



A efetividade e segurança da semaglutida como um tratamento adjunto para a obesidade e sobrepeso

Semaglutide's efficacy and security as an adjunct treatment to obesity and overweight

La eficiencia y seguridad del tratamiento adjunto de la semaglutida para la obesidad y sobrepeso

Catharyna Macedo Carrasquel¹, Érica Harumi Kanai Suzuki¹, Rafael Vitor Silva Costa¹, Renan Bernadini Cota¹, Renata Aparecida Elias Dantas¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar os impactos fisiológicos da semaglutida em pacientes obesos ou com sobrepeso. **Métodos:** Para esta revisão, foram utilizados os bancos de dados Scielo, Scopus e PubMed, com artigos publicados entre 2020 e 2023 e selecionados por meio da ferramenta Rayyan. Ao final do estudo, foram selecionados 20 artigos dentre todos os achados inicialmente, ao utilizar critérios de inclusão como a pertinência, relevância, abrangência de abordagens teóricas e práticas. **Resultados:** O uso de semaglutida apresentou maior redução de peso corporal em comparação com outras intervenções. Além disso, exibiu manutenção do peso após tratamento e melhora em diversos aspectos relacionados à qualidade de vida. Em contrapartida, apresentou diversos problemas gastrointestinais que, inclusive, geraram algumas desistências durante o processo de tratamento. Além disso, foram identificadas algumas contraindicações e efeitos adversos importantes a serem considerados. **Considerações finais:** Considera-se que a semaglutida, apesar dos variados efeitos adversos, principalmente gastrointestinais, demonstrou uma solução eficiente para a perda de peso.

Palavras-chave: Adultos, Gastrointestinal, Obesidade, Semaglutida.

ABSTRACT

Objective: To analyze semaglutide's physiological impacts in patients with obesity or overweight. **Methods:** This review used several databases, which were: Scielo, Scopus and PubMed. Articles published between 2020 and 2023 were selected using the Rayyan tool. At the end of the study, 20 articles were selected among all the findings. The inclusion criterias used were pertinence, relevance and scope of theoretical and practical approaches. **Results:** The use of semaglutide showed more weight loss in comparison to other counterparts. Furthermore, it was capable of maintaining weight loss after treatment and enabled a better quality of life. Nonetheless, gastrointestinal problems, which caused treatment withdrawal, along with some contraindications and important adverse effects were identified. **Final considerations:** It is considered therefore, despite the various adverse effects, mainly gastrointestinal, the treatment with semaglutide still was a very efficient solution for weight loss.

Keywords: Adults, Gastrointestinal, Obesity, Semaglutide.

RESUMEN

Objetivo: Analizar los impactos fisiológicos de la semaglutida en pacientes obesos y sobrepesos. **Métodos:** Para esta revisión se utilizan las bases de datos Scielo, Scopus y PubMed, con artículos publicados entre 2020 y 2023 y seleccionados mediante la herramienta Rayyan. Al final del estudio, se seleccionaron

¹ Centro de Ensino Unificado de Brasília (UnICEUB), Brasília - DF.

inicialmente 20 artículos de entre todos los hallazgos utilizando criterios de inclusión como pertinencia, relevancia, alcance de abordajes teóricos y prácticos. **Resultados:** El uso de semaglutida mostró una mayor reducción del peso corporal en comparación con otras intervenciones, mantuvo el peso después del tratamiento y mejoró varios aspectos relacionados con la calidad de vida. Por otro lado, presentó varios problemas gastrointestinales que incluso provocaron algunos abandonos durante el proceso de tratamiento. Además, se identificaron algunas contraindicaciones importantes y efectos adversos a considerar. **Consideraciones finales:** Se considera que la semaglutida, a pesar de los diversos efectos adversos, principalmente gastrointestinales, demostró ser una solución eficiente para la pérdida de peso.

Palabras clave: Adultos, Gastrointestinal, Obesidad, Semaglutida.

INTRODUÇÃO

A obesidade e o sobrepeso são condições crônicas, multifatoriais e que os sintomas podem variar para melhor ou para pior de forma constante e que estão associadas ao aumento da mortalidade, além de diversas comorbidades de saúde, como a diabetes mellitus do tipo 2, hipertensão, dislipidemia e doenças coronarianas. Outrossim, a obesidade tornou-se uma crise global, com prevalência crescente, a qual se estima abranger 49% da população mundial até 2030, causando impactos não só biopsicossociais, como econômicos - de até 1,71 trilhões de dólares por ano para os Estados Unidos em gastos de saúde pública (GHUSN W, et al., 2022). Essas condições crônicas podem afetar tanto a saúde mental quanto a saúde física, acarretando uma redução na qualidade de vida dos pacientes que são provenientes de diversas condições sociais (KUSHNER R, et al., 2020).

As mudanças no estilo de vida (MEV) são fundamentais para o controle de peso, mas às vezes são insuficientes. Pensando nisso, farmacoterápicos estão sendo desenvolvidos para auxiliar na perda de peso e, com isso, reduzir significativamente os custos que as doenças crônicas geram na economia e na saúde da população com o intuito de melhorar a qualidade de vida dessa porção da população e redirecionar essa verba para o tratamento de diversas outras comorbidades (GHUSN W, et al., 2022).

