

**Uso da semaglutida para redução do peso em
pacientes obesos não diabéticos e efeitos adversos
associados**

*Use of semaglutide for weight reduction in non-diabetic obese
patients and associated adverse effects*

**Tiê Barbosa Arruda
José Ademir Távora Lopes Júnior
Thamires Menezes de Albuquerque
Rafael Vilanova Coelho
Antônio Alcides Janja Melo
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur**

Recebido em 12 de junho, 2023 aceito em 15 de junho, 2023

Registro DOI: <http://dx.doi.org/10.22280/revintervol16ed2.545>



RESUMO

A obesidade é considerada uma pandemia global, afetando países de todos os níveis de desenvolvimento e todas as faixas etárias. No contexto brasileiro, a obesidade também representa um desafio significativo para a saúde pública. É nesse cenário que a semaglutida começa a se popularizar como uma opção para o tratamento da obesidade. Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica que coloque em relevo os possíveis efeitos adversos do uso de semaglutida para emagrecimento em pacientes obesos e sem o diagnóstico de diabetes. Para tal, foi conduzida uma pesquisa nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e LILACS, tendo sido utilizados oito artigos selecionados a partir de critérios previamente definidos. Foi verificado que o risco de desenvolver alterações gastrointestinais foi maior com o uso de semaglutida, embora a duração destes efeitos adversos seja curta, transitória e resolutiva sem interrupção do tratamento. Embora esses efeitos sejam em sua maioria leves a moderados e de curta duração, eles podem levar à interrupção temporária do tratamento ou à redução da dose. Além disso, foram relatados casos raros, mas graves, de distúrbios hepatobiliares, como pancreatite aguda e colelitíase. Portanto, para a prescrição da semaglutida para os pacientes com o objetivo de perda de peso, é fundamental a avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios individuais, bem como a monitorização regular dos pacientes para a detecção de efeitos adversos gastrointestinais e hepatobiliares.

Palavras-chave: Semaglutida. Obesidade. Efeitos adversos.

ABSTRACT

Obesity is considered a global pandemic, affecting countries of all levels of development and all age groups. In the Brazilian context, obesity also represents a significant public health challenge. It is in this scenario that semaglutide begins to become popular as an option for the treatment of obesity. Thus, the objective of this study was to carry out a bibliographic review that highlights the possible adverse effects of using semaglutide for weight loss in obese patients without a diagnosis of diabetes. To this end, a search was conducted in the MEDLINE, EMBASE and LILACS databases, using eight articles selected from previously defined criteria. It was verified that the risk of developing gastrointestinal alterations was greater with the use of semaglutide, although the duration of these adverse effects is short, transient and resolves without interruption of treatment. Although these effects are mostly mild to moderate and short-lived, they may lead to temporary discontinuation of treatment or dose reduction. In addition, rare but serious cases of hepatobiliary disorders such as acute pancreatitis and cholelithiasis have been reported. Therefore, for the prescription of semaglutide for patients with the objective of weight loss, a careful assessment of individual risks and benefits is essential, as well as regular monitoring of patients for the detection of gastrointestinal and hepatobiliary adverse effects.

Keywords: Semaglutide. Obesity. Adverse effects.



1 INTRODUÇÃO

A obesidade é considerada uma pandemia global, afetando países de todos os níveis de desenvolvimento e todas as faixas etárias. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2016, mais de 1,9 bilhão de adultos apresentavam sobrepeso, sendo que mais de 650 milhões eram obesos (OMS, 2021).

No contexto brasileiro, a obesidade também representa um desafio significativo para a saúde pública. Em 2019, mais da metade da população adulta brasileira (55,4%) apresentava excesso de peso, sendo que 20,3% eram classificados como obesos. Além disso, a obesidade infantil também vem apresentando números alarmantes, afetando cerca de 15% das crianças no país (IBGE, 2019).

Esses números refletem a transição nutricional observada nas últimas décadas, com mudanças nos hábitos alimentares e diminuição da prática de atividade física. A obesidade está associada a uma série de comorbidades, incluindo doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, hipertensão arterial, entre outras, o que demanda uma abordagem abrangente para seu controle e prevenção (OMS, 2021).

A semaglutida, um medicamento antidiabético que atua como **agonista dos receptores do GLP-1**, foi inicialmente desenvolvida para o controle da glicemia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, tendo sido recentemente aprovada também como tratamento do sobrepeso e da obesidade. Assim, o uso da semaglutida tem se popularizado como uma opção para o tratamento da obesidade, com sua eficácia demonstrada no Estudo de Efeito do Tratamento com Semaglutida em Pessoas com Obesidade (STEP), em que foram realizados ensaios clínicos randomizados amplos, onde os pacientes que receberam semaglutida, na dose de 2,4 mg, perderam em média 6% do peso até a semana 12 e 12% do peso até a semana 28 (GHUSN *et al.*, 2022).

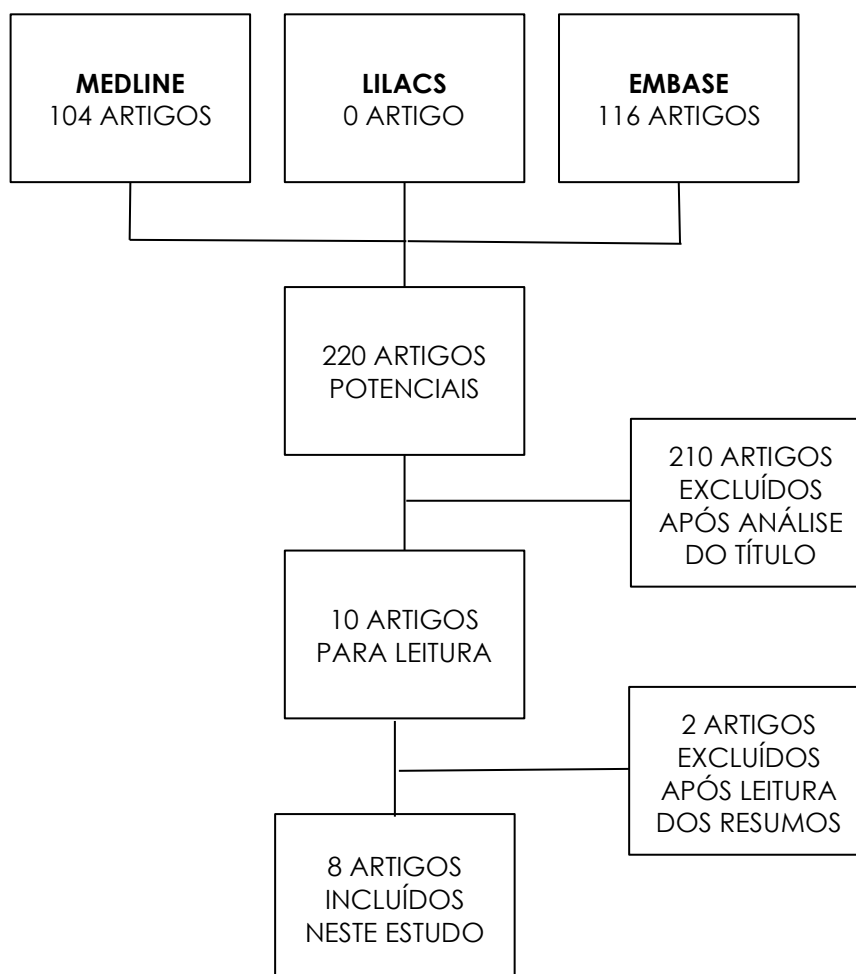
O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura sobre a utilização e os resultados do uso da semaglutida para perda de peso em pacientes obesos não diabéticos, colocando em relevo os possíveis efeitos adversos do uso deste fármaco para emagrecimento neste grupo de pacientes.



2 METODOLOGIA

O presente trabalho é resultado de uma pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e LILACS, através da utilização dos descritores *semaglutide*, *weight loss*, *anti-obesity agents*, *toxicity*, *adverse effects* e suas combinações. Foram incluídos artigos originais publicados nos idiomas português, inglês e espanhol entre 2017 e 2023, com temática pertinente ao objeto de estudo, tendo sido selecionados oito estudos para compor esta revisão. A Figura 1 demonstra o processo de seleção dos artigos.

FIGURA 1. Fluxograma referente ao processo de seleção bibliográfica.



Fonte: Autoria própria.

Os principais achados presentes nos estudos incluídos nesta revisão estão sumarizados no Quadro 1:

Quadro 1. Principais achados apresentados nos artigos analisados.

