

O uso do ozempic (semaglutida) como medicamento off label no tratamento da obesidade e como auxiliar na perda de peso

The use of ozempic (semaglutide) as off-label medication in the treatment of obesity and as an aid in weight loss

El uso de ozempic (semaglutida) como medicamento off label en el tratamiento de la obesidad y como auxiliar en la pérdida de peso

Hyorranna Karine Batista Carneiro Gomes^{1*}, Márcio Trevisan¹.

RESUMO

Objetivo: Explorar o uso da Semaglutida no tratamento para perda de peso, analisar o fármaco de ação periférica no controle da perda de peso, evidenciar o baixo índice de efeitos colaterais dos análogos do GLP-1 no tratamento da obesidade e apresentar a importância do farmacêutico no cuidado com o paciente que usa essas drogas. **Métodos:** É uma revisão integrativa da literatura sobre a importância do tratamento farmacológico da obesidade. Os conteúdos utilizados como filtro a base de dados eletrônicos foram Scielo, PubMed, Medline e Lilacs. **Resultados:** A revisão refere-se ao Ozempic, desenvolvida para diabetes mellitus tipo 2, e atualmente usada como off label para tratar a obesidade. Observou-se que pacientes que usavam esta droga para controle glicêmico tinham uma diminuição do apetite, e uma perda e manutenção do peso. **Considerações finais:** A intervenção no estilo de vida e a farmacoterapia são as abordagens importantes para a perda de peso. Esta revisão enfatizou a eficácia, e o baixo índice de efeitos colaterais da Semaglutida para a Obesidade não apenas na perda, mas na manutenção do peso perdido.

Palavras-chave: Tratamento farmacológico, Ozempic, GLP-1, Diabetes mellitus tipo 2, Obesidade.

ABSTRACT

Objective: To explore the use of Semaglutide in the treatment for weight loss, to analyze the drug of peripheral action in the control of weight loss, to evidence the low rate of side effects of GLP-1 analogues in the treatment of obesity and to present the importance of the pharmacist in caring for the patient who uses these drugs. **Methods:** It is an integrative review of the literature on the importance of pharmacological treatment of obesity. The contents used as a filter in the electronic database were Scielo, PubMed, Medline and Lilacs. **Results:** The review refers to Ozempic, developed for type 2 diabetes mellitus, and currently used as an off-label to treat obesity. It was observed that patients who used this drug for glycemic control had a decreased appetite, and a loss and maintenance of weight. **Final considerations:** Lifestyle intervention and pharmacotherapy are important approaches to weight loss. This review emphasized the effectiveness, and the low rate of side effects of Semaglutida for Obesity, not only in loss, but in maintaining the weight lost.

Key words: Pharmacological treatment, Ozempic, GLP-1, Type 2 diabetes mellitus, Obesity.

RESUMEN

Objetivo: Explorar el uso de Semaglutide en el tratamiento de la pérdida de peso, analizar el fármaco de acción periférica en el control de la pérdida de peso, evidenciar la baja tasa de efectos secundarios de los análogos de GLP-1 en el tratamiento de la obesidad y presentar la importancia del farmacéutico en el cuidado

¹ Faculdade de Palmas (FAPAL), Palmas - TO. *E-mail: hyobatista@outlook.com

del paciente que usa estos medicamentos. **Métodos:** es una revisión integradora de la literatura sobre la importancia del tratamiento farmacológico de la obesidad. Los contenidos utilizados como filtro en la base de datos electrónica fueron Scielo, PubMed, Medline y Lilacs. **Resultados:** La revisión se refiere a Ozempic, desarrollado para la diabetes mellitus tipo 2, y actualmente se usa como un medicamento no aprobado para tratar la obesidad. Se observó que los pacientes que usaban este fármaco para el control glucémico presentaban una disminución del apetito y una pérdida y mantenimiento de peso. **Consideraciones finales:** la intervención en el estilo de vida y la farmacoterapia son enfoques importantes para la pérdida de peso. Esta revisión enfatizó la efectividad y la baja tasa de efectos secundarios de Semaglutida para la obesidad, no solo en la pérdida, sino también en el mantenimiento del peso perdido.