Até o ano de 2022, só estavam aprovados cinco medicamentos que podem ser utilizados para o tratamento da diabetes: o orlistate, a Fentermina juntamente com o topiramato, a naltrexona combinada com o bupropiom, a liraglutida e a semaglutida. Apesar de todos esses medicamentos estarem aprovados, a semaglutida foi a que obteve melhores resultados na redução de massa corporal total, melhoria na qualidade do sono e redução dos níveis de estresse (GHUSN W, et al., 2022)

A semaglutida foi aprovada recentemente pela US Food and Drug Administration (FDA) e a European Medicines Agency (EMA), a qual é um agonista de GLP-1, no tratamento do sobrepeso, além do seu uso prévio no controle da diabetes tipo 2 (KUSHNER R, et al., 2020). Seus efeitos envolvem a inibição do apetite, regulação dos níveis de glicemia e controle do esvaziamento gástrico. Ainda assim, a semaglutida tem uso restrito quando utilizados sem a MEV e possuem limitações de efeitos adversos, principalmente gastrointestinais, alto custo e maiores dificuldades no processamento do sistema nervoso central. Apesar disso, a semaglutida ainda apresenta melhores resultados na redução de peso corporal em comparação aos outros três tipos de GLP-1 RAs existentes (AMARO A, et al., 2022).

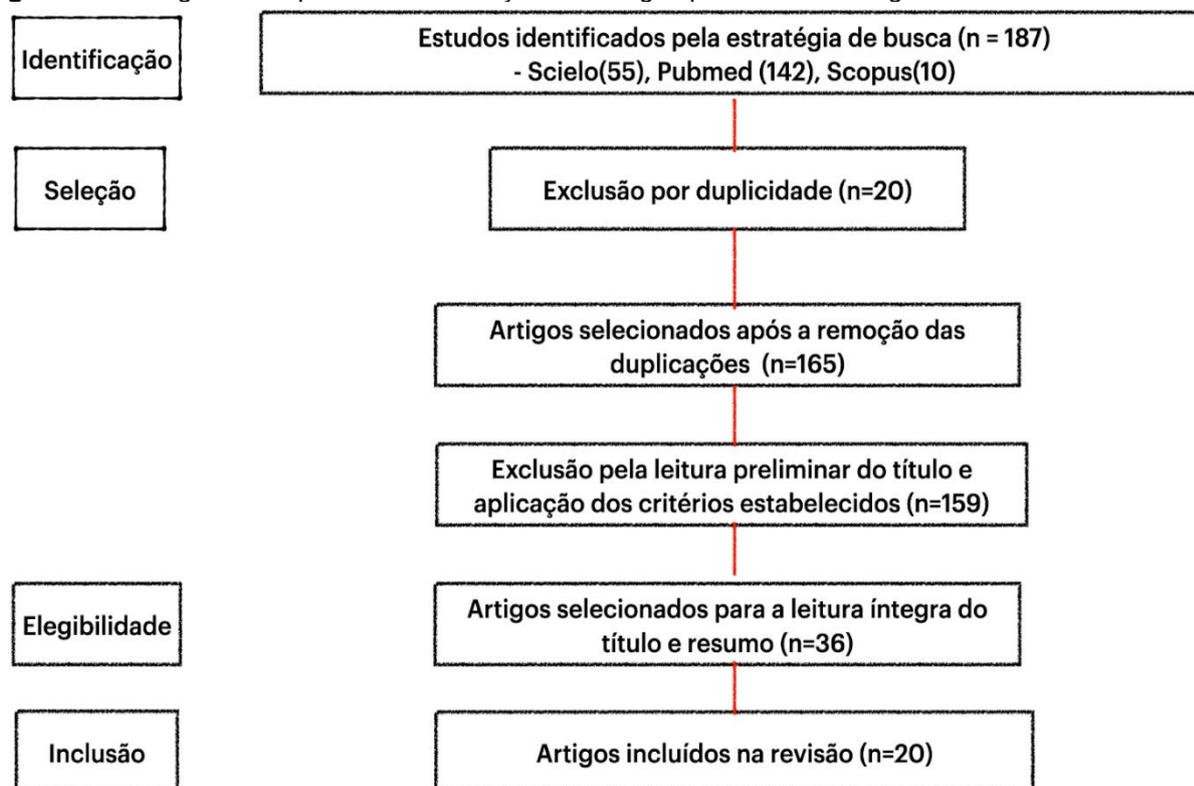
Assim sendo, este artigo visa realizar uma revisão bibliográfica de literatura acerca dos impactos positivos e negativos do uso da semagalutida. Ou seja, quais seus impactos no processo de redução de massa corporal além dos efeitos adversos que ela pode acarretar em quem a utiliza e, por fim, conhecer o custo-benefício de seu uso em relação aos outros tratamentos medicamentosos disponíveis dentre os disponíveis atualmente que foram aprovados pela FDA.

MÉTODOS

Realizou-se uma revisão de literatura integrativa com busca nas bases de dados Pubmed, MEDLINE e SCOPUS, utilizando os descritores “adults”, “obesity” e “semaglutide” e utilizou-se o operador booleano “AND”. Foram encontrados 187 artigos por meio da ferramenta Rayyan, dos quais 20 foram selecionados

para compor a revisão final. Foi utilizado como critérios de inclusão a análise subjetiva de revisões sistemáticas, integrativas e de literatura, artigos de revisão e ensaios clínicos com base na pertinência, relevância, abrangência de abordagens teóricas e práticas publicados entre os anos de 2020 e 2023. Ao final da seleção, os 20 artigos selecionados foram incluídos e lidos na íntegra pela equipe autoral.

