



Diabéticos sem semaglutido: que implicações?

Sara João,¹ André Melícia,² Raquel Baptista Leite³

RESUMO

Foi recentemente comunicado um problema no abastecimento do medicamento Ozempic® (semaglutido), situação que afetou vários países, incluindo Portugal. Este medicamento, um análogo do péptido-1 semelhante ao glucagon, está indicado no nosso país para o tratamento de diabetes *mellitus* tipo 2 insuficientemente controlada, sendo compartilhado apenas para estes doentes, desde que apresentem também um valor de índice de massa corporal igual ou superior a 35 kg/m². A ruptura de *stock* do fármaco parece ter sido devida à sua prescrição *off-label*, realizada com o objetivo da perda de peso em pessoas com excesso de peso ou obesas, mas não diabéticas. A utilização *off-label* do semaglutido em Portugal levanta vários problemas, nomeadamente éticos e económicos. Apesar dos esforços que têm sido feitos para a diminuição da prevalência de pessoas com excesso de peso e obesidade no nosso país, nomeadamente através da criação de programas de saúde, considera-se que ainda existe margem significativa para uma melhoria no âmbito da medicina preventiva.

Palavras-chave: Semaglutido; Diabetes *mellitus* tipo 2; Obesidade; Excesso de peso; Ética; Economia.

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÃO DO PROBLEMA

Em outubro de 2022 foi comunicado um problema de abastecimento do medicamento Ozempic®, situação que afetou Portugal, bem como outros países europeus e os Estados Unidos da América (EUA).¹

Este medicamento, cujo princípio ativo é o semaglutido, um análogo do péptido-1 semelhante ao glucagon (aGLP-1), encontra-se indicado em Portugal para o tratamento de adultos com diabetes *mellitus* tipo 2 insuficientemente controlada. Alegadamente, a ruptura de *stock* do Ozempic® deveu-se à prescrição *off-label* do mesmo, o qual terá sido sobejamente prescrito a doentes não diabéticos, com a finalidade de perda de peso, um dos efeitos conhecidos desta classe farmacológica.

Que problemas surgem desta prática? Vários, entre os quais ético-sociais e económicos, que se interligam entre si.

CONTEXTUALIZAÇÃO ACERCA DOS AGLP-1

Os aGLP-1 mimetizam a incretina GLP-1, uma hormona que estimula a secreção de insulina e reduz a secreção de glucagon de forma glucose-dependente, atra-

sando o esvaziamento gástrico e promovendo a saciedade.² Para além do controlo glicémico, os aGLP-1 têm demonstrado inúmeros benefícios, como a redução do risco cardiovascular e a perda de peso.³⁻⁴ Estes fármacos foram disponibilizados a partir de 2007 e vieram revolucionar o paradigma do tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2.⁴

Em Portugal, para além do Ozempic®, encontram-se atualmente comercializados outros três medicamentos aGLP-1 com indicação para o tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2: Victoza®, Bydureon® e Trulicity®, cujos princípios ativos são, respetivamente, liraglutido, exenatido e dulaglutido. A sua administração é diária no caso do liraglutido e semanal no exenatido e no dulaglutido.

Particularizando para o caso do medicamento aqui em análise, o Ozempic® encontra-se indicado no tratamento de “adultos com diabetes *mellitus* tipo 2 insuficientemente controlada, como adjuvante à dieta e exercício, em monoterapia, quando a metformina é considerada inapropriada devido a intolerância ou contra-indicações; ou em adição a outros fármacos para o tratamento da diabetes”.⁵ No entanto, este medicamento encontra-se apenas compartilhado pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) para o tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2 em doentes insuficientemente

