



SEMAGLUTIDA

Antidiabético inovador

A mais nova era no tratamento da obesidade.

O amplo arsenal de tratamento para o Diabetes Mellitus tipo 2 permite para uma abordagem centrada no paciente para alcançar e manter o controle da glicemia. Após a metformina e as modificações no estilo de vida, há uma variedade de opções de tratamento de segunda linha disponíveis no mercado atual. A seleção de um agente de segunda linha é baseada em uma combinação de fatores específicos do paciente, incluindo presença de comorbidades, peso, risco de hipoglicemia, custo e preferência. Semaglutida, é um agonista do receptor de peptídeo-1 do tipo glucagon (GLP1 RA), uma dessas opções de tratamento que possui riqueza de dados que suportam sua eficácia na redução da glicose, perfil de segurança e resultado esperado.

Semaglutida oral foi estudada em diversos ensaios clínicos e foi recentemente aprovada e comprovada pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de adultos com DM2. Demonstrou não apenas melhorar o controle glicêmico, como também reduzir a incidência de eventos cardiovasculares e promover a perda de peso quando indicado para o tratamento da obesidade.

Estudos evidenciaram que um grupo de pessoas com sobrepeso ou obesidade, em uso de semaglutida, (aproximadamente 70% dos participantes) tiveram uma perda de peso corporal de pelo menos 10% e aproximadamente 50% obtiveram uma perda de peso de pelo menos 15%.

Nome Científico

Semaglutida

Sinônimos

Semaglutide, Rybelsus®, Ozempic® (SC)

Fórmula Molecular

C187H291N45O59

Classe Terapêutica

Antidiabético

Dose usual

0,5 a 14 mg (Vide Posologia)

Uma cápsula via oral pelo menos 30 minutos antes da primeira refeição ou outros medicamentos orais do dia e com água.

Indicações

- Controle glicêmico;
- Supressão de apetite;
- Obesidade ou sobrepeso;
- Diabetes mellitus II ou profilaxia;
- Desordem do sistema cardiovascular.

MECANISMO DE AÇÃO

A semaglutida é um agonista do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1). O GLP-1 reduz a glicemia de jejum e pós-prandial, estimulando a secreção de insulina e diminuindo a secreção de glucagon. Além disso, o GLP-1 é um regulador fisiológico do apetite e da ingestão calórica, e o receptor GLP-1 está presente em diversas áreas do cérebro envolvidas na regulação do apetite.

A semaglutida estimula a secreção de insulina pelas células beta-pancreáticas e reduz a produção de glucagon a partir de células alfa-pancreáticas, em uma maneira dependente de glicose para ambos, diminuindo assim a glicose plasmática em jejum e pós-prandial. O esvaziamento gástrico também pode ser retardado após sua administração. Além da redução da glicose, a semaglutida promove a perda de peso através de um mecanismo subjacente.

A redução do peso corporal parece ser atribuída à supressão de apetite, ao invés de náuseas ou aversão alimentar. O tratamento com semaglutida induziu menos fome e desejo de comida, bem como uma menor preferência por alimentos ricos em gordura. A diminuição da ingestão de alimentos induzida pelo GLP-1 parece ser mediada principalmente através de um mecanismo periférico, uma vez que o GLP-1 nativo promove retardo do esvaziamento gástrico quanto a motilidade intestinal com a subsequente ativação de mecanorreceptores gástricos para produzir sinais de saciedade, que são retransmitidos através dos nervos vagais para o núcleo do trato no tronco cerebral.