AUTORES/ANO	TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO E AMOSTRA	OBJETIVOS	RESULTADOS	CONCLUSÕES
GHUSN <i>et al.</i> , 2022	Coorte retrospectivo	175 pacientes com sobrepeso ou obesidade com ou sem diabetes.	Avaliar os resultados da perda de peso associados ao tratamento com semaglutida em doses usadas em ensaios clínicos randomizados para pacientes com sobrepeso ou obesidade.	O estudo incluiu 175 pacientes na análise aos 3 meses e 102 pacientes aos 6 meses. A perda de peso média (DP) após 3 meses foi de 6,7 (4,4) kg, equivalente a uma perda de peso média (DP) de 5,9% (3,7%) (P < 0,001). A perda de peso média (DP) após 6 meses foi de 12,3 (6,6) kg, equivalente a uma perda de peso média (DP) de 10,9% (5,8%) (P < 0,001 da linha de base). Dos 102 pacientes que foram acompanhados por 6 meses, 89 (87,3%) atingiram perda de peso de 5% ou mais, 56 (54,9%) atingiram perda de peso de 10% ou mais, 24 (23,5%) atingiram perda de peso de 15% ou mais, e 8 (7,8%) atingiram perda de peso de 20% ou mais. Os pacientes com diabetes tipo 2 tiveram uma porcentagem de perda de peso média (SD) menor em 3 e 6 meses em comparação com aqueles sem diabetes tipo 2: 3,9% (3,1%) vs 6,3% (3,7%) em 3	Os resultados do estudo sugerem que as doses semanais de 1,7 mg e 2,4 mg de semaglutida foram associadas à perda de peso semelhante à observada em ensaios clínicos randomizados. Estudos por períodos mais longos de acompanhamento são necessários para avaliar os resultados de perda de peso prolongada.



				meses (P = 0,001) e 7,2% (6,3%) vs 11,8% (5,3%) em 6 meses (P = 0,005).	
GUO <i>et al.</i> , 2022	Revisão sistemática e metanálise	5867 pacientes com sobrepeso/obesos, sem diabetes.	Determinar o efeito antiobesidade de agonistas do receptor do peptídeo 1 (liraglutida, exenatida e semaglutida) em pacientes adultos com sobrepeso/obesos, sem diabetes.	O tratamento de pacientes com sobrepeso/obesos sem diabetes com liraglutida, exenatida ou semaglutida alcançou significativamente maior perda de peso do que placebo e metformina. A análise de subgrupos mostrou que a semaglutida exibiu o efeito antiobesidade mais óbvio em termos de perda ponderal, redução do índice de massa corporal (IMC) e diminuição da circunferência da cintura (CC). No entanto, o tratamento com os 3 fármacos resultou em mais eventos adversos gastrointestinais (náuseas e vômitos) do que placebo e metformina. A análise de subgrupos também representou que a semaglutida apresentou o menor risco de eventos adversos gastrointestinais entre os três tipos de agonistas de receptores GLP-1.	Os agonistas de receptores GLP-1 tiveram efeito antiobesidade superior ao placebo e metformina em pacientes com sobrepeso/obesos sem diabetes em termos de perda de peso corporal, redução de IMC e diminuição de CC, especialmente a semaglutida, que teve efeito antiobesidade mais óbvio e menores eventos adversos gastrointestinais do que liraglutida e exenatida.
LINGVAY <i>et al.</i> , 2020	Avaliação parcial dos resultados da fase 3 do ensaio clínico global SUSTAIN, que (SUSTAIN 3, 7 E 10)	2585 pacientes	Verificar a eficácia da semaglutida e compará-la a outros agonistas dos receptores de GLP-1 - exenatida, liraglutida e dulaglutida	Náuseas/vômitos contribuíram minimamente para reduções significativamente maiores do peso corporal (PC) com semaglutida versus exenatida de liberação prolongada (SUSTAIN 3; 56 semanas), dulaglutida (SUSTAIN 7; 40 semanas) ou liraglutida (SUSTAIN 10; 30 semanas); essas reduções foram predominantemente independentes dos efeitos adversos (EA) gastrointestinais (náusea, vômito, diarreia, dispepsia e constipação).	Nesta análise <i>post hoc</i> da fase 3 do ensaio clínico global SUSTAIN 3, 7 e 10, náusea/vômitos contribuíram minimamente para a significativamente maior redução de peso corporal com semaglutida versus exenatida, dulaglutida ou liraglutida. Essas reduções foram independentes dos EA gastrointestinais (GI) individuais de náusea, vômito, diarreia, dispepsia e constipação em um subconjunto de comparadores de classe de agonistas de receptores de GLP-1 com os quais os EA GI são os mais comumente observados.