Palabras clave: Tratamiento farmacológico, Ozempic, GLP-1, Diabetes mellitus tipo 2, Obesidad.

INTRODUÇÃO

A obesidade é a pandemia mundial do século XXI, é uma patologia crônica, caracterizada essencialmente pelo acúmulo do excesso de gordura corporal. Pesquisas tem mostrado que o quadro é preocupante, uma vez que as consequências da obesidade podem interferir diretamente na qualidade de vida da população, e segundo Faeh D, et al. (2011) está associada também as crescentes estatísticas de mortalidade. No Brasil o percentual de pessoas obesas em idade adulta passou de 12,2%, em 2003, para 26,8% em 2019. No mesmo período, a proporção da população adulta com excesso de peso passou de 43,3% para 61,7%, representando quase dois terços dos brasileiros. Isto significa que, atualmente uma em cada quatro pessoas acima de vinte anos é obeso, e mais da metade da população apresenta condições de sobrepeso (BRASIL, 2019).

Os índices alertam que infelizmente há um atraso tanto de investimentos de políticas públicas de saúde voltadas para o tratamento da obesidade como de conscientização em prevenir que pessoas saudáveis com peso normal se tornem obesas, considerando que é uma doença crônica altamente estigmatizada, subdiagnosticada e subtratada. Existe um pensamento reducionista, um deles é que toda medicação que gera a perda de peso é perigosa, há certa resistência na consideração do tratamento farmacológico devido às drogas antiobesidades que já foram proibidas por parte das agências regulatórias. Já existem diferentes condutas para tratar pessoas com problemas de peso, mas o nível de concordância entre as diretrizes clínicas sobre a melhor forma de lidar com pacientes com sobrepeso e obesidade não está claro na atenção primária de saúde e em outras áreas do cuidado (SEMLITSCH T, 2019; RUBINO F, et al., 2020).

Na fisiopatologia da obesidade percebe-se o envolvimento de vários fatores de risco que em conjunto contribuem para o agravamento dos sintomas e das consequências nos indivíduos, como as disfunções neuroendócrinas, fatores genéticos, metabólicos e comportamentais, práticas e costumes sociais que em conjunto repercutem no acúmulo da gordura corporal e nos desfechos deletérios ao organismo. Importante destacar que o excesso de gordura corporal está diretamente relacionado com o aumento do acúmulo de gordura no fígado, repercutindo inclusive em outras comorbidades como diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, também estão relacionadas ao aumento da mortalidade. Pode afetar toda a parte funcional e estética do corpo, sendo a estética o menor dos problemas, além dos problemas sociais e psicológicos (BRAY GA, 2018; PACCOSI S, et al., 2020).

O tratamento, a prevenção, e mudança no estilo de vida por meio da intervenção dietética e aumento de atividade física é ineficaz na maior parte dos pacientes. Neste cenário o tratamento farmacológico torna-se eficaz no combate a obesidade, pois o obeso deve ser submetido a um tratamento com intervenção medicamentosa para atingir melhores resultados, associado a uma dieta e a atividade física para ajudar a manter esse resultado em longo prazo (BRASIL, 2016).

Nesse sentido o artigo tem como objetivo geral explorar o conhecimento científico atual sobre o uso do medicamento semaglutida no tratamento para perda e controle de peso corporal. Ao passo que se pretende levantar sobre as evidências disponíveis a respeito dos efeitos colaterais envolvendo os análogos do Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) no tratamento da obesidade que discute sobre o papel, as potencialidades e

a importância do farmacêutico no cuidado ao paciente que usa esses medicamentos tanto na dispensação como na orientação dos eventos adversos.

MÉTODOS

Trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura (RIL), com base em artigos científicos publicados sobre a importância do tratamento farmacológico da obesidade, com ênfase em uma droga de atual escolha médica e prescrita como off label no tratamento da perda de peso.