1. USF Linda-a-Velha, ULS Lisboa Ocidental. Oeiras, Portugal.

2. USF Alcáis, ULS Lisboa Ocidental. Alcáideche, Portugal.

3. USF Avencas, ULS Lisboa Ocidental. Parede, Portugal.



controlados e que apresentem um índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 35 kg/m², de acordo com a informação do relatório público de avaliação, datado de 12 de março de 2021.⁶ Aliás, esta participação é idêntica para os restantes medicamentos aGLP-1 indicados para o tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2. Apesar disso, têm sido prescritos também para os diabéticos tipo 2 com IMC inferior a 35 kg/m². De facto, considerando as últimas recomendações da *American Diabetes Association*, os aGLP-1 são um dos fármacos de primeira linha no tratamento dos doentes diabéticos tipo 2 que apresentem doença cardiovascular aterosclerótica ou elevado risco de a desenvolver, independentemente de estarem medicados com metformina ou do seu controlo glicémico.⁷ Contudo, a ruptura de *stock* do fármaco Ozempic® parece ter ficado a dever-se à prática frequente da prescrição do fármaco a pessoas não diabéticas, com a finalidade de perda de peso. Neste caso falamos de uso *off-label* do medicamento – prescrição de um medicamento com uma indicação diferente da aprovada na respetiva autorização de introdução no mercado.

Nos EUA, esta mesma molécula foi aprovada pela U.S. Food and Drug Administration para o tratamento do excesso de peso e obesidade em 2021. Trata-se do medicamento Wegovy®, sendo que a dose indicada para o tratamento do excesso de peso e obesidade é superior à que é utilizada para o tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2.⁸

Em Portugal também existe um aGLP-1 com indicação formal para o tratamento da obesidade ou excesso de peso (se IMC igual ou superior a 27 kg/m²) com comorbilidades, o Saxenda®, cujo princípio ativo é o liraglutido (em dose também superior à utilizada no tratamento da diabetes). Este medicamento não beneficia da comparticipação do Estado.

IMPLICAÇÕES ÉTICAS

Como se calcula, a utilização *off-label* deste medicamento, que resultou em problemas no seu abastecimento, levanta várias inquietações éticas.

Analisaremos estas questões tendo como base os princípios éticos de Beauchamp e Childress:⁹

Beneficência. As ações dos profissionais devem ter em vista o melhor interesse do doente. E, neste sentido, não se duvida da boa intenção do médico que pres-

creve Ozempic® (semaglutido) ao seu doente que, não sendo diabético, é obeso ou tem excesso de peso. De facto, o médico está a atuar com vista ao melhor interesse do seu doente, no sentido em que sabe que o mesmo lhe trará benefício pelo seu efeito de perda de peso. No entanto, aqui é ignorado o interesse da comunidade em que o doente está inserido, com claro prejuízo para esta.

Não maleficência. Não se deve prejudicar o doente de forma consciente. Quando se prescreve semaglutido a um doente não diabético para auxílio de perda de peso não se espera que esse ato provoque malefícios no doente. À partida, os efeitos adversos da administração do fármaco serão semelhantes aos já conhecidos da molécula aquando da sua administração em diabéticos.

Autonomia. Deve respeitar-se a opinião do doente, a qual deve ser voluntária e esclarecida. O doente é informado que existe um medicamento que auxilia na perda de peso e decide se é da sua vontade a sujeição a tal tratamento. Este princípio também pode ser analisado do ponto de vista do profissional de saúde. Por exemplo, um doente obeso (mas não diabético) solicita ao médico que lhe prescreva o Ozempic® (semaglutido), porque conhece alguém que faz esta terapêutica com bons resultados. Neste caso, o médico poderia rejeitar o pedido, de acordo com os seus princípios e a sua consciência. Deveria ainda informar o doente sobre os fármacos existentes no mercado devidamente aprovados para esse fim.