FARMACOCINÉTICA

Absorção

T_{max}, oral: 1 hora

T_{max}, subQ: 1 a 3 dias

T_{max}, subQ, insuficiência hepática: 53,6 a 77,8 horas

Biodisponibilidade oral: 0,4% a 1%

Biodisponibilidade SC: 89%

Distribuição

Ligação a proteínas, albumina plasmática superior a 99%

V_d, oral: 8 L

V_d, subQ: 12,5 L

Metabolismo

Por proteólise e beta-oxidação

Excreção

Excreção renal: Primária (3% inalterada)

Excreção fecal: Primária

Depuração corporal total: 0,04 L/h (oral); 0,05 L/h (subQ)

Eliminação meia-vida

1 semana

Insuficiência hepática: 151 a 163 horas

Insuficiência renal: 7 a 10 dias

Efeitos da semaglutida uma vez por semana no apetite, ingestão de energia, controle da alimentação, preferência alimentar e peso corporal em indivíduos com obesidade

O objetivo deste estudo foi investigar o mecanismo de ação para perda de peso corporal com semaglutida. Foi realizado um estudo cruzado, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e de dois períodos investigou os efeitos de 12 semanas de tratamento com semaglutida subcutânea uma vez por semana, com dose aumentada para 1,0 mg, em 30 indivíduos com obesidade. A ingestão de energia *ad libitum*, classificações de apetite, sede, náusea e bem-estar, controle da alimentação, preferência alimentar, taxa metabólica de repouso, peso corporal e composição corporal foram avaliados.

Os resultados mostraram que após um café da manhã padronizado, a semaglutida, comparada ao placebo, levou a uma menor ingestão de energia *ad libitum* durante o almoço (-1255 kJ; $P < 0,0001$) e durante a refeição da noite subsequente ($P = 0,0401$) e lanches ($P = 0,0034$), resultando em uma redução de 24% na ingestão total de energia em todas as refeições *ad libitum* ao longo do dia (-3036 kJ; $P < .0001$).

Os escores gerais de supressão do apetite em jejum foram melhorados com semaglutida versus placebo, enquanto as classificações de náusea foram semelhantes. A semaglutida foi associada a menos fome e desejo por comida, melhor controle da alimentação e menor preferência por alimentos ricos em gordura. A taxa metabólica de repouso, ajustada pela massa corporal magra, não diferiu entre os tratamentos. A semaglutida levou a uma redução da linha de base no peso corporal médio de 5,0 kg, predominantemente da massa de gordura corporal.

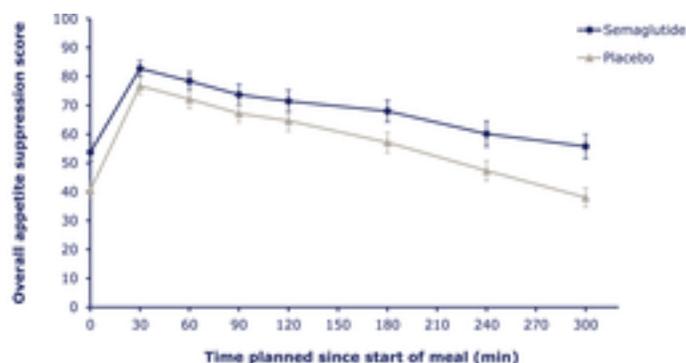


Figura 1- Escore geral de supressão do apetite durante o café da manhã.

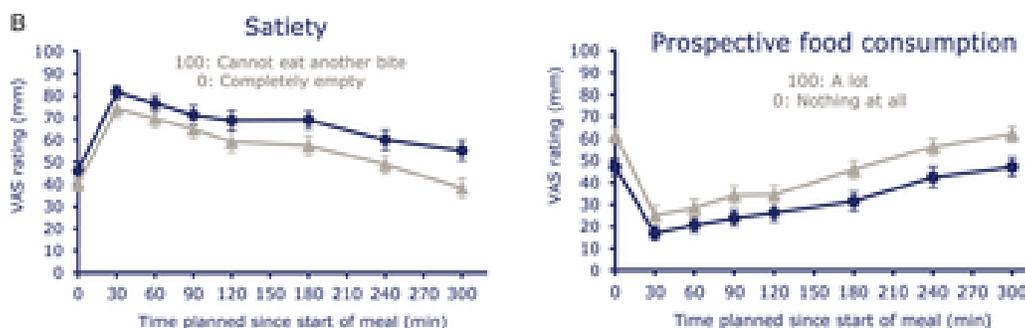


Figura 2 - Escore da supressão do apetite = (saciedade + plenitude + [100 - fome] + [100 - consumo alimentar prospectivo]) / 4. 100 indica menos apetite; 0 indica mais apetite. As barras de erro representam 95% CI.