A pesquisa bibliográfica foi realizada coletando dados de fontes secundárias de informação, desenvolvida em buscas nas bases de dados eletrônicos Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE/PUBMED) e Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

Como critérios de inclusão foram considerados requisitos satisfatórios a seleção dos artigos científicos publicados entre 2010 e 2021 e que abordem como tema central a obesidade, a perda de peso ou mecanismo de ação e efeitos colaterais ou adversos da semaglutida. Os critérios de exclusão foram artigos duplicados, que não tenham publicação em Português e em Inglês, e trabalhos que não tenham sido publicados em periódico indexados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta revisão bibliográfica integrativa foram selecionados 25 artigos considerados satisfatórios nas bases de dados escolhidas, seguindo critérios estabelecidos. A **Tabela 1** apresenta todos os resultados de busca, assim como os artigos selecionados e os que foram excluídos.

Tabela 1 - Relação dos artigos encontrados e selecionados.

Bases de dados	Artigos encontrados	Pré-selecionados	Excluídos	Analisados
Scielo	302	35	20	15
Lilacs	20	6	2	4
PubMed	400	30	5	25
Total	722	71	27	44

Fonte: Gomes HK e Trevisan M, 2021.

De acordo a Organização Mundial de Saúde OMS (2017), uma pessoa deve ser considerada obesa quando o IMC (Índice de Massa Corpórea), for igual ou superior a 30kg/m², porcentagem de gordura ou circunferência abdominal. Sendo classificada como obesidade grau 1 quando o IMC for entre 30 e 34,9 kg/m², obesidade grau 2 IMC entre 35 e 39,9 kg/m² é obesidade grau 3 grave (mórbida) IMC ≥ 40 kg/m² (OLIVEIRA J e VENCIO S, 2019).

Existem evidências convincentes que o IMC elevado está relacionado com altas taxas de mortalidade e morbidade, além de ser um fator de risco para inúmeras doenças crônicas, das quais se destacam doenças cardiovasculares, doença renal crônica e diabetes mellitus, diante disso medidas do IMC devem ser levadas em consideração na anamnese de risco clínico futuro ao avaliar pacientes obesos (REGES O, et al., 2020).

Desse modo, a prevalência da obesidade aumentou nas últimas décadas, indicando que não é um problema restrito a uma classe socioeconômica, é uma doença de manifestação multifatorial envolvendo base genética e ambiental que atinge a população como um todo. Os ambientes impulsionam e favorecem o aumento da disponibilidade e acessibilidade da alimentação hipocalórica, de fácil acesso e desregulada, juntamente com a maior oferta de comercialização destes produtos, por isso há uma linha tênue entre fator genético em interação com o ambiente. Especialistas concordam que uma das principais causas do sobrepeso e o desequilíbrio energético, entre calorias consumidas e gasta. Outro fator é o estilo de vida inativo, causando um aumento do comportamento sedentário levando a redução da atividade física (YONEMOTO N, 2017; MOHAMMED MS, et al. 2018).

Portanto, a perda e a manutenção do peso na obesidade não é um processo natural, a partir do momento que o corpo começa a perceber a perda do peso ele se mobiliza diante do déficit calórico aumentando sua fome e diminuindo a saciedade, sendo tendencioso a voltar o peso de origem, é um processo ativo, que requer esforços diários e contínuos, tanto na restrição calórica como nas mudanças, nos hábitos e estilos de vida, que está sujeita a oscilação em um longo prazo. Se faz necessária uma autodisciplina, para entender as razões pelas quais comemos como: fome, ansiedade, padrões sociais e culturais, estresse, tédio entre outras razões em que se sente vontade de comer descontroladamente o tempo todo (HINTZE L, et al., 2017).

Logo, as ideias são reprimidas, pela confusão entre o tratamento da obesidade e o tratamento estético, onde a pressão psicológica e a explanação de discursos atribuindo o excesso de peso a responsabilidade pessoal que reforça um histórico convencional embasado em suposições e estereótipos, tal abordagem baseada em crenças e julgamentos pessoais podem afetar a qualidade do atendimento para pacientes com obesidade, apesar das melhores intenções dos profissionais de saúde em fornecer atendimento de alta qualidade. É preciso um esforço dos personagens envolvidos para promover iniciativas educacionais, regulatórias e legais destinadas a prevenir o excesso de peso (TAROZZO M, et al., 2020).

