglutida. Adaptado de [www.shutterstock.com](http://www.shutterstock.com), 2022.

## EVIDÊNCIAS NA LITERATURA

### ■ DIABETES MELLITUS TIPO 2

A diabetes mellitus tipo 2 é uma doença crônica que compromete o controle da glicemia. Neste contexto, a semaglutida vem sendo proposta como uma alternativa terapêutica eficaz e segura, disponível tanto para administração subcutânea, quanto oral. <sup>2,3</sup>

Uma revisão sistemática envolvendo 13 estudos clínicos demonstrou que a administração de 0,5 ou 1 mg de semaglutida, uma vez por semana, pela via subcutânea, promoveu a melhora do perfil glicêmico e a redução da hemoglobina glicada (HbA1c), bem como perda de peso e redução da pressão arterial sistólica. Além disso, a semaglutida teve um perfil de eficácia maior do que outros hipoglicemiantes, incluindo sitagliptina, liraglutida, exenatida, dulaglutida e insulina glargina. <sup>4</sup>

Outra revisão sistemática com metanálise analisou 10 estudos envolvendo 8.536 indivíduos com diabetes tipo 2 (homens e mulheres, com idade entre 43 e 80 anos). Os autores concluíram que a administração de 7 ou 14 mg de semaglutida, uma vez ao dia, pela via oral, por pelo menos 26 semanas, promoveu redução de HbA1c, do peso corporal e da glicemia de jejum. Além disso, a semaglutida apresentou um perfil de eficácia superior quando comparada à liraglutida, dulaglutida, empagliflozina e sitagliptina, sendo considerada uma melhor alternativa terapêutica, principalmente para indivíduos obesos ou com problemas de adesão ao tratamento com injetáveis. <sup>5</sup>

### ■ OBESIDADE

A obesidade é uma doença crônica caracterizada pelo acúmulo de gordura corporal e está associada ao aumento do risco de diversas doenças, incluindo hipertensão arterial e diabetes. Devido ao seu efeito sobre o comportamento alimentar e a redução de peso corporal, a semaglutida tem sido proposta como adjuvante no tratamento da obesidade, aliada à reeducação alimentar e prática de exercícios físicos. <sup>6-8</sup>

Uma revisão que analisou quatro estudos clínicos envolvendo cerca de 5.000 indivíduos obesos ou com sobrepeso (homens e mulheres, com idade entre 33 e 65 anos) avaliou o efeito da administração de 2,4 mg de semaglutida, uma vez por semana, pela via subcutânea. Foi observado que, quando aliada a mudanças no estilo de vida, a semaglutida promoveu uma perda de peso significativa e, em alguns casos, equivalente à cirurgia bariátrica. <sup>9</sup>

Adicionalmente, um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo foi conduzido com 30 indivíduos obesos (homens e mulheres, com idade entre 31 e 53 anos, e IMC médio de 33,8). O tratamento foi administrado pela via subcutânea, sendo 0,25 mg de semaglutida no primeiro mês, 0,5 mg no segundo mês, e 1 mg nos últimos dois meses de tratamento. A semaglutida promoveu uma melhora da glicemia de jejum e pós-prandial, bem como do metabolismo lipídico. Também se observou uma redução da velocidade de esvaziamento gástrico na primeira hora após a ingestão alimentar, que pode ter contribuído para um aumento mais lento da glicemia pós-prandial. <sup>10</sup>

### ■ OUTRAS EVIDÊNCIAS

A semaglutida também tem sido investigada no contexto da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). Dois estudos randomizados, duplo-cego e controlados por placebo concluíram que a administração subcutânea de semaglutida promoveu uma redução da esteatose hepática e melhorou o perfil enzimático e metabólico do fígado, apesar de não ter alterado os parâmetros relativos à fibrose. <sup>11,12</sup>

## INFORMAÇÕES ADICIONAIS

### SUGESTÃO POSOLÓGICA:

**USO ORAL:** 3 a 14 mg ao dia\*

**USO SUBCUTÂNEO:** 0,25 a 1 mg por semana\*\*

**FORMAS FARMACÊUTICAS:** cápsulas e soluções injetáveis

\* No primeiro mês de tratamento pela via oral, é recomendado iniciar com a administração de uma dose de 3 mg de semaglutida ao dia. No segundo mês, a dose diária pode ser aumentada para 7 mg, uma vez ao dia. Se o controle glicêmico não atingir os níveis desejados no terceiro mês de tratamento, pode ser necessário o aumento da dose para 14 mg, uma vez ao dia.