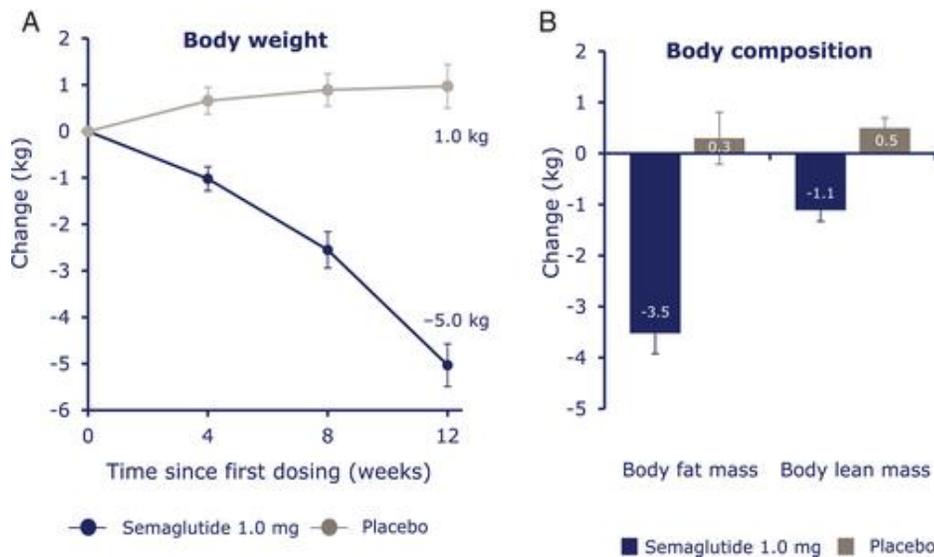


Figura 3 - A, variação média absoluta do peso corporal e B, variação média estimada na composição corporal. O peso corporal e a composição corporal foram medidos em dias distintos.

Concluiu-se portanto, que após 12 semanas de tratamento, a ingestão de energia ad libitum foi substancialmente menor com semaglutida versus placebo, com uma correspondente perda de peso corporal observada com semaglutida. Além da redução da ingestão de energia, os mecanismos prováveis para a perda de peso induzida pela semaglutida incluíram menos apetite e desejo por comida, melhor controle da alimentação e menor preferência relativa por alimentos gordurosos e ricos em energia.

Efeitos da semaglutida nos resultados cardiovasculares em pessoas com sobrepeso ou obesidade

A doença cardiovascular (DCV) é uma das principais causas de morbidade e mortalidade. Embora tenha sido amplamente reconhecido que a obesidade é um importante fator de risco para DCV, os tratamentos que produzem perda de peso eficaz e durável e o impacto da redução de peso na redução do risco cardiovascular têm sido elusivos. Em vez disso, o progresso na redução do risco de DCV tem sido alcançado por meio de medicamentos indicados para controlar lipídios, hiperglicemia, pressão arterial, insuficiência cardíaca, inflamação e/ou trombose. A obesidade tem sido implicada como promotora de todos esses problemas, sugerindo que a perda de peso sustentada e eficaz pode ter benefícios cardiovasculares independentes. Os agonistas do receptor de GLP-1 (RAs) reduzem o peso, melhoram a glicemia, diminuem os eventos cardiovasculares em pessoas com diabetes e podem ter efeitos cardioprotetores adicionais. O GLP-1 RA semaglutida está em estudos de fase 3 como medicamento para tratamento da obesidade na dose de 2,4 mg por via subcutânea (sc) uma vez por semana.

Os efeitos da Semaglutida na Doença Cardíaca e AVC em Pacientes com Sobrepeso ou Obesidade foi estudado em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e de grupos paralelos se a semaglutida 2,4 mg por via subcutânea uma vez por semana for superior ao placebo quando adicionado ao tratamento padrão para prevenir efeitos adversos maiores eventos cardiovasculares em pacientes com DCV estabelecida e sobrepeso ou obesidade, mas sem diabetes.

Foi o primeiro estudo de resultados cardiovasculares a avaliar a superioridade na redução de eventos cardiovasculares adversos maiores para um medicamento antiobesidade em tal população. Como tal, este estudo tem o potencial de avançar em novas abordagens para a redução do risco de DCV enquanto visa a obesidade.

Efeito da Semaglutida Subcutânea Semanal Continuada vs Placebo na Manutenção da Perda de Peso em Adultos com Sobrepeso ou Obesidade

O objetivo desse estudo foi comparar o tratamento continuado uma vez por semana com semaglutida subcutânea, 2,4 mg, com a troca para placebo para manutenção do peso (ambos com intervenção no estilo de vida) em adultos com sobrepeso ou obesidade após um período de 20 semanas com semaglutida subcutânea titulada para 2,4 mg semanalmente. Um estudo randomizado, duplo-cego, fase 3a de retirada de 68 semanas realizado em 73 locais em 10 países de junho de 2018 a março de 2020 em adultos com índice de massa corporal de pelo menos 30 (ou ≥ 27 com ≥ 1 peso comorbidade relacionada) e sem diabetes.

Um total de 902 participantes recebeu semaglutida subcutânea uma vez por semana durante a fase inicial. Após 20 semanas (16 semanas de escalonamento de dose; 4 semanas de dose de manutenção), 803 participantes (89,0%) que atingiram a dose de manutenção de 2,4 mg/semana de semaglutida foram randomizados (2:1) para 48 semanas de semaglutida subcutânea contínua ($n = 535$) ou mudou para placebo ($n = 268$), além de intervenção no estilo de vida em ambos os grupos.

Os resultados primários foram a alteração percentual no peso corporal da semana 20 à semana 68; os desfechos secundários confirmatórios foram alterações na circunferência da cintura, pressão arterial sistólica e funcionamento físico. Entre 803 participantes do estudo que completaram o período de run-in de 20 semanas (com uma perda de peso média de 10,6%) e foram randomizados (idade média, 46 [DP, 12] anos; 634 [79%] mulheres; peso corporal médio, 107,2 kg [SD, 22,7 kg]), 787 participantes (98,0%) completaram o estudo e 741 (92,3%) completaram o tratamento.

Com a continuação da semaglutida, a alteração média do peso corporal da semana 20 à semana 68 foi de -7,9% vs +6,9% com a mudança para placebo (diferença, -14,8 [IC 95%, -16,0 a -13,5] pontos percentuais; $P < 0,001$). Circunferência da cintura (-9,7 cm [IC 95%, -10,9 a -8,5 cm]), pressão arterial sistólica (-3,9 mmHg [IC 95%, -5,8 a -2,0 mm Hg]) e pontuação de funcionamento físico SF-36 (2,5 [IC 95%, 1,6-3,3]) também melhorou com a continuação da semaglutida subcutânea versus placebo (todos $P < .001$). Eventos gastrointestinais foram relatados em 49,1% dos participantes que continuaram semaglutida subcutânea versus 26,1% com placebo; proporções semelhantes descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos com a continuação da semaglutida (2,4%) e placebo (2,2%).

Concluiu-se, portanto, que, entre adultos com sobrepeso ou obesidade que completaram um período de 20 semanas com semaglutida subcutânea, 2,4 mg uma vez por semana, a manutenção do tratamento com semaglutida em comparação com a mudança para placebo resultou em perda de peso contínua nas 48 semanas seguintes.

Semaglutida uma vez por semana em adultos com sobrepeso ou obesidade

Neste estudo duplo-cego, foram incluídos 1.961 adultos com índice de massa corporal (o peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros) de 30 ou mais (≥ 27 em pessoas com ≥ 1 condição coexistente relacionada ao peso), que não tinham diabetes, e os designaram aleatoriamente, em uma proporção de 2:1, para 68 semanas de tratamento com semaglutida subcutânea uma vez por semana (na dose de 2,4 mg) ou placebo, além de intervenção no estilo de vida. Os desfechos coprimários foram a mudança percentual no peso corporal e a redução de peso de pelo menos 5%. A estimativa primária (uma descrição precisa do efeito do tratamento refletindo o objetivo do ensaio clínico) avaliou os efeitos independentemente da interrupção do tratamento ou intervenções de resgate.

Os resultados mostraram que a alteração média no peso corporal desde a linha de base até a semana 68 foi de -14,9% no grupo semaglutida em comparação com -2,4% com placebo, para uma diferença de tratamento estimada de -12,4 pontos percentuais (intervalo de confiança de 95% [IC], -13,4 a -11,5; $P < 0,001$). Mais participantes no grupo semaglutida do que no grupo placebo alcançaram reduções de peso de 5% ou mais (1047 participantes [86,4%] vs. 182 [31,5%]), 10% ou mais (838 [69,1%] vs. 69 [12,0%]) e 15% ou mais (612 [50,5%] vs. 28 [4,9%]) na semana 68 ($P < 0,001$ para todas as três comparações de probabilidades). A mudança no peso corporal desde o início até a semana 68 foi de -15,3 kg no grupo semaglutida em comparação com -2,6 kg no grupo placebo (diferença de tratamento estimada, -12,7 kg; IC 95%, -13,7 a -11,7). Os participantes que receberam semaglutida tiveram uma melhora maior em relação aos fatores de risco cardiometabólicos e um aumento maior no funcionamento físico relatado pelos participantes desde a linha de base do que aqueles que receberam placebo. Náuseas e diarreia foram os eventos adversos mais comuns com semaglutida; eles eram tipicamente transitórios e de gravidade leve a moderada e diminuíam com o tempo. Mais participantes no grupo semaglutida do que no grupo placebo descontinuaram o tratamento devido a eventos gastrointestinais (59 [4,5%] vs. 5 [0,8%]). Concluiu-se que, participantes com sobrepeso ou obesidade, 2,4 mg de semaglutida uma vez por semana mais intervenção no estilo de vida foi associada à redução sustentada e clinicamente relevante do peso corporal.

MODO DE USO

Diabetes mellitus tipo 2

A dose inicial é de 3 mg por via oral uma vez ao dia por 30 dias, seguida de um aumento de dose para 7 mg uma vez ao dia.

A dose pode ser aumentada para 14 mg uma vez ao dia se for necessário um controle glicêmico adicional após pelo menos 30 dias recebendo a dose de 7 mg.

Obesidade

O uso de semaglutida para perda de peso difere nos diferentes estudos. Inicialmente, recomenda-se iniciar com uma dose de 0,5 mg por dia e aumento escalonado da mesma em caso de tolerância e ou não resultado atingido.

Não ultrapassando a dose máxima diária de 14 mg via oral.

CONTRAINDICAÇÕES

Pacientes com histórico pessoal ou familiar de carcinoma medular de tireoide (CMT) ou em pacientes com síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 2.

Paciente com hipersensibilidade conhecida à semaglutida.

MONITORAMENTO

Cardiovascular: Ocorreram aumentos sustentados da frequência cardíaca em repouso; monitoramento é recomendado e a descontinuação pode ser necessária.

Endócrino e metabólico: Aumento do risco de hipoglicemia quando usado concomitantemente com secretagogos de insulina ou insulina; ajuste de dose pode ser necessário.

Oftálmicos: Complicações da retinopatia diabética foram relatadas em pacientes com diabetes tipo 2 e alto risco cardiovascular; risco aumentado em pacientes com histórico de retinopatia diabética no início do estudo. O monitoramento é recomendado.

INTERAÇÕES

O uso concomitante de semaglutida e secretagogos de insulina e insulinas pode resultar em aumento do risco de hipoglicemia.

PRECAUÇÕES

Gestantes, lactantes e crianças sem indicação médica.

As evidências disponíveis e/ou o consenso de especialistas são inconclusivos ou inadequados para determinar o risco infantil quando a Semaglutida é usada durante a amamentação. Pesar os benefícios potenciais do tratamento contra os riscos potenciais antes de prescrever Semaglutida durante a amamentação.

EFEITOS COLATERAIS

Metabólico endócrino: Hipoglicemia (Monoterapia, 1,6% a 3,8%; terapia combinada, 6% a 30%)

Gastrointestinais: dor abdominal constipação, diarreia, náuseas, vômitos e dores de cabeça.

REFERÊNCIAS

Fabricante/fornecedor, 2022. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes - 2019. Diabetes Care 2019; 42(Suppl 1):S1-S193. OZEMPIC(R) subcutaneous injection, semaglutide subcutaneous injection. Novo Nordisk Inc (per manufacturer), Plainsboro, NJ, 2017. Product Information: RYBELSUS(R) oral tablets, semaglutide oral tablets. Novo Nordisk Inc (per manufacturer), Plainsboro, NJ, 2019. Jensen L, Kupcova V, Arold G, et al: Pharmacokinetics and tolerability of semaglutide in people with hepatic impairment. Diabetes Obes Metab 2018; 20(4):998-1005. Marbury TC, Flint A, Jacobsen JB, et al: Pharmacokinetics and tolerability of a single dose of semaglutide, a human glucagon-like peptide-1 analog, in subjects with and without renal impairment. Clin Pharmacokinet 2017; 56(11):1381-1390. Domenica Rubino, MD1; Nicolas Abrahamsson, MD2; Melanie Davies, MD3,4. Effect of Continuous Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Overweight or Obese Adults. JAMA. 2021;325(14):1414-1425. doi:10.1001/jama.2021.3224. IDonna H.RyanMDaldikoLingvayMD, MPH, MSCSbHelen M.ColhounMDcJohnDeanfieldMDdScott S.EmersonMD, PhDeSteven E.KahnMB, ChBfRobert .KushnerMDgSteveMarsoMDhJorgePlutzkyMDiKirstineBrown-FrandsenMDjMarianne O.L.GronningDVM, DMSc, PhDjG. KeesHovinghMD, PhDjkAnders GaarsdalHolstMD, PhDjHenrikRavnMSc, PhDjA. MichaelLincoffMDI Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity (SELECT) rationale and design. American Heart Journal. Volume 229, November 2020, Pages 61-69. John D. Buechler, Lauren G. Pamulapati. Nicole Carter, Kevin Malloy, Dave L. Dixon, and Evan M. Sisson. Oral Semaglutide: A Review of the First Oral Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist Published Online:2 Jan 2020https://doi.org/10.1089/dia.2019.0185 Diabetes Technology & TherapeuticsVol. 22, No. 1Reviews Maka S. Hedrington, Stephen N. Davis. Oral semaglutide for the treatment of type 2 diabetes. Pages 133-141 | Received 15 Sep 2018, Accepted 21 Nov 2018, Published online: 30 Nov 2018 Download citation. https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1552258.

Alcântara - Rua Yolanda Saad Abuzaid, 150, lojas 118/119. Telefone (21) 2601-1130

Centro / Zé Garoto - Rua Coronel Serrado, 1630, lojas 102/103. Telefone (21) 2605-1349



vendas@farmacam.com.br



whatsapp (21) 98493-7033



Facebook.com.br/farmacam



Instagram.com.br/farmacam