Ademais, pode-se ainda constatar que essas condutas não são unânimes pois alguns profissionais de saúde não discriminam de maneira intencional os pacientes nestas condições de obesidade, porém como existe um condicionamento prévio para pensar que a obesidade é um fator de risco evitável, uma escolha de vida, tendem a expressar opiniões através do seu próprio comportamento verbal e acabam agindo de forma pessimista, tais atitudes podem acabar prejudicando o desfecho do serviço prestado. A experiência de um tratamento baseado em julgamentos pode ter grande impacto no resultado da perda do peso do paciente, uma vez que são baseados em juízos de valores próprios e subjetivos, pôr já carregarem na sua história anterior o estigma do preconceito (ABREU PR, et al., 2012).

Portanto, sendo o objetivo de atuar como profissional e em equipes de saúde é assegurar melhorias na qualidade de vida e nos serviços prestados. Nessa linha, existem vários mecanismos que podem favorecer a relação destes profissionais com o paciente, o vínculo é um deles, entender que é uma doença complexa tendo assim atitudes mais positivas e empáticas, aumentar estratégias de comunicação. Pois, o tratamento farmacológico se faz necessário quando as estratégias de dietas e exercícios físicos não são suficientes para perdas ou manutenção de resultados já alcançados, agregado a modificação do estilo de vida resulta na redução de peso, embora limitado e pouco adotado devido os riscos dos efeitos colaterais (GUDZUNE KA, 2014; MOTA D, et al., 2014).

De fato, a irracionalidade e ocorrência do consumo de algumas medicações tiveram fatores negativos, um exemplo são os medicamentos com ações termogênicas, que ativam o sistema simpático, pois ao promover a termogênese há um aumento tanto da frequência cardíaca como da pressão arterial. Alguns exemplos: Dinotrofenol está relacionado com hipertermia e colapso cardiovascular, fenilpropranolamina relacionado a acidente vascular cerebral, aminorex causou hipertensão pulmonar, efedrina elevou a pressão arterial, isto significa que medicações que aumentem o metabolismo possuem um alto risco de efeitos colaterais inaceitáveis (COLMAN E, et al., 2012; HALPERN B e HALPERN A, 2015).

Há outras medicações que foram proibidas sem ter ação termogênica como os medicamentos que agem no Sistema Nervoso Central conhecidos como Inibidores de Appetite, um dos efeitos colaterais mais conhecidos desta classe são dependência, o paciente se torna dependente da medicação, a compulsão alimentar que é a ingestão descontroladamente de comida e o efeito rebote que é a recuperação do peso eliminado, podendo ganhar o dobro do peso já eliminado. Alguns exemplos: a fenfluramina associada a risco de valvopatias, o rimonabanto ligado a efeitos psiquiátricos, incluindo comportamento suicida, e mais recentemente a sibutramina foi proibida na Europa, nos Estados Unidos e em outros países, devido ter um pequeno efeito indireto em pacientes com histórico de doença cardiovascular, porém ainda é permitida e usada no Brasil (COLMAN E, et al., 2012; HALPERN B e HALPERN A, 2015; ONAKPOYA IJ, et al., 2016; RUBAN A, et al., 2019; PACCOSI S, et al., 2020).

Perante os exemplos expostos devemos nos atentar para o perfil de segurança dos medicamentos, não se pode generalizar e afirmar que toda droga antiobesidade seja prejudicial, pois todas têm mecanismo de

ações diferentes, qualquer medicação pode ter efeito colateral, mas aquelas estudadas em estudos clínicos e aprovadas, passadas por um profissional habilitado sempre serão mais seguras. Obesidade é condição perigosa e epidêmica, com fisiopatologia complexa é o uso de medicamentos a curto prazo se mostram ineficaz, pois uma doença crônica requer um tratamento contínuo, algumas medicações só funcionam enquanto se usa, o que é correto, afinal elas não curam, apenas controlam a doença, assim como outras doenças metabólicas como diabetes, hipertensão as quais se usam medicamentos em longo prazo ou até mesmo de uso contínuo (HALPERN B e HALPERN A, 2015; ONAKPOYA IJ, et al., 2016; RUBAN A, et al., 2019; PACCOSI S, et al., 2020).

Diante disso tem se observado que medicamentos de ação periférica têm uma melhor aceitação, melhores resultados terapêuticos e menores efeitos colaterais, como os análogos do GLP-1 a semaglutida, desenvolvida a princípio para diabetes mellitus tipo 2, e prescrita como “off label” para o tratamento da obesidade, podendo ser usada a longo prazo, ou até mesmo de forma contínua. A Semaglutida combinada com dieta e exercícios físicos foi bem aceita na fase 3 de estudo que está em andamento, E não houve eventos inesperados de segurança, mostrou eficácia no controle e perda de peso como consequência trouxe múltiplos benefícios como a manutenção do peso perdido, melhorias em eventos cardíacos e diminuição da pressão arterial sistólica. A perda de peso acontece principalmente por redução da ingestão de energia pela supressão do apetite e aumento da saciedade (KANE MP, et al., 2021).

O termo off-label é usado para se referir a medicamentos que foram desenvolvidos para uma indicação terapêutica que não consta em bula, não foram testados, e nem tiveram seu registro aprovado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), e são prescritos e indicados para outros fins terapêuticos daqueles que foram aprovados e registrados. Cada medicamento que é registrado recebe antes a aprovação da ANVISA mediante estudos clínicos e comprovação científica. Devido não ter evidências científicas, segurança e garantia da eficácia do medicamento a prescrição é de total responsabilidade do médico, que posterior a anamnese realiza a ponderação entre os benefícios terapêuticos desejados em face aos prováveis efeitos colaterais, de maneira a propiciar uma decisão eticamente segura para o paciente, bem como para se resguardar perante sua conduta clínica (SILVEIRA MC, 2019; Aguiar M e SILVA C, 2020).

A Semaglutida é uma classe de medicamentos conhecido como análogo do GLP-1, age como antagonista do receptor do GLP-1, que é um hormônio fisiológico liberado no trato gastrointestinal que aumenta a secreção de insulina e inibe a produção hepática de glicose. A ação na glicemia e os efeitos no apetite são mediados pelos receptores de GLP-1 no pâncreas e no cérebro. A Semaglutida demonstra superioridade quando comparada a outras terapias injetáveis da sua classe. O seu mecanismo de ação envolve um atraso no esvaziamento gástrico, com isso reduz o peso por meio do déficit calórico, inclui uma redução do apetite de uma forma geral, além de reduzir a preferência por alimentos com alto teor de gordura. Os receptores do GLP-1 também têm efeito sobre os lipídios plasmáticos, diminui a pressão arterial sistólica e reduz a inflamação (WRIGHT EE e ARODA VR, 2020).

Conhecida com nome comercial de Ozempic é indicado para o tratamento de adultos com diabetes mellitus tipo 2, adjuvante à dieta e exercícios físicos, é apresentado na forma de solução injetável de 1,34mg/mL em sistema de aplicação preenchido, cada sistema de aplicação contém 1,5ml e libera doses de 0,25mg e 5,0mg, aplicados uma vez na semana. A dose inicial é 0,25mg, após quatro semanas, a dose deve ser aumentada para 0,5mg, após quatro semanas, posterior a isso pode ser aumentada para 1.0mg (NOVO NORDISK, 2019).

Uma formulação oral da semaglutida 2,4mg foi aprovada pela Administração de Alimentos e Medicamentos nos EUA em setembro de 2019. Os estudos avaliados não mostram grandes efeitos colaterais, e a maior parte dos efeitos são transitórios. A recomendação tanto na apresentação subcutânea como na oral é o aumento gradual das doses para minimizar os efeitos gastrointestinais, outra recomendação é a ingestão em jejum, pois os alimentos ou excessos de líquidos diminuem sua absorção. As reações adversas mais comuns são os efeitos gastrointestinais como náusea, vômitos, diarreia e hipoglicemias caso sejam associadas com uma sulfonilureia ou insulinas, não podendo ser indicada para mulheres grávidas, ou com pessoas que possuem histórico familiar carcinoma medular da tireoide, neoplasia endócrina, pancreatite sendo ela aguda ou crônica, diabetes tipo 1. A eficácia do Ozempic não foi impactada por idade, sexo, raça, IMC basal, duração do diabetes e nível de comprometimento da função renal (BRUNTON SA, et al., 2020).