				<p>Desde o início até a semana 12 (final do escalonamento da dose) ou até o final do tratamento (FT), a diferença mediada por náusea/vômito na perda de peso corporal foi, respectivamente: 0,05 kg ou 0,09 kg de 3,78 kg observados no FT (SUSTAIN 3) ; 0,06 kg ou 0,03 kg de 2,26 kg observado no FT (comparação de dose baixa) e 0,08 kg ou 0,04 kg de 3,55 kg observado em comparação de alta dose de FT) (SUSTAIN 7) e 0,05 kg ou 0,09 kg de 3,82 kg observado em FT (SUSTAIN 10).</p> <p>Da mesma forma, uma quantidade mínima da maior perda de peso no FT observada com semaglutida versus outros fármacos foi mediada pelos EA gastrointestinais individuais relatados desde o início até a semana 12 e desde o início até o FT.</p>	
RUBINO <i>et al.</i> , 2021	Ensaio clínico randomizado	902 adultos com sobrepeso ou obesidade e sem diabetes	Comparar o tratamento continuado uma vez por semana com semaglutida subcutânea, 2,4 mg, com mudança para placebo para manutenção do peso (ambos com intervenção no estilo de vida) em adultos com sobrepeso ou obesidade após uma introdução de 20 semanas com semaglutida subcutânea titulada para 2,4 mg semanalmente.	A variação média do peso corporal da semana 20 para a semana 68 foi de -7,9% vs +6,9% com a mudança para o placebo. Pressão arterial sistólica e pontuação de funcionamento físico também melhoraram com a continuação da semaglutida subcutânea versus placebo. 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 semaglutida continuada (2,4%) e placebo (2,2%).	Entre os adultos com sobrepeso ou obesidade que completaram um período inicial 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. Os eventos gastrointestinais foram observados em metade dos participantes do estudo.



<p>RUBINO <i>et al.</i>, 2022</p>	<p>Ensaio clínico randomizado</p>	<p>338 adultos com sobrepeso ou obesidade e sem diabetes</p>	<p>Comparar a eficácia e os perfis de eventos adversos de semaglutida subcutânea uma vez por semana, 2,4 mg, versus liraglutida subcutânea uma vez ao dia, 3,0 mg (ambos com dieta e atividade física), em pessoas com sobrepeso ou obesidade.</p>	<p>A variação média de peso desde o início foi de -15,8% com semaglutida vs -6,4% com liraglutida; a alteração de peso com placebo agrupado foi de -1,9%. Os participantes tiveram chances significativamente maiores de atingir 10% ou mais, 15% ou mais e 20% ou mais de perda de peso com semaglutida versus liraglutida. As proporções de participantes que interromperam o tratamento por qualquer motivo foram de 13,5% com semaglutida e 27,6% com liraglutida. Eventos adversos gastrointestinais foram relatados por 84,1% com semaglutida e 82,7% com liraglutida.</p>	<p>Entre adultos com sobrepeso ou obesidade sem diabetes, semaglutida subcutânea uma vez por semana em comparação com liraglutida subcutânea uma vez ao dia, somada ao aconselhamento para dieta e atividade física, resultou em perda de peso significativamente maior em 68 semanas. Os eventos gastrointestinais foram observados em mais de 80% dos participantes do estudo.</p>
<p>TAN; DAMPIL; MARQUEZ, 2022.</p>	<p>Revisão sistemática e metanálise</p>	<p>04 ensaios clínicos randomizados totalizando a análise de 3613 obesos não diabéticos.</p>	<p>O objetivo do estudo foi realizar uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados (RCT) de semaglutida subcutânea em pacientes obesos não diabéticos para determinar a porcentagem de redução de peso desde a linha de base após o tratamento com semaglutida. O estudo também teve como objetivo determinar o risco de eventos adversos gastrointestinais, risco de descontinuação e eventos adversos graves após o tratamento com semaglutida.</p>	<p>O estudo incluiu 4 ensaios clínicos randomizados com um total de 3.613 indivíduos com obesidade sem diabetes. A diferença média para redução de peso foi de -11,85%, favorecendo a semaglutida. Os resultados secundários mostraram que o risco de desenvolver eventos adversos gastrointestinais foi 1,59 vezes mais provável com semaglutida. O risco de descontinuação devido a eventos adversos foi duas vezes mais provável no grupo semaglutida. Os eventos graves foram principalmente distúrbios gastrointestinais e hepatobiliares, como pancreatite aguda e colelitíase.</p>	<p>Entre os indivíduos com obesidade não diabéticos, a semaglutida subcutânea é eficaz para perda de peso com uma redução de 11,85% da linha de base em comparação com o placebo. Isso suporta o uso de semaglutida para controle de peso na obesidade. No entanto, o risco de eventos adversos gastrointestinais, descontinuação do tratamento e eventos adversos graves foi maior no grupo semaglutida versus placebo.</p>