\*\* Pela via subcutânea, o tratamento com semaglutida pode ser iniciado com a dose semanal de 0,25 mg. No segundo mês, a dose pode ser ajustada para 0,5 mg de semaglutida, uma vez na semana. Após 4 semanas com a dose de 0,5 mg por semana, se o controle glicêmico desejado não for atingido, o prescritor pode aumentar a dose para 1,0 mg por semana. Não é recomendado a administração de duas doses de semaglutida com intervalo inferior a três dias. As aplicações devem ser feitas preferencialmente na coxa, no braço ou na barriga.

### ■ OBSERVAÇÕES

Semaglutida não deve ser utilizada por indivíduos com diabetes tipo 1 ou propensão a cetoacidose diabética. Deve ser utilizada com cautela em pacientes com histórico de pancreatite ou com retinopatia diabética. A semaglutida não é um substituto da insulina.

No início do tratamento, o paciente pode apresentar náuseas, que tendem a reduzir com o aumento progressivo da dose. Outros efeitos adversos comuns incluem desconfortos gastrointestinais.

### ■ IMPORTANTE

No caso da forma injetável, as aplicações devem ser realizadas sempre no tecido subcutâneo, nunca intramuscular ou intravenoso.

Este insumo deve ser utilizado sob orientação médica

Informativo destinado a profissionais de saúde.



## LITERATURAS CONSULTADAS

1. Drucker DJ. Cell Metabolism Review Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. Published online 2018. doi:10.1016/j.cmet.2018.03.001
2. Avgerinos I, Michailidis T, Liakos A, et al. Oral semaglutide for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(3):335-345. doi:10.1111/DOM.13899
3. Smits MM, Van Raalte DH. Safety of Semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:496. doi:10.3389/FENDO.2021.645563/BIBTEX
4. Andreadis P, Karagiannis T, Malandris K, et al. Semaglutide for type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(9):2255-2263. doi:10.1111/DOM.13361
5. Li J, He K, Ge J, Li C, Jing Z. Efficacy and safety of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist oral semaglutide in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;172. doi:10.1016/J.DIABRES.2021.108656
6. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(9):1242-1251. doi:10.1111/DOM.12932
7. Ryan DH. Semaglutide for obesity: four STEPs forward, but more to come. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(5):252-254. doi:10.1016/S2213-8587(21)00081-4
8. Friedrichsen M, Breitschaft A, Tadayon S, Wizert A, Skovgaard D. The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(3):754-762. doi:10.1111/DOM.14280
9. Phillips A, Clements JN. Clinical review of subcutaneous semaglutide for obesity. *J Clin Pharm Ther.* 2022;47(2):184-193. doi:10.1111/JCPT.13574
10. Hjerpsted JB, Flint A, Brooks A, Axelsen MB, Kvist T, Blundell J. Semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays first-hour gastric emptying in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(3):610-619. doi:10.1111/DOM.13120
11. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1113-1124. doi:10.1056/NEJMOA2028395
12. Flint A, Andersen G, Hockings P, et al. Randomised clinical trial: semaglutide versus placebo reduced liver steatosis but not liver stiffness in subjects with non-alcoholic fatty liver disease assessed by magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;54(9):1150-1161. doi:10.1111/APT.16608
13. Snitker S, Andersen A, Berg B, van Marle S, Sparre T. Comparison of the injection-site experience of the starting doses with semaglutide and dulaglutide: A randomized, double-blind trial in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(6):1415-1419. doi:10.1111/DOM.14349



Active Pharmaceutica

IMPORTADORA E DISTRIBUIDORA DE INSUMOS FARMACÊUTICOS



0800 001 1313



(48) 98808-2774

Pedidos online

www.activepharmaceutica.com.br



activepharmaceutica