Dos medicamentos que atua em nível periférico, a semaglutida teve uma melhor aceitação, melhores resultados terapêuticos e menores efeitos colaterais. Para pacientes com Diabetes mellitus 2 (DM2) não controlados, que tomam mais de um anti-hiperglicêmicos (por exemplo, a metformina adjunto a outros) para controle glicêmico ou pacientes que querem intensificar o tratamento da obesidade levando em consideração o potencial farmacológico de induzir a perda de peso em até 30% e garantir a manutenção do peso perdido, a semaglutida torna-se a medicação com maior eficiência terapêutica para o tratamento da obesidade. É importante ver a evolução clínica mais próxima da cirúrgica pois, visualiza-se melhores e mais eficazes tratamentos na luta contra a obesidade e excesso de peso (KANE MP, et al., 2021).

Em síntese, se faz pertinente à atuação de uma equipe multidisciplinar para avaliar e acompanhar o paciente de acordo a sua necessidade clínica e no seu perfil individual. Um exemplo disso tem sido o profissional farmacêutico, que tem desempenhado um importante papel na Atenção Primária de Saúde e Assistência Farmacêutica, contribuindo para a farmacoterapia da obesidade. Cabe ao profissional farmacêutico fazer uma triagem completa do paciente para posterior incluir um plano de tratamento. Atua tanto na dispensação como na orientação do paciente para possíveis eventos adversos e interação medicamentosa, aconselha os pacientes sobre as instruções de administração, expectativas terapêuticas e possíveis efeitos colaterais, assegurando assim, uma melhor resposta terapêutica e continuidade do tratamento por meio de sua intervenção educacional (ALLENDE B, et al., 2016; HUGHES J, et al., 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Infere-se que a Obesidade é uma doença crônica e complexa, que tem relação com várias comorbidades. As estratégias efetivas de prevenção e o tratamento da obesidade necessitam ser governamentais, é preciso melhorar o acesso ao tratamento com medicações nas redes públicas de saúde. A intervenção no estilo de vida e a farmacoterapia são as abordagens não invasivas mais eficientes para a perda de peso, sendo que a terapia farmacológica da obesidade não está isenta de efeitos adversos e que nenhuma medicação cura obesidade, o efeito se dá durante o tratamento farmacológico, além disso a medicação deve ser utilizada em conjunto com as mudanças no estilo de vida e em conjunto com uma equipe multidisciplinar. Os profissionais farmacêuticos devem-se reprimir o uso indiscriminado sem prescrição e orientação médica e valorizar o uso racional não descartando nenhuma possibilidade de tratamento off label. Aos profissionais de saúde em especial aos de farmácia, é importante manter-se diariamente atualizados sobre os fármacos que estão sendo lançados no mercado para acompanhar o progresso clínico, garantindo assim, uma assistência eficiente focada no cliente.

REFERÊNCIAS

1. ABREU P, et al. O comportamento verbal para BF Skinner e para SC Hayes: uma síntese com base na mediação social arbitrária do reforçamento. *Revista Latina de Análisis de Comportamiento*, 2012; 20 (3): 367-381
2. AGUIAR M, SILVA C. O Princípio da Beneficência como Fundamento á Prescrição de Medicamentos Off Label no Tratamento da Covid-19. *Revista Jurídica*, 2020; 5(62): 76-95.
3. ALLENDE B, et al. The pharmacist's contribution to a multidisciplinary Internal Medicine patient-care team. Seguridad del paciente: contribución de un farmacéutico a un equipo multidisciplinar en la atención al paciente de Medicina Interna. *Revista clínica española*, 2016; 216(9): 510–512.
4. BRASIL. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica Diretrizes brasileiras de obesidade. 2016. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-DownloadDiretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>. Acessado em: 02 de fevereiro de 2021.
5. BRASIL. Um em cada quatro adultos do país estava obeso em 2019; Atenção Primária foi bem avaliada. Agência IBGE Notícias Estatísticas Sociais. 2019. Disponível em: Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/29204um-em-cada-quatro-adultos-do-pais-estava-obeso-em-2019>. Acessado em: 01 de janeiro de 2021.
6. BRAY GA, et al. The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine reviews*, 2018; 39(2): 79–132.
7. BRUNTON SA, et al. Integrating oral semaglutide into clinical practice in primary care: for whom, when, and how? *Postgrad Med*, 2020;132(2):48-60.
8. COLMAN E, et al. The FDA's assessment of two drugs for chronic weight management. *N Engl J Med*, 2012; 367(17): 1577-9.