<p>WEGHUBER <i>et al.</i>, 2022</p>	<p>Ensaio clínico randomizado</p>	<p>201 adolescentes não diabéticos, sendo 200 obesos e 01 não obeso</p>	<p>Verificar a eficácia da administração de uma dose semanal de 2,4 mg de semaglutida subcutânea em adolescentes.</p>	<p>Um total de 201 adolescentes (idade: 12 a <18 anos) foram randomizados e 180 (90%) completaram o tratamento. Exceto 01 participante não era obeso. A alteração média no IMC desde o início até a semana 68 foi de -16,1% com semaglutida e 0,6% com placebo (diferença estimada, -16,7 pontos percentuais; intervalo de confiança de 95% [IC], -20,3 a -13,2; P <0,001). Na semana 68, um total de 95 dos 131 participantes (73%) no grupo semaglutida teve perda de peso de 5% ou mais, em comparação com 11 dos 62 participantes (18%) no grupo placebo (odds ratio estimado, 14,0; 95% CI, 6,3 a 31,0; P<0,001). Reduções no peso corporal e melhora no que diz respeito aos fatores de risco cardiometabólicos foram maiores com semaglutida do que com placebo. A incidência de eventos adversos gastrointestinais foi maior com semaglutida do que com placebo. Cinco participantes do grupo semaglutida e nenhum participante no grupo placebo tiveram colelitíase. Eventos adversos graves foram relatados em 15 dos 133 participantes (11%) no grupo semaglutida e em 6 dos 67 participantes (9%) no grupo placebo.</p>	<p>Entre adolescentes com obesidade, o tratamento uma vez por semana com uma dose de 2,4 mg de semaglutida mais intervenção no estilo de vida resultou em maior redução no IMC do que apenas intervenção no estilo de vida.</p>
<p>WHARTON <i>et al.</i>, 2022</p>	<p>Ensaio clínico randomizado</p>	<p>3379 adultos com sobrepeso ou obesidade e sem diabetes</p>	<p>Avaliar eventos adversos (EAs) gastrointestinais (GI) com semaglutida 2,4 mg uma vez por semana em</p>	<p>A média de PP com semaglutida 2,4 mg foi semelhante em participantes sem versus com GI AEs. Consistente com esta observação, a análise de</p>	<p>EAs gastrointestinais foram mais comuns com semaglutida 2,4 mg do que com placebo, mas geralmente leves a moderados e transitórios. A perda de</p>



			<p>adultos com sobrepeso ou obesidade não diabéticos e sua contribuição para a perda de peso (PP).</p>	<p>mediação constatou que os EA GI contribuíram pouco para a PP induzida por semaglutida: dos 7,6%-14,4% PP adicionais com semaglutida versus placebo, <1 ponto percentual foi mediado por EAs GI. EAs gastrointestinais foram mais comuns com semaglutida 2,4 mg do que com placebo, com náusea mais frequente diarreia, vômito e constipação. A maioria dos EAs gastrointestinais com semaglutida foram não graves, leves a moderados, transitórios e ocorreram com mais frequência durante/logo após o escalonamento da dose. Poucos participantes tratados com semaglutida descontinuaram permanentemente o tratamento para EAs gastrointestinais.</p>	<p>peso nduzida por semaglutida foi amplamente independente de EAs gastrointestinais.</p>
--	--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------

Fonte: Autoria Própria.

A semaglutida é um **agonista dos receptores do GLP-1 de uso semanal**, cuja indicação inicial foi instituída para controle da diabetes tipo 2, e que está sendo empregada com a finalidade de redução de peso (GHUSN *et al.*, 2022).

A fim de comparar a semaglutida, de uso semanal com outro análogo do GLP-1, a liraglutida, de uso diário, Rubino e colaboradores (2022) realizaram um estudo comparativo em adultos com sobrepeso ou obesidade, sem diabetes tipo 2, durante 68 semanas. A dose estabelecida inicial foi de 0,25mg com aumento gradual para 2,4mg de semaglutida e de 0,6 inicial para 3,0mg finais para a liraglutida, respeitando a tolerabilidade dos pacientes para ambas as drogas; ambas também foram comparadas com placebo. A taxa de eventos adversos gastrointestinais foi de 73,4% para a semaglutida e 52,7% para a liraglutida, resultando em taxas de abandono de 9,8% e 6,8%, respectivamente. Eventos adversos considerados graves foram relatados em 67 pacientes (5,1%) no grupo da semaglutida e 47 pacientes (3,6%) no grupo em uso da liraglutida (RUBINO *et al.*, 2022).

Tan, Dampil e Maquez (2022), tomando como base quatro ensaios clínicos randomizados totalizando 3.613 indivíduos com obesidade e sem diabetes, sendo 2350 em uso de semaglutida e 1263 no grupo placebo, demonstraram que ocorreram resultados favoráveis para a redução de peso com o uso da semaglutida. Os autores salientam, no entanto, que existem riscos de efeitos adversos gastrointestinais associados ao seu uso, além de eventos adversos hepatobiliares potencialmente graves, como pancreatite aguda e colelitíase, bem como riscos relacionados à descontinuação da utilização (TAN; DAMPIL; MAQUEZ, 2022).

No estudo de Tan, Dampil e Maquez (2022), a ocorrência de efeitos gastrointestinais com o uso da semaglutida também foram avaliados, tendo sido destacados náuseas, vômitos, diarreia e constipação. Segundo os autores, o risco de desenvolver alterações gastrointestinais foi 1,59 vezes maior nos pacientes em uso da semaglutida, com a descontinuação do uso do fármaco pelos eventos adversos sendo maior também nestes pacientes. No entanto, os autores relatam que a duração dessas reações foi curta, transitória e resolutive sem interrupção do tratamento. As ocorrências com necessidade de intervenção médica ou cirúrgica foram incomuns, mas incluíram distúrbios hepatobiliares, como pancreatite aguda e colelitíase (TAN; DAMPIL; MAQUEZ, 2022).



Wharton e colaboradores (2022) realizaram um ensaio randomizados com 803 participantes divididos em 535 para uso de semaglutida e 268 para o placebo, variando em relação a dose de 2,4 mg e 1,0 mg, durante 68 semanas, para avaliar os eventos adversos gastrointestinais em adultos com sobrepeso ou obesidade e a colaboração do fármaco na perda de peso. A maioria dos eventos adversos gastrointestinais observados não foram graves, ou apresentavam gravidade leve ou moderada; os efeitos adversos considerados graves foram náuseas, dor abdominal, diarreia e vômitos, tendo maior recorrência em pacientes em uso da dose de 2,4 mg, tendo sido relatados com maior frequência no período de graduação das doses. Ao serem analisados de forma independente, a náusea durava cerca de oito dias, diarreia três dias e vômito dois dias, sendo considerados curtos e similares ao placebo (WHARTON *et al.*, 2022).

Foi também analisado por Wharton e colaboradores (2022), que os efeitos gastrointestinais ocasionaram a redução da dose ou interrupção temporária do tratamento em 12,5% dos que utilizaram a semaglutida e 1,7% do placebo. E a cessação completa do tratamento foi de 4,3% e 0,7%, respectivamente, suscitando o questionamento sobre se as perdas de peso são resultantes dos efeitos colaterais gastrointestinais ocasionados pela medicação. No entanto, ao avaliarem mais detalhadamente os momentos dos pacientes, os autores verificaram que as diminuições no peso tiveram resultados parecidos desde o início do tratamento quando comparados aos indivíduos sem semaglutida com efeitos gastrointestinais, concluindo que a perda de peso de fato decorre dos mecanismos do GLP-1, como o aumento da saciedade, controle do apetite e evolução do controle homeostático da alimentação (WHARTON *et al.*, 2022).

Ghusn e colaboradores (2022) verificaram, em seu estudo, que os pacientes perderam aproximadamente 6,7 kg em 3 meses e 12,3 kg em 6 meses, equivalente a 5,9% do peso perdido em 3 meses e 10,9% do peso perdido em 6 meses. Esse resultado colaborou para demonstrar a eficácia da semaglutida para pacientes com objetivo de perder peso. Foi verificado que 53,7% dos pacientes em 3 meses e 87,3% em 6 meses tiveram, pelo menos, 5% de perda de peso. Pacientes com diabetes tipo 2 perderam menos peso em comparação com aqueles não portadores de diabetes tipo 2. Foram relatados efeitos adversos em aproximadamente 50% da coorte



durante o seguimento do estudo. Sintomas gastrointestinais, particularmente náuseas, são os efeitos adversos mais comumente relatados com semaglutida. Também foi informado um número significativo de pacientes com fadiga, o que não foi relatado em estudos anteriores (GHUSN *et al.*, 2022).

Buscando verificar o efeito antiobesidade e a segurança da administração do agonista do receptor GLP-1 em pacientes com sobrepeso ou obesidade sem portarem diabetes, Guo e colaboradores (2022) realizaram uma revisão sistemática com metanálise a partir de 24 ensaios clínicos randomizados controlados que incluíram 5.867 pacientes, dos quais 3.241 receberam tratamento com liraglutida, 227 com tratamento com exenatida e 2.399 com tratamento com semaglutida. Dos 24 ensaios, 14 estudos testaram a liraglutida, 5 estudos testaram a exenatida e 5 estudos testaram a semaglutida. Os autores observaram que o tratamento com agonistas dos receptores de GLP-1 está significativamente associado a eventos gastrointestinais, como náuseas, vômitos e diarreias (GUO *et al.*, 2022).

A administração de semaglutida na dose de 2,4 mg/semana aumentou o potencial de melhorar a adesão do paciente e a qualidade de vida quando comparada com a liraglutida (1,8 mg/dia) e exenatida (2,4 mg/dia). Foi verificado também que a semaglutida possui uma meia-vida de 183 horas, mais longa que a liraglutida e a exenatida e apresentou menos eventos gastrointestinais (GUO *et al.*, 2022).

Weghuber e colaboradores (2022) realizaram um ensaio controlado, duplo cego, paralelo, randomizado, com 201 adolescentes (idade entre 12 a <18 anos) obesos ou com sobrepeso e mais uma comorbidade relacionada ao sobrepeso. Os participantes receberam uma dose semanal de 2,4mg de semaglutida ou placebo, durante 68 semanas e uma intervenção de estilo de vida. As características basais foram as mesmas nos dois grupos (semaglutida e placebo), com exceção do peso corporal, IMC e circunferência abdominal, que eram discretamente maiores no grupo semaglutida do que no grupo placebo. A maioria dos participantes eram de sexo feminino (62%) e de raça branca (79%); idade média de 15,4 anos com peso corporal de 107,5kg e IMC médio era de 37,0. Uma minoria dos participantes apresentava hipertensão (13%) ou diabetes tipo 2 (4%) como doença de base (WEGHUBER *et al.*, 2022).



Efeitos adversos (EA) foram observados em 105 de 133 participantes (79%) do grupo semaglutida e em 55 de 67 (82%) do grupo placebo, embora a taxa de eventos fosse maior com o grupo semaglutida do que o grupo placebo (435,7 vs. 362,9 eventos por 100 anos-pessoa). Os EA mais frequentes foram distúrbios gastrointestinais (principalmente náusea, vômitos, diarreia) e ocorreram no grupo semaglutida (ocorrendo em 62% dos participantes, comparado a 42% do grupo placebo) e eram, geralmente, de grau leve a moderado e de curta duração, tendo uma duração mediana de 2 a 3 dias para náusea, vômito e diarreia no grupo semaglutida. A prevalência de náusea, diarreia e vômito com semaglutida teve seu pico durante ou logo após o período de aumento de dose de 16 semanas (WEGHUBER *et al.*, 2022).

Eventos adversos considerados graves foram relatados em 11% dos participantes no grupo semaglutida e em 9% dos participantes do grupo placebo. Não houve evento adverso fatal. Uma percentagem semelhante de participantes em ambos os grupos descontinuou o ensaio devido a eventos adversos, sendo 5% desses do grupo semaglutida e 4% do grupo placebo, sendo eventos GI o motivo mais comum para aqueles do grupo semaglutida (WEGHUBER *et al.*, 2022).

Ainda no estudo de Weghuber e colaboradores (2022), cinco participantes (4%) do grupo semaglutida tiveram doença biliar aguda, sendo esses cinco acometidos por colelitíase e um com colicistite concomitante. Nenhum participante do grupo placebo apresentou colelitíase. Observou-se um aumento em níveis de amilase e lipase desde o início do ensaio até a sexagésima oitava semana nos participantes do grupo semaglutida, mas não foram relatados casos de pancreatite. Também não foi relatado casos de insuficiência renal aguda, retinopatia diabética ou hipoglicemia grave. A frequência cardíaca aumentou em média 1,2 batimentos por minuto nos participantes do grupo semaglutida e diminuiu 2,3 no grupo de placebo. Não foram observados outros achados bioquímicos, hematológicos, ou em relação a estatura nem desenvolvimento puberal (estágios de Tanner) (WEGHUBER *et al.*, 2022).

Não houve diferença em estado/saúde mental entre os dois grupos. Uma pequena porcentagem a menos do grupo de semaglutida relatou eventos adversos psiquiátricos quando comparado ao grupo de placebo (7% vs 15%) (WEGHUBER *et al.*, 2022).



O estudo de Weghuber e colaboradores (2022) demonstrou que o perfil de segurança entre adolescentes com obesidade foi consistente com o perfil de segurança entre adultos e com a classe farmacêutica dos **agonistas dos receptores do GLP-1 em geral** (WEGHUBER *et al.*, 2022).