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos para revisão integrativa.



Fonte: Carrasquel CM, et al., 2024.

RESULTADOS

Os resultados encontrados foram divididos em emagrecimento (**Quadro 1**), impactos positivos para além do emagrecimento (**Quadro 2**) e impactos negativos a partir do uso da semaglutida (**Quadro 3**). Os principais achados encontram-se nos (**Quadros 1, 2 e 3**):

Quadro 1 - Principais achados acerca de perda de peso com a intervenção de semaglutida

N	Autor/ano	Achados
1	Davies M, et al. (2021)	O uso de semaglutida 2,4 mg + mev está relacionada com redução de 5% do peso em 69% dos pacientes. Em placebo + mev, essa redução de 5% do peso corporal foi observada em apenas 28% das pessoas. O teste foi realizado em 68 semanas. Or = 4,88.
2	Rosenberg K (2021)	2,4 mg de semaglutida. -14,9% peso médio no grupo da semaglutida. -2,4% peso médio no placebo. N = 1961. 68 semanas de duração.
3	Chao AM, et al. (2022)	Perda de 15.2% de peso com semaglutida + mev. Em placebo + mev perda de peso de 2.6%. Duração de 104 semanas.

N	Autor/ano	Achados
4	Ghusn W, et al. (2022)	Doses semanais de 1,7 mg e 2,4 mg de semaglutida são eficazes na perda de peso com seu uso por 3 ou 6 meses para pessoas com sobrepeso ou obesidade. Após 3 meses, houve redução de 5,9% do peso (3,7 kg) e após 6 meses, redução de 10,9% (6,6 kg) em 175 pacientes durante o tempo de experimento de 1 ano e 2 meses.
5	Garvey WT, et al. (2022)	2,4 mg de semaglutida. -15.2% peso médio no grupo da semaglutida. -2,6% peso médio no placebo. 104 semanas. N = 304. N = 152 em ambos grupos. Or = 5.0.
6	Rubino DM, et al. (2021)	Uso de semaglutida com redução de 10,6% do peso na semana 68. Randomização na semana 68. Após, redução de 7.9% do peso com quem continuou na semaglutida, porém ganho de 6.9% da circunferência corporal no grupo placebo.
7	Kushner R, et al. (2020)	Em 4988 participantes do estudo, houve redução do peso corporal de 10 a 15% em relação ao parâmetro inicial após 52 semanas
8	Amaro A, et al. (2022)	A perda de peso média dos que usaram semaglutida 2,4 mg foi 14,9% versus 2,4% para placebo. Após o estudo, houve recuperação de peso em ambos os grupos, sendo que a perda líquida do peso foi de 5,6% com semaglutida 2,4 mg e 0,1% com placebo.
9	Knop FK, et al. (2023)	Redução de 15.1% da circunferência abdominal em comparação com 2.4% placebo
10	Wilding JPH, et al. (2021)	O grupo que usou semaglutida 2,4 mg perdeu 15,3 kg versus 2,6 kg no grupo placebo (ic 95%, -13,7 a -11,7)
11	Kyrillos J (2022)	2,4 mg e 1 mg de semaglutida. Diferença de peso entre os grupos step 1: -14,9% semaglutida vs -2,4% placebo. Step 2: -9,6% 2,4 mg semaglutida vs -7% 1 mg semaglutida vs -3,4% placebo. Step 3: -16% semaglutida vs -5,7% placebo. Step 4: -7,9% semaglutida vs +6,9% placebo. N e n dos grupos step 1: n = 1961, n sema = 1306, n placebo = 655. Step 2: n = 1210, n sema 2,4 = 404, n sema 1 = 403, n placebo = 103. Step 3: n = 611, n sema = 407, n placebo = 204. Step 4: (semana 0) n = 902, n sema = 902. (semana 20) n = 803, n sema = 535, n placebo 268. Todos tiveram 68 semanas de duração total.
12	Rubino DM, et al. (2022)	A redução média do peso entre pacientes com sobrepeso ou obesidade sem diabetes foi de 15,8% com semaglutida 2,4 mg semanal versus 6,4% com liraglutida 3,0 mg diária; a alteração com placebo foi 1,9% Circunferência da cintura reduziu 15,3 cm em quem uso semaglutida 2,4 mg semanalmente versus 6,8 cm na liraglutida 3,0 mg diária
13	Wharton S, et al. (2022)	2,4 mg de semaglutida. Diferença média de peso entre grupos: -14,8% semaglutida vs -2,4% placebo. N = 174, n semaglutida = 88, n placebo = 86. 104 semanas.
14	Hu Y, et al. (2022)	1 mg de semaglutida. Média de bmi: -1,4 para semaglutida vs +0,0762 placebo. N = 301, n sema = 150, n placebo = 151. 6 meses de duração.
15	Tan H, et al. (2022)	Nos pacientes com obesidade e sem diabetes mellitus, a semaglutida subcutânea revelou uma redução de 11.85% do peso corporal.

Fonte: Carrasquel CM, et al., 2024.

Quadro 2 - Impactos positivos, além do emagrecimento, com o uso de semaglutida

N	Autor/ano	Achados
1	Kosiborod M, et al. (2023)	O uso da semaglutida subcutânea uma vez por semana na dose de 2,4 mg na melhora de sintomas, limitações físicas e função do exercício.
2	Jensen AB, et al. (2023)	Manutenção do peso em cirurgias bariátricas. Em um grupo com 50 pacientes que ganharam 15.1% do peso após 72 semanas do procedimento, a semaglutida reduziu em 67.4% o peso ganho.
3	Wharton S, et al. (2022)	Aumento no controle da compulsão alimentar, no desejo por comidas salgadas e no desejo por comidas doces.
4	Wilding JPH, et al. (2021)	A pressão arterial sistólica e diastólica reduziu 6,16 mmHg em que usou semaglutida 2,4 mg versus 1,06 no placebo Distúrbios cardiovasculares em 8,2% versus 11,5% Hemoglobina glicada nos pré-diabéticos reduziu 84,1% versus 47,8%.
5	Garvey WT, et al. (2022)	Redução da pressão arterial sistólica (-5,7 mmHg (1,1) com semaglutida versus -1,6 mmHg (1,2) com placebo; diferença média estimada -4,2 mmHg, intervalo de confiança de 95% -7,3 a -1,0; p = 0,01). Comparado com o placebo a semaglutida também levou a melhorias na pressão arterial diastólica, hemoglobina glicada, glicose plasmática em jejum, insulina sérica em jejum, proteína c-reativa, no colesterol total, LDL, VLDL e triglicerídeos.
6	Rubino DM, et al. (2022)	O colesterol total reduziu 7,1% em quem uso semaglutida 2,4 mg semanalmente versus 0,1% na liraglutida 3,0 mg diária <ul style="list-style-type: none"> • HDL reduziu 0,3% versus aumento de 1,9% • LDL reduziu 6,5% versus aumento de 0,9% • VLDL reduziu 20,7% versus 10,9% • Ácidos graxos livres reduziu 12,6% versus 8,8% • Pressão sistólica reduziu 5,7% versus 2,9% • Pressão diastólica reduziu 5,0% versus 0,5%.
7	Verma S, et al. (2023)	PCR (proteína c reativa) reduziu mais com o uso de semaglutida 2,4mg do que com o placebo: <ul style="list-style-type: none"> • Passo 1: -44% • Passo 2: -39% • Passo 3: -48%.
8	Chao AM, et al. (2022)	Utilização da semaglutida para a manutenção do peso após o tratamento. Os pacientes que continuaram utilizando a semaglutida continuaram perdendo peso (7kg em média). Em contra partida, quem parou com a utilização do medicamento voltou a ganhar peso (6kg em média). Foi realizado um ensaio clínico randomizado

Fonte: Carrasquel CM, et al., 2024.

Quadro 3 - Impactos negativos que surgiram com a utilização de semaglutida

N	Autor/ano	Achados
1	Davies M, et al. (2021)	A hipoglicemia com o uso de semaglutida 2,4 mg foi 5,7% em comparação ao placebo (3%). Retinopatia diabética em 4,0% versus 2,7% dos placebos. Náusea em 33,7% em comparação com 9,2%. Vômito em 21,8% versus 2,7% e diarreia em 21,3% em comparação com 11,9%. Problemas gastrointestinais em 63,5% versus 34,3%.
2	Rubino DM, et al. (2022)	Problemas gastrointestinais em 41.9% com o uso de semaglutida vs 26.1% das pessoas no placebo.
3	Jensen AB, et al. (2023)	Relato de problemas gastrointestinais em 36% dos pacientes controlando o peso após cirurgias bariátricas.
4	Chao AM, et al. (2022)	(1) aumento de problemas gastrointestinais em comparação com o grupo placebo: náuseas 43.9% dos pacientes vs 16.1% do placebo, êmese (24.5% vs 6.3%), diarreia (29.7% vs 15.9%), constipação (24.2% vs 11.1%), (2) semaglutida associada a um aumento de 28% de risco de coleditiase. Na step 1, 1.2% do placebo grupo apresentou o sintoma adverso em comparação com 2.6% no grupo semaglutida. (3) deve ser evitado de ser prescrito para pacientes com idealização suicida. (4) aumento da frequência cardíaca
5	Wilding JPH, et al. (2021)	Os distúrbios gastrointestinais estavam presentes em 74,2% no grupo da semaglutida 2,4 mg versus 47,9% no placebo Distúrbios hepatobiliares em 1,3% versus 0,2% Dispepsia em 10,3% versus 3,5%
6	Wharton S, et al. (2021)	2,4 mg de semaglutida. Eventos gastrointestinais adversos (ega) semaglutida vs placebo por % do grupo: náusea (43,9% vs 16,1%), diarreia (29,7% vs 15,9%), vômito (24,5% vs 6,3%) e constipação (24,2% vs 11,1%). A maioria dos ega eram não-sérios (99,5%), de intensidade leve à moderada (98,1%), transientes e ocorriam mais frequentemente durante ou após aumento da dose de semaglutida. N = 3379. N semaglutida = 2117. N placebo = 1262. 68 semanas de duração. Concluiu-se também que a perda de peso não estava relacionada a egas no grupo experimental.
7	Rosenberg K (2021)	Desordens gastrointestinais foram os efeitos adversos mais comuns e ocorreram com maior frequência no grupo de semaglutida do que no placebo.
8	Garvey WT, et al. (2022)	Distúrbios gastrointestinais (náuseas, diarreia, vômitos e constipação) foram os eventos adversos mais comuns, ocorrendo mais frequentemente no grupo da semaglutida (125 de 152 (82,2%) versus 82 de 152 (53,9%)). A maioria dos eventos adversos gastrointestinais foram de intensidade leve a moderada e de caráter transitório. Eventos adversos graves foram relatados por 12 (7,9%) dos 152 participantes no grupo que recebeu semaglutida e por 18 (11,8%) dos 152 participantes no grupo que recebeu o placebo.
9	Rubino DM, et al. (2022)	Erução ocorre em 13,5% dos que usaram semaglutida 2,4 mg semanalmente versus 3,9% da liraglutida 3,0 mg diária.
10.	Tan H, et al. (2022)	Apesar disso, o risco de efeitos gastrointestinais adversos, descontinuidade do tratamento e sérios efeitos adversos como náusea, vômitos, constipação e diarreia estavam presentes nesse grupo em comparação ao grupo placebo.

Fonte: Carrasquel CM, et al., 2024.

DISCUSSÃO

O sobrepeso e a obesidade são duas condições relacionadas a diversas comorbidades que vêm acometendo um número cada vez maior de pessoas ao redor do mundo. Mudanças no Estilo de Vida (MEV) que englobam alterações na dieta e a introdução de atividade física na rotina da pessoa continua sendo o principal método para a redução de peso (GARVEY WT, et al., 2022). No entanto, devido a mudanças compensatórias que visam manter a homeostase da massa corporal frente à perda do peso através de hormônios reguladores do apetite, o relapso não é um evento incomum durante esse tipo de intervenção (WHARTON S, et al., 2023). À vista disso, as vantagens de um farmacoterápico que consiga inibir esses mecanismos compensatórios como um tratamento adjunto à MEV é auto evidente. Este estudo procurou

analisar os impactos na qualidade de vida de um desses farmacoterápicos no tratamento do sobrepeso e obesidade: a semaglutida, um agonista de receptores de peptídeo-1 (GLP-1) semelhante ao glucagon.

O GLP-1 ("Glucagon Like Peptide") é uma incretina secretada por células do sistema nervoso central, principalmente no tronco cerebral, e pelas células L do intestino delgado e grosso. Ele intervém em vários processos fisiológicos por meio dos receptores de GLP-1, que podem ser encontrados em diversos tecidos do organismo, como os cerebrais, cardiovasculares, gastrointestinais, renais e pulmonares. Sua liberação é desencadeada pela ingestão de alimentos e, ao se ligar com o seu respectivo receptor, elicitava uma resposta inibitória da secreção de glucagon e estimulatória da secreção de insulina e sensação de saciedade.

Essas alterações auxiliam na redução da glicemia, no maior armazenamento do excesso de glicose dentro dos músculos e tecido adiposo, e na redução do apetite, que por consequência resulta numa redução de alimentos ingeridos. Entretanto, devido à meia-vida curta do GLP-1, buscou-se desenvolver remédios miméticos do hormônio com ação mais prolongada, como a semaglutida. Portanto, sendo um análogo do GLP-1, a semaglutida induz as mesmas respostas fisiológicas que a incretina, fatos que o tornam responsável por ajudar na perda de peso desses indivíduos (AMARO A, et al., 2022). Ademais, a semaglutida já é utilizada por via subcutânea uma vez por semana para tratar algumas condições de saúde, como diabetes tipo 2 e dislipidemia (WILDING JPH, et al., 2021).

Além disso, quando comparada com a semaglutida 1,0 mg, placebo e liraglutida 3,0 mg, a semaglutida 2,4 mg, junto com a MEV, apresentou maior eficiência na perda de peso em comparação às outras intervenções também juntas de MEV. Isso ficou evidente no fato de que, ao parar de utilizar alguns desses tipos de intervenção, muitos indivíduos recuperaram parte do peso perdido, mas, os que fizeram uso da semaglutida 2,4 mg, tiveram um menor ganho de peso em comparação com o grupo placebo ao pararem seus tratamentos (AMARO A, et al., 2022). É preciso reconhecer que a obesidade é uma doença crônica que precisa de tratamento a longo prazo. Vale ressaltar que seu uso não está ausente de riscos, podendo gerar alguns eventos adversos, em indivíduos em tratamento com psicoterápicos e gerar problemas gastrointestinais (CHAO AM, et al., 2022). Esses fatores podem estimular mais pacientes que o utilizam a desistir do tratamento em comparação com outras intervenções. Contudo, caso haja um aumento gradual da dose do remédio, pode-se aliviar ou prevenir essas repercussões adversas (AMARO A, et al., 2022).

A aplicação da semaglutida subcutânea (2,4 mg) em intervalos semanais, adjunta de intervenções de estilo de vida, demonstrou-se uma forma eficaz de ajudar pacientes obesos e com sobrepeso a reduzirem a sua massa corporal. Em um dos estudos avaliando a segurança e tolerabilidade da semaglutida ao longo de 3 estudos STEP com duração de 68 semanas, foram reportadas reduções do peso médio de 14,4% (STEP 1), 7,6% (STEP 2) e 12,7% (STEP 3) em relação a linha de base estabelecida no estudo (WHARTON S, et al., 2021). Ademais, outros dois estudos avaliando os efeitos da droga comparada a um grupo placebo ao longo de um período de 104 semanas, foram observadas reduções de peso de 15,2% versus 2,6% do placebo (GARVEY WT, et al., 2022) e 14,8% versus 2,4% do placebo (WHARTON S, et al., 2023). Enquanto o tamanho da amostra do primeiro estudo foi quase o dobro da do segundo, os procedimentos para ambos foram relativamente parecidos, com pouca diferença nos resultados relacionados à redução do peso. Um estudo de fase 3 global envolvendo 1961 adultos, dos quais a maioria eram mulheres e brancos, reportou uma redução média de peso de 14,9% no grupo da semaglutida, com os participantes tendo chances muito maiores de atingir perdas de peso de 5%, 10%, ou 15% em comparação ao grupo placebo.

Ao final do estudo, 86,4% dos participantes que aderiram ao tratamento com semaglutida atingiram, pelo menos, uma redução de 5% de peso comparado ao início do estudo (ROSENBERG K, et al., 2021). Já em outro estudo, pacientes que realizaram o tratamento com a semaglutida, notaram uma redução de 11,85% do peso corporal total em relação ao grupo que utilizou o placebo. Se for realizado o tratamento com a semaglutida associado a MEV, há uma redução ainda mais significativa no peso e melhora dos sintomas associados ao sobrepeso e obesidade (TAN HC, et al., 2022). A partir do uso do questionário KCCQ-CSS, o tratamento com a semaglutida revelou uma redução de peso corporal de forma significativa em comparação com qualquer outro tipo de terapia medicamentosa e do grupo placebo como resultado principal na maioria dos participantes (KOSIBOROD MN, et al., 2023). Além disso, a pontuação dos participantes no questionário

CoEQ revelou que a semaglutida de 2,4 mg melhorou o controle de comer, menores e mais fracos desejos alimentares de ingestão de doces e salgados, reduziu a energia ad libitum. Dessa forma, em comparação com o grupo que utilizou o placebo, os participantes que utilizaram a semaglutida obtiveram uma redução de 10,4 Kg e aqueles que utilizaram placebo tiveram uma redução de apenas 0,4 Kg por meio dessas características que a utilização da semaglutida proporciona em pacientes com sobrepeso ou obesidade (FRIEDRICHSEN M, et al., 2021).

Para avaliar a efetividade da semaglutida no tratamento do sobrepeso e obesidade na estabilização do peso de pacientes mesmo após o término do tratamento com a droga foi verificado que pacientes que continuaram utilizando a semaglutida evitaram engordar novamente. Quem manteve o uso do medicamento não apenas estabilizou, como continuou perdendo peso, enquanto o grupo que parou com a medicação voltou a ganhar peso (CHAO AM, et al., 2022). A semaglutida pode ir muito além dos efeitos do emagrecimento, como também na manutenção de um peso menor. Em um estudo retrospectivo observacional realizado em que foi utilizado a semaglutida para controlar o peso em pacientes que voltaram a engordar após a realização de cirurgia bariátrica, o medicamento ajudou a reduzir mais da metade do peso que havia retornado (JENSEN AB, et al., 2023). Além disso, a semaglutida apresentou melhoras no controle da compulsão alimentar, tanto para comidas salgadas quanto doces (WHARTON S, et al., 2022).

Por meio do emagrecimento proporcionado pela semaglutida, os pacientes também perceberam melhora nas suas limitações físicas e desempenho nos exercícios. Além disso, aqueles que apresentam obesidade ou sobrepeso geralmente também estão associados a insuficiência cardíaca e hipertensão arterial, sendo que, com o uso desse fármaco, eles apresentam melhora nos sintomas cardíacos, limitações físicas e funções físicas medidas por meio do questionário KCCQ e na caminhada de 6 minutos (6MWD) (KOSIBOROD M, et al. 2023). Outrossim, para além do benefício da perda de peso corporal, a redução de peso total, demonstrou ser significativo no alívio de muitas complicações associadas à obesidade, incluindo diabetes, hipertensão, osteoartrite e doença do refluxo gastroesofágico. Os benefícios também foram demonstrados no controle da dislipidemia, doença hepática gordurosa não alcoólica, apnéia do sono e estresse (TAN HC, et al., 2022).

Em pessoas com sobrepeso e obesidade, a semaglutida 2,4 mg, em comparação com placebo, também reduziu a concentração de PCR, o que sugere um potencial anti-inflamatório e, por consequência, redução dos riscos cardiovasculares (VERMA S, et al., 2023). Isso pode estar relacionado ao fato de que os seus usuários possuem menos distúrbios cardiovasculares e uma menor pressão arterial sistólica e diastólica em comparação com placebo. (WILDING JPH, et al., 2021). Ademais, esse remédio ajuda a diminuir o colesterol total, HDL, LDL, VLDL e ácidos graxos livres em comparação com a liraglutida 3,0 mg (RUBINO DM, et al., 2022).

Por último, vale citar a efetividade de semaglutidas no tratamento do sobrepeso e obesidade frente ao seu custo. Em um estudo comparando a liraglutida, a exenatida, a dulaglutida e a semaglutida (1 mg) no quesito custo, nos Estados Unidos, a semaglutida demonstrou os melhores resultados relacionados a perda de peso relativo ao custo do medicamento. Enquanto o preço elevado desses GLP-1s os torna financeiramente inacessíveis para muitas pessoas, fazendo-os economicamente inefetivos para perda de peso, em situações clínicas, para o tratamento da obesidade, eles são uma alternativa relativamente eficaz e segura, com a semaglutida apresentando o melhor desempenho entre os 4 remédios (HU Y, et al., 2022).

Como qualquer medicamento, a semaglutida também não está livre de seus efeitos adversos. Um quadro adverso bastante citado é o de problemas gastrointestinais. Enquanto apenas 1 em cada 4 pessoas em MEV e placebo apresentaram sintomas para tal intercorrência, quase metade dos pacientes que estavam em tratamento com a MEV e a semaglutida possuíram alguma intercorrência gastrointestinal (RUBINO DM, et al., 2023). Já em outro estudo, identificando a perda de peso em pacientes que voltaram a engordar após cirurgias bariátricas, foi-se relatado problemas gastrointestinais em 36% dos pacientes que utilizaram a semaglutida para o retorno do peso pré-operatório (JENSEN AB, et al., 2023). Dentre os problemas gastrointestinais relatados pelo grupo que utilizou a semaglutida, em comparação com o placebo, observou-se um aumento de quase 4 vezes na presença de êmese, 3 vezes na de náuseas, 2 vezes na de diarreia e na de constipação (CHAO AM, et al., 2022), dispepsia (WILDING JPH, et al., 2021) e erupção (RUBINO DM, et al., 2022). Além

disso, o uso da semaglutida está associado a um aumento no risco de desenvolver colelitíase, com a presença 2 vezes maior em participantes utilizando semaglutida em contrapartida com o grupo placebo (CHAO AM, et al., 2022).

Outro fator de risco que deve ser considerado com o uso da semaglutida é a atenção especial para pacientes com insuficiência cardíaca e outras condições cardíacas relacionadas. Isso porque observou-se um aumento na frequência cardíaca duas vezes maior, em média, em pacientes que utilizaram a semaglutida em seu tratamento (CHAO AM, et al., 2022). Ademais, quando esse fármaco é utilizado, em comparação com grupo placebo, ele aumenta as chances de hipoglicemia e, em pacientes diabéticos, da retinopatia diabética (DAVIES M, et al., 2021).

Apesar dos diversos benefícios proporcionados pelo uso de semaglutida, há uma maior probabilidade de ocorrência de alguns efeitos gastrointestinais adversos, descontinuidade do tratamento e sérios efeitos adversos como náusea, vômitos, constipação e diarreia nesse grupo, em comparação ao grupo Placebo. Além disso, há maior probabilidade de ocorrer sérios eventos gastrointestinais e hepatobiliares adversos, tais como: pancreatite e colecistite (TAN HC, et al., 2022).

No entanto, deve-se ressaltar que a maioria dos efeitos gastrointestinais adversos foram de leves ou média intensidade, sendo a maioria desses de curta duração e sendo resolvidos sem a descontinuação do tratamento. Corroborando esse fato, em um estudo avaliando a tolerância e a segurança da semaglutida ao longo de estudos STEP 1 ao 4, participantes que usavam semaglutida 2,4 mg reportaram um índice maior de eventos gastrointestinais adversos comparado ao grupo de semaglutida 1 mg e placebo. No entanto, deve-se ressaltar que a maioria dos efeitos gastrointestinais adversos foram de leves ou média intensidade, com a maioria desses tendo curta duração e sendo resolvidos sem a descontinuação do tratamento (KYRILLOS J, 2022). Esse padrão de EGAs de baixa-média intensidade e curta duração foi observado em vários estudos, sugerindo que, apesar de ser um fator de riscos para EGAs, a semaglutida apresenta uma tolerabilidade e segurança aceitável.

Ao utilizar a absorção de paracetamol para medição da velocidade de esvaziamento gástrico, tornou-se notório a redução do tempo de esvaziamento, o que reduz a capacidade e velocidade do esvaziamento gástrico intestinal e produz esses efeitos adversos indesejados; e que, na maioria das vezes, acarreta a desistência dos participantes na colaboração do estudo (TAN HC, et al., 2022). Esses resultados são demonstrados a partir do estudo que englobou 175 pacientes que utilizaram a semaglutida para a redução de peso; 85 deles experimentaram efeitos adversos do produto. O mais comum desses efeitos foi a ocorrência de náuseas e vômitos em 64 deles, diarreia em 15 e fadiga em 11.

Dessa forma, 5 dos pacientes tiveram que parar a terapia devido a intolerância aos efeitos adversos e 15 tiveram a sua dosagem reduzida em decorrência da exacerbação dos efeitos adversos. Deve ser notado, por fim, que a prescrição do uso de semaglutidas deve ser evitada para pacientes com idealização suicida. O motivo é o efeito da demora do esvaziamento gástrico, que pode retardar a absorção de medicamentos orais e, portanto, resultar em crises para pacientes depressivos e com outros transtornos de humor (CHAO AM, et al., 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da revisão integrativa de literatura realizada neste estudo, conclui-se que o uso de semaglutida aliada a MEV representa uma alternativa de tratamento segura e efetiva para a obesidade, indo além do seu uso como um medicamento regulador da glicose sanguínea para portadores de diabetes tipo 2. Os efeitos da droga induzem a inibição do apetite, o aumento da insulina sanguínea, a redução do glucagon sanguíneo e a lentificação do esvaziamento gástrico intestinal, que por fim resultam na redução de peso do usuário através de mecanismos hormonais neurológicos. Em comparação a um placebo ou a outros agonistas do receptor do GLP-1, a semaglutida apresentou melhores resultados associados à perda de peso e parâmetros cardiometabólicos. Ela também aparenta ser custo-efetiva, trazendo resultados próximos ou superiores aos daqueles advindos de outras drogas reguladoras da obesidade e sobrepeso que usam doses maiores. Além

disso, seu uso para a manutenção de peso pós cirurgias bariátricas é uma estratégia importante para garantir o sucesso do procedimento em um período prolongado. Entretanto, a semaglutida possui certos riscos e efeitos colaterais que devem ser considerados. Os estudos deixaram evidente que a medicação está diretamente relacionada com um aumento de eventos gastrointestinais adversos durante seu período de ingestão, mesmo que esses costumem ser de curta duração e baixa-média severidade, sendo os mais comuns o vômito associado à náusea, a diarreia e a constipação. Vários estudos também associaram o uso da semaglutida a um fator de risco significativo para o desenvolvimento de colelitíase nos pacientes com sobrepeso e obesidade. Ademais, apesar da semaglutida estar associada com efeitos cronotrópicos positivos, em última análise, ela aparenta melhorar as condições de pacientes cardiopatas devido aos seus efeitos reguladores da glicose sanguínea, demonstrando um fator de proteção em indivíduos de alto risco. No entanto, deve-se mencionar que o uso das semaglutidas é contraindicado para pacientes medicados com drogas controladoras de transtornos de humor devido ao atraso que o medicamento pode causar na absorção desses fármacos, tais como em pacientes hipersensíveis à GLP-1s e grávidas, apesar de que mais evidências sejam necessárias para justificar essas duas últimas contraindicações. Em suma, a semaglutida, em conjunto com a MEV, serve como um tratamento efetivo e tolerável para a manutenção da obesidade. Isso, uma vez que considerando seus efeitos de redução de peso, garante sua manutenção em médio e longo prazo e tende a ser mais efetiva do que em comparação a outros tipos de tratamentos medicamentosos. Dessa forma, torna-se uma opção efetiva e benéfica no quesito da perda de peso corporal no tratamento de pacientes com obesidade e sobrepeso, apesar dos efeitos gastrointestinais que podem ser apresentados durante a utilização dessa terapia.

REFERÊNCIAS

1. AMARO SW. Efficacy and safety of semaglutide for weight management: evidence from the STEP program. *Postgraduate medicine*, 2022; 134(0): 5-17.
2. CHAO AM, et al. Clinical Insight on Semaglutide for Chronic Weight Management in Adults: Patient Selection and Special Considerations. *Drug design, development and therapy*, 2022; 16: 4449-4461.
3. DAVIES M, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*, 2021; 397(10278): 971-984.
4. FRIENDRICHSEN M, et al. The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity. *Diabetes Obes Metab*, 2021; 23(3): 754-762.
5. GARVEY WT, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nature medicine*, 2022; 28(10): 2038-2091.
6. GHUSN W, et al. Weight Loss Outcomes Associated With Semaglutide Treatment for Patients With Overweight or Obesity. *JAMA Netw Open*, 2022; 5(9): 2231982.
7. HU Y, et al. Cost-effectiveness analysis of 4 GLP-1RAs in the treatment of obesity in a US setting. *Annals of translational medicine*, 2022; 10(3): 152.
8. JENSEN AB, et al. Efficacy of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Liraglutide and Semaglutide for the Treatment of Weight Regain After Bariatric surgery: a Retrospective Observational Study. *Obesity Surgery*, 2023; 33: 1017-1025.
9. KNOP FK, et al. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (Londo, England)*, 2023; 402(10403): 705-719.
10. KOSIBOROD MN, et al. Design and Baseline Characteristics of STEP-HFpEF Program Evaluating Semaglutide in Patients With Obesity HFpEF Phenotype. *JACC*, 2023; 11(81): 1000-1010.
11. KUSHNER RF, et al. Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 2020; 28(6): 1050-1061.
12. KYRILLOS J. Semaglutide 2.4-mg injection as a novel approach for chronic weight management. *The American journal of managed care*, 2022; 28(15): S297-S306.

13. ROSENBERG K. Diabetes Drug AIDS Weight Reduction in Adults. *The American journal of nursing*, 2021; 121(5): 71.
14. RUBINO DM, 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*, 2021; 325(14): 1414-1425.
15. RUBINO DM, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2022; 327(2): 138-150.
16. TAN H, et al. Efficacy and Safety of Semaglutide for Weight Loss in Obesity Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J ASEAN Fed Endocr Soc*, 2022; 37(2): 65-72.
17. VERMA S, et al. Effects of once-weekly semaglutide 2.4 mg on C-reactive protein in adults with overweight or obesity (STEP 1, 2, and 3): Exploratory analyses of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *eClinicalMedicine*, 2023; 55: 101737.
18. WHARTON S, 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 & metabolism*, 2022; 24(1): 94-105.
19. WHARTON S, et al. Two-year effect of semaglutide 2.4 mg on control of eating in adults with overweight/obesity: STEP 5. *Obesity (Silver Spring, Md.)*. 2023; 31(3): 703-715.
20. WILDING JPH, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *The New England journal of medicine*, 2021; 384(11): 989-1002.