Justiça. O princípio da justiça é indubitavelmente o mais importante a ser discutido neste caso, o qual teve como resultado a privação do medicamento para os diabéticos. Este princípio ético assenta na premissa de que os recursos são escassos e limitados e implica equidade na distribuição dos mesmos, tendo em conta que estamos inseridos numa sociedade. O conceito de racionamento em saúde, entendido como a retenção de potenciais intervenções benéficas devido ao custo inerente às mesmas, está presente em vários níveis de sistemas de saúde em todo o mundo.¹⁰ Portanto, se os recursos são escassos e o racionamento em saúde é inevitável, este deve ser feito de modo justo e eficiente. A avaliação económica de um medicamento, nomeadamente para efeitos de atribuição de comparticipação, releva aqui a sua importância. De facto, esta avaliação pode ser feita de acordo com quatro tipos de estudos:



minimização de custos, custo-benefício, custo-efetividade e custo-utilidade.¹¹

IMPACTO ECONÓMICO

No período de janeiro a outubro/2022, de acordo com o Infarmed, o SNS gastou aproximadamente 1,3 mil milhões de euros com medicamentos, mais 10,6% que no período homólogo do ano anterior. Os medicamentos antidiabéticos surgem em terceiro lugar na análise das classes terapêuticas com maior utilização. São, no entanto, os fármacos que resultam em maior encargo para o SNS. O semaglutido foi o medicamento com maior aumento de despesa, tendo custado mais de 24 milhões de euros ao SNS, neste período.¹²

A prevalência estimada da diabetes na população portuguesa (idades entre os 20 e os 79 anos) é de 13,6%, segundo dados de 2018 publicados no Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes.¹³ Por sua vez, a obesidade é uma doença que afeta mais de 20% da população adulta portuguesa e o excesso de peso é um importante fator de risco para a saúde, cuja prevalência ultrapassa os 50%.¹⁴ Estas condições apresentam outros fármacos, além dos aGLP-1, aprovados para o seu tratamento em Portugal. Contudo, nenhum é participado pelo Estado. Assim se percebe o elevado impacto económico para o SNS do uso *off-label* do Ozempic®, resultando num aumento da despesa não prevista.

Por outro lado, devemos lembrar que tanto a diabetes como a obesidade e o excesso de peso acarretam outros custos diretos em saúde, nomeadamente em consultas, internamentos hospitalares, em meios complementares de diagnóstico e de terapêutica. Quanto menos controlada a doença estiver ou, de outra forma, quanto mais grave for o problema tanto maiores serão os custos. E aqui deve incluir-se o impacto económico indireto.

Doenças que, por exemplo, causem elevada mortalidade neonatal têm impacto no crescimento populacional e económico de um país. Por outro lado, há doenças que, embora não sejam letais, afetam a qualidade de vida dos indivíduos devido à morbidade que causam. A combinação de anos de vida perdidos por morte prematura e por incapacidade denomina-se “anos de vida ajustados por incapacidade” (DALYs, do inglês, *Disease-Adjusted Life Year*).¹⁵ Esta métrica permite comparar o impacto de diferentes doenças e fatores de ris-

co na saúde das populações. É um recurso importante para perceber as áreas da saúde onde é necessária maior intervenção e pode ser utilizado para estudos de custo-efetividade.

Em Portugal, segundo o relatório *Global Burden of Disease* de 2019, a diabetes é a quarta doença responsável por mais anos de vida ajustados pela incapacidade, resultando em 1.509,37 DALYs por 100.000 habitantes.¹⁶ Quanto a fatores de risco, ter um IMC elevado é também o quarto mais associado a DALYs, causando 2.478,33 DALYs por 100.000 habitantes.¹⁷ Tratam-se, portanto, de problemas de saúde com um forte impacto na qualidade de vida dos indivíduos, causando a perda de anos de vida saudável. Isto resulta em custos indiretos ou intangíveis para a sociedade e para o indivíduo, sendo por vezes difíceis de avaliar, mas que se traduzem, por exemplo, em menor produtividade dos indivíduos ou agravamento do estado psicossocial das famílias, respetivamente.¹¹