Rubino e colaboradores (2021), objetivando avaliar o efeito da semaglutida na manutenção da perda de peso em participantes que já haviam perdido pelo menos 5% do seu peso corporal total por meio de intervenções de perda de peso, realizaram um estudo clínico randomizado que investigou o efeito da semaglutida subcutânea semanal na manutenção da perda de peso em adultos com sobrepeso ou obesidade. Entraram no estudo 902 adultos com sobrepeso ou obesidade, com idade média 46,1 anos, sendo 74,3% dos participantes mulheres. Os participantes foram divididos aleatoriamente em dois grupos e durante as primeiras 20 semanas, os participantes dos dois grupos receberam doses de semaglutida ou placebo para incentivar a perda de peso. Os participantes que foram capazes de perder pelo menos 5% do seu peso corporal total durante esse período foram selecionados para continuar no estudo e, em seguida, foram randomizados para receber semaglutida ou placebo. A dose de semaglutida foi aumentada gradualmente de 0,25 mg para 2,4 mg durante as primeiras 16 semanas e depois mantida constante (RUBINO *et al.*, 2021).

Durante todo o estudo, os participantes foram submetidos a exames clínicos, incluindo medições do peso corporal, índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura e pressão arterial. Além disso, foram coletados dados sobre efeitos adversos, como náusea, diarreia, constipação, entre outros. Entre os participantes que receberam a semaglutida, 74,2% relataram efeitos adversos, enquanto apenas 31,8% dos participantes que receberam placebo relataram algum efeito adverso. Os EA mais comuns entre aqueles que receberam semaglutida foram náusea (39,6%), diarreia (21,7%) e constipação (19,8%). A maioria dos eventos adversos foi considerada de gravidade leve ou moderada e diminuiu ao longo do tempo. Um total de 7,6% dos participantes que receberam semaglutida abandonaram o estudo devido à ocorrência de EA (RUBINO *et al.*, 2021).



4 CONCLUSÃO

Apesar de ter se mostrado eficaz na perda de peso em pacientes com sobrepeso ou obesidade, mesmo na ausência de diabetes tipo 2, bem como em comparação com outros análogos do GLP-1, a semaglutida, também está associada a eventos adversos gastrointestinais, como náuseas, vômitos, diarreia e constipação. Embora sejam, em sua maioria, leves a moderados e de curta duração, estes efeitos adversos podem levar à interrupção temporária do tratamento ou à necessidade de redução da dose. Além disso, foram relatados casos raros, mas graves, de distúrbios hepatobiliares, como pancreatite aguda e colelitíase.

Portanto, para a prescrição da semaglutida para os pacientes com o objetivo de perda de peso, é fundamental a avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios individuais, bem como a monitorização regular dos pacientes para a detecção de efeitos adversos gastrointestinais e hepatobiliares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organização Mundial da Saúde (OMS). **Obesity and overweight factsheet**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>. Acesso em quinze de maio de 2023.
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Pesquisa Nacional de Saúde 2019**. Disponível em: <<https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101934.pdf>>. Acesso em 25 de maio de 2023.
3. GHUSN, Wissam et al. Weight loss outcomes associated with semaglutide treatment for patients with overweight or obesity. **JAMA Network Open**, v. 5, n. 9, p. e2231982-e2231982, 2022 DOI: 10.1001/jama.2021.23619
4. RUBINO, Domenica M. et al. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes. **JAMA**, v. 327, n. 2, p. 138, 2022. DOI: 10.1001/jama.2021.23619
5. TAN, Hanna Clementine; DAMPIL, Oliver Allan; MARQUEZ, Maricar Mae. **Efficacy and safety of semaglutide for weight loss in obesity without diabetes: a systematic review and meta analysis**. JAFES, 2022. DOI: 10.15605/jafes.037.02.14
6. WHARTON, Sean et al. Gastrointestinal tolerability of once-weekly semaglutide 2.4 mg in adults with overweight or obesity, and the relationship between



gastrointestinal adverse events and weight loss. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 24, n. 1, p. 94-105, 2022. DOI: 10.1111/dom.14551

7. GUO, Xiaonan et al. The antiobesity effect and safety of glp-1 receptor agonist in overweight/obese patients without diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Hormone and Metabolic Research**, v. 54, n. 07, p. 458-471, 2022. DOI: 10.1055/a-1844-1176
8. WEGHUBER, Daniel et al. Once-weekly semaglutide in adolescents with obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 387, n. 24, p. 2245-2257, 2022. DOI:10.1056/NEJMoa2208601
9. RUBINO, Domenica et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial. **Jama**, v. 325, n. 14, p. 1414-1425, 2021. DOI: 10.1001/jama.2021.3224
10. LINGVAY, Ildiko et al. Superior weight loss with once-weekly semaglutide versus other glucagon-like peptide-1 receptor agonists is independent of gastrointestinal adverse events. **BMJ Open Diabetes Research and Care**, v. 8, n. 2, p. e001706, 2020. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001706