9. EUROPEAN MEDICINES AGENC Y. Ozempic. London. 2018. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/ozempic-epar-summarypublic_pt.pdf Acesso em 20 de novembro de 2020.
10. FAEH D, et al. A obesidade, mas não o excesso de peso, está associada a um maior risco de mortalidade. *Eur J Epidemiol*, 2011; 26: 647.
11. GUDZUNE KA, et al. Os pacientes que se sentem julgados sobre seu peso têm menos confiança em seus prestadores de cuidados primários. *Paciente Educ Couns*, 2014; 97 (1): 128-131
12. HALPERN B, HALPERN A. Por que os medicamentos anti-obesidade são estigmatizados? *Expert opinion on drug safety*, 2015; 14(2):185–189.
13. HINTZE L, et al. Weight Loss and Appetite Control in Women. *Current obesity reports*, 2017; 6(3): 334–351.
14. HUGHES J, et al. O papel do farmacêutico no tratamento do diabetes tipo 2: percepções atuais e direções futuras. *Pesquisa e prática farmacêutica integrada*, 2017; 6: 15-27.
15. KANE MP, et al. Controle do diabetes tipo 2 com semaglutida oral: orientação prática para farmacêuticos. *Jornal americano de farmácia do sistema de saúde: AJHP: jornal oficial da Sociedade Americana de Farmacêuticos do Sistema de Saúde*. 2021; 78 (7): 556-567.
16. MOHAMMED MS, et al. Systems and WBANs for Controlling Obesity. *J Healthc Eng*, 2018.
17. MOTA D, et al. Há irracionalidades no consumo de inibidores de apetite no Brasil? Uma análise farmacoeconômica de dados em painel. *Ciência e Saúde Coletiva*, 2014; 19(5):1389-400.
18. OLIVEIRA J, VENCIO S. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. *AC Farmacêutica*, 2019.
19. ONAKPOYA IJ, et al. Post-marketing withdrawal of anti-obesity medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review. *BMC Med*. 2016; 29;14(1):1 91.
20. PACCOSI S, et al. Obesity Therapy: How and Why? *Curr Med Chem*, 2020; 27(2):174-186.
21. REGES O, et al. Trajetórias do índice de massa corporal entre pessoas com obesidade e associação com mortalidade: Evidência de um grande banco de dados israelense. *Obes Sci Pract.*, 2020; 7 (2): 148-158.
22. RUBA A, et al. Current treatment for obesity. *Clin Med Lond*, 2019; 19 (3): 205-212.
23. RUBINO F, et al. Declaração conjunta de consenso internacional para acabar com o estigma da obesidade. *Nature Medicine*. 2020; 26 (4): 485-497.
24. SEMLITSCH T, et al. Manejo do sobrepeso e da obesidade na atenção primária - Uma visão geral sistemática das diretrizes internacionais baseadas em evidências. *Obes Rev*, 2019; 20 (9): 1218-1230.
25. SILVEIRA, MC. O uso Off Label de Medicamentos no Brasil. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, 2019; 196.
26. TAROZO M, et al. Impacto das Consequências Psicossociais do Estigma do Peso no Tratamento da Obesidade: uma Revisão Integrativa da Literatura. *Psicologia Ciência e Profissão*, 2020; 40.
27. WRIGHT EE, ARODA VR. Clinical review of the efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes considered for injectable GLP-1 receptor agonist therapy or currently on insulin therapy. *Postgrad Med*, 2020; 132(sup2): 26-36.
28. YONEMOTO N, et al. Efeitos do excesso de peso e da obesidade na saúde em 195 países com mais de 25 anos. *N Engl J Med*, 2017; 377(1): 13-27.