O PAPEL DA MEDICINA PREVENTIVA

Devem ser tomadas medidas para reduzir o impacto económico, sem perder, contudo, a efetividade no tratamento e prevenção da diabetes, bem como do excesso de peso e da obesidade. Portugal implementou, em 2012, o Programa Nacional para a Promoção de Alimentação Saudável e, em 2016, o Programa Nacional para a Promoção da Atividade Física, que se constituem como programas de saúde prioritários. As suas ações são definidas por várias estratégias, que englobam a divulgação de informação e capacitação do cidadão, criação de ambientes promotores de estilos de vida mais saudáveis, estabelecimento de parcerias intersetoriais e desenvolvimento de ferramentas de avaliação e aconselhamento ao nível dos cuidados primários e secundários. Efetivamente ambos os programas resultaram numa melhoria em diferentes áreas. Existem hoje plataformas institucionais com materiais de literacia para a saúde, os profissionais de saúde aconselham mais sobre alimentação saudável e prática de atividade física e criaram-se leis que permitiram a redução do teor médio de açúcar em bebidas açucaradas e a diminuição da quantidade de anúncios televisivos promotores de alimentos e bebidas.¹⁸⁻¹⁹ Tem-se verificado uma redução do excesso de peso e obesidade infantil (6-8 anos)¹⁹ e um aumento da atividade física.¹⁸ No entanto, os níveis



de sedentarismo também têm aumentado,¹⁸ assim como a prevalência de excesso de peso e de obesidade.¹⁹ A identificação do risco nutricional é feita essencialmente a nível hospitalar, mas apenas 32,4% dos hospitais com rastreio nutricional implementado é que de facto o realizam de forma adequada.²⁰ A avaliação e aconselhamento sobre exercício físico é essencialmente realizada nos cuidados de saúde primários (CSP), mas em média apenas 2% dos utentes são avaliados.¹⁸

É evidente que existe bastante margem para melhoria no âmbito da saúde preventiva. No contexto dos cuidados de saúde primários, como médicos de família, consideramos que não basta facultar instrumentos de abordagem e aconselhamento sobre estilos de vida. É preciso garantir que são aplicados, o que pode ser feito por médicos e enfermeiros, mas também por outros profissionais de saúde, nomeadamente nutricionistas, cujo rácio nos CSP é de um por cada 86 mil utentes. Isto é claramente insuficiente para uma abordagem preventiva efetiva e com resultados mantidos ao longo do tempo. E este é apenas um exemplo.

Fica claro que se conseguem ganhos em saúde importantes através de programas abrangentes, com intervenções de prevenção primordial e primária. Importa repensar a alocação de recursos e a operacionalização das estratégias em saúde se o que se pretende é melhorar os cuidados em medicina preventiva.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Infarmed. Indisponibilidade de medicamentos contendo semaglutido (Ozempic): circular informativa n.º 125/CD/100.20.200. Lisboa: Infarmed; 2021.
2. Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: differences and similarities. *Eur J Intern Med.* 2014;25(5):407-14.
3. Sattar N, Lee MM, Kristensen SL, Branch KR, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(10):653-62.
4. Carvalho D, Silva-Nunes J, Raposo JF, Medina JL, de Castro JJ, Carrilho F. Agonistas dos receptores do GLP-1 no tratamento da diabetes tipo 2 [GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes treatment]. *Rev Port Diabetes.* 2016;11(4):154-66. Portuguese
5. European Medicines Agency. Ozempic: resumo das características do medicamento [Internet]. Amsterdam: EMA; 2018 Feb 21 [updated 2023 May 03; cited 2022 Dec 31]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_pt.pdf
6. Infarmed. Relatório público de avaliação: Ozempic (semaglutido) [Internet]. Lisboa: Infarmed; 2021 Mar 19 [cited 2022 Dec 31]. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1437513/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%BAblico+de+Ozempic+%28semaglutido%29+2021/35b93bad-fd79-a3ed-e5d2-f869a2846c2b>
7. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes – 2023. *Diabetes Care.* 2022;46 Suppl 1:S140-57.
8. U.S. Food & Drug Administration. FDA approves new drug treatment for chronic weight management, first since 2014 [homepage]. FDA; 2021 Jun 04 [cited 2022 Dec 31]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-chronic-weight-management-first-2014>
9. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. 5th ed. Oxford University Press; 2001.
10. Strech D, Persad G, Marckmann G, Danis M. Are physicians willing to ration health care? Conflicting findings in a systematic review of survey research. *Health Policy.* 2009;90(2-3):113-24.
11. Medeiros A. Avaliação económica dos medicamentos [Economic evaluation of medicines]. *Rev Port Clin Geral.* 2002;18(6):375-80. Portuguese
12. Infarmed. Meio ambulatório: monitorização do consumo de medicamentos [Internet]. Lisboa: Infarmed; 2022 Oct [cited 2022 Dec 31]. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/6353588/ou-tubro/df197087-06d0-bc0a-9db1-db8c8e80ca3f?version=1.0>
13. Raposo JF. Diabetes: factos e números 2016, 2017 e 2018. *Rev Port Diabetes.* 2020;15(1):19-27.
14. Namorado S, Santos J, Antunes L, Kislaya I, Santos AJ, Castilho E, et al. 10 Inquérito nacional de saúde com exame físico (INSEF 2015): determinantes de saúde [Internet]. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge; 2017. Available from: <http://hdl.handle.net/10400.18/4795>
15. Rocha E. A carga global de doença: fonte de informação para a definição de políticas e avaliação de intervenções em saúde [The global burden of disease: an information resource for policy making and evaluation of health interventions]. *Rev Port Cardiol.* 2017;36(4):283-5. Portuguese
16. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1204-22.
17. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1223-49.
18. Direção-Geral da Saúde. Programa nacional para a promoção da atividade física 2021. Lisboa: DGS; 2021.
19. Gregório M, Salvador C, Bica M, Graça P, Telo de Arriaga M. The healthy food environment policy index (Food-EPI): relatório de resultados para Portugal [Internet]. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2022. Available from: https://nutrimento.pt/activeapp/wp-content/uploads/2022/01/FOOD-EPI_Portugal_RelatorioFinal_12Jan-1.pdf
20. Direção-Geral da Saúde. Programa nacional para a promoção da alimentação saudável 2021. Lisboa: DGS; 2021.

**CONTRIBUTO DOS AUTORES**

Conceptualização, SJ, AM e RBL; metodologia, SJ e AM; recursos, SJ e AM; redação do *draft* original, SJ e AM; revisão, validação e edição do texto final, SJ, AM e RBL; supervisão, SJ e AM. Todos os autores leram e concordaram com a versão final do manuscrito.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir quaisquer conflitos de interesse.

FINANCIAMENTO

Os autores declaram que o estudo não foi objeto de qualquer financiamento.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Sara João

E-mail: sarapsjoao@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-4659-3828>

Recebido em 20-02-2023

Aceite para publicação em 19-12-2023

ABSTRACT**DIABETIC PATIENT WITHOUT SEMAGLUTIDE: WHAT ARE THE IMPLICATIONS?**

A problem with the supply of the medicine Ozempic® (semaglutide) was recently reported, which affects several countries, including Portugal. This drug, a glucagon-like peptide 1 analogue, is approved for the treatment of patients with type 2 diabetes *mellitus* not satisfactorily controlled, being partially reimbursed only for patients who also have a body mass index equal to, or greater than, 35 kg/m². The drug stock-out seems to have been due to its off-label prescription, carried out with the aim of weight loss in overweight or obese people, but not in diabetic patients. The off-label use of semaglutide in Portugal raises ethical and economic problems. Despite the efforts that have been made to reduce the prevalence of overweight and obese people in our country, namely through the creation of health programs, we consider that there is still significant room for improvement in the field of preventive medicine.

Keywords: Semaglutide; Type 2 diabetes *mellitus*; Obesity; Overweight; Ethics; Economics.
