

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA**  
**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA**

**Eficácia e Segurança de Semaglutida Subcutânea no tratamento da obesidade e  
sobrepeso: uma revisão narrativa**

Bruna Chaves de Oliveira

Porto Alegre, 2022

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE FARMÁCIA**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA**

**Eficácia e Segurança de Semaglutida Subcutânea no tratamento da obesidade e  
sobrepeso: uma revisão narrativa**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado pela aluna Bruna Chaves de Oliveira ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito à obtenção do título de grau de Farmacêutico.

Orientadora: Profa. Dra. Tânia Alves Amador

Porto Alegre, 2022

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus.

Agradeço a minha mãe Teresinha, que me incentivou a realizar meus sonhos, que me deu apoio na escolha da minha futura profissão de farmacêutica, sempre me dando energia positiva, amor e carinho contribuindo para que eu nunca desistisse.

Ao meu pai Izabelino, por sempre acreditar no meu potencial e nas minhas decisões, obrigada por todo carinho e orgulho que você tem por mim.

Minhas irmãs Cristiane, Joseane, Daiana e Letícia, que sempre foram amáveis e compreensivas, e com seus incentivos de alguma forma contribuíram para que eu concluísse a graduação.

Agradeço a toda minha família, em especial meus sobrinhos amados que foram uma das minhas motivações para cursar o ensino superior, motivando-os à educação.

E aos amigos que viraram minha família, formando uma rede de apoio de amor, carinho e solidariedade.

Aos meus colegas de graduação minha imensa gratidão, em especial a minha amiga Loise, que temos uma ligação desde o primeiro semestre de faculdade, anos de Iniciação Científica juntas, muitas alegrias, conquistas, lutas estudantis, angústias, medo das provas e muita cumplicidade compartilhadas juntas, amiga obrigada por sua amizade.

Obrigada aos colegas Luís, Michelle, Ana Paula, Gisele, Evelylyny, Rafaela, Francine e Jessika, que ao longo da graduação contribuíram de alguma forma na minha conclusão do curso e fizeram tornar os dias na faculdade mais leves.

Agradeço a todos os professores que me acompanharam ao longo da graduação, principalmente a minha orientadora Tânia por ser uma pessoa e professora incrível, tornando a conclusão do meu curso mais leve e prazerosa com seus ensinamentos.

## APRESENTAÇÃO

Esse Trabalho de Conclusão de Curso foi redigido sob a forma de artigo ao qual foi elaborado segundo as normas da revista *Brazilian Journal of Health Review*, apresentadas em anexo.

**Eficácia e Segurança de Semaglutida Subcutânea no tratamento da obesidade e  
sobrepeso: uma revisão narrativa**

**Efficacy and Safety of Subcutaneous Semaglutide in the treatment of obesity and  
overweight: a narrative review**

Bruna Chaves de Oliveira<sup>1</sup>, Tânia Alves Amador<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Graduanda em Farmácia, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

<sup>2</sup> Departamento de Produção e Controle de Qualidade, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

<sup>3</sup> Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

## RESUMO

A prevalência da obesidade tem aumentado expressivamente nos últimos anos no Brasil e no mundo. A redução do peso se faz necessário para o diminuir os riscos de diversas outras comorbidades, tais como hipertensão, diabetes mellitus tipo 2 e hiperlipidemia. A semaglutida é um agonista do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1 humano (GLP-1), ela atua reduzindo a ingestão de energia, aumentando a saciedade, reduzindo a fome e o apetite por meio de ações do sistema nervoso periférico e central, aprovada no Brasil para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2, estudos recentes têm demonstrado que a semaglutida é eficaz na redução do peso em indivíduos obesos sem diabetes. Este artigo apresenta uma revisão narrativa sobre a eficácia e a segurança da semaglutida subcutânea na redução do peso em indivíduos com sobrepeso e obesidade. Os artigos foram encontrados nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde, Pubmed e Google Scholar. A maioria dos artigos foram financiados pelo laboratório farmacêutico Nordisk, produtor do medicamento. Os ensaios clínicos apontam para a eficácia de semaglutida na perda de peso quando combinada com exercício físico e dieta alimentar. Os principais efeitos adversos observados são relacionados ao trato gastrointestinal. A análise da qualidade dos ECR é necessária.

Palavras-chaves: Obesidade; sobrepeso; semaglutida; emagrecimento.

## ABSTRACT

The prevalence of obesity has increased significantly in recent years in Brazil and worldwide. Weight reduction is necessary to reduce the risk of several other comorbidities, such as hypertension, type 2 diabetes mellitus, and hyperlipidemia. Semaglutide is a human glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist that acts to reduce energy intake, increase satiety, reducing hunger and appetite through peripheral and central nervous system actions, approved in Brazil for the treatment of type 2 diabetes mellitus, recent studies have shown that semaglutide is effective in reducing of weight in obese individuals without diabetes. This article presents a narrative review of the efficacy and safety of subcutaneous semaglutide in weight reduction in overweight and obese individuals. The articles were found in the Virtual Health Library, Pubmed, and Google Scholar databases. Most of the articles were funded by Nordisk pharmaceutical company, the producer of the drug. Clinical trials point to the effectiveness of semaglutide in weight loss when combined with exercise and diet. The main adverse effects observed are related to the gastrointestinal tract. Analysis of the quality of RCTs is necessary.

Keywords: Obesity; overweight; semaglutide; weight loss.

## 1. INTRODUÇÃO

Sobrepeso e obesidade é uma condição metabólica causada pelo acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) o excesso de peso é caracterizado pelo índice de massa corporal (IMC). Adultos com IMC acima de 25 geralmente são classificados com sobrepeso e para a obesidade é considerado um valor de IMC igual ou superior a 30 (WHO, 2022b).

A obesidade é uma doença crônica ou não transmissível que tem atingido elevados números, aproximadamente 2,8 milhões de mortes por doenças não transmissíveis, incluindo doenças cardiovasculares, diabetes, câncer, distúrbios neurológicos, doenças respiratórias crônicas e distúrbios digestivos estão associadas pela obesidade no ano de 2021 (WHO, 2022a). No Brasil os números de indivíduos com obesidade tiveram um aumento de 72% referente aos anos de 2006 a 2019 (ABESO, 2019). Referente ao ano de 2021, a pesquisa realizada pela Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) mostra que 22,4% da população brasileira em idade adulta está obesa. Bem como, no mesmo período, a população adulta com excesso de peso foi de 57,2% (BRASIL, 2021).

O tratamento da obesidade inclui mudanças no estilo de vida, como restrição alimentar, prática de atividades físicas e terapias comportamentais. No entanto, quando indivíduos obesos demonstram dificuldades para alcançar as metas para reduzir o peso, o tratamento farmacológico passa a ser uma intervenção clínica relevante (TCHANG, 2021; LE BLANC, 2018). Os fármacos antiobesidade quando acompanhados das mudanças de estilo de vida podem promover uma perda entre 5 e 10% do peso inicial, culminando em melhoras nos parâmetros cardiovasculares e metabólicos, como risco cardiovascular, diminuição da pressão arterial, do colesterol e da glicemia (BRASIL,2022; EWAN, 2021).

Atualmente, no Brasil, sibutramina, liraglutida, topiramato e associação de bupropiona com naltrexona, são os fármacos aprovados para o tratamento da obesidade. Embora esses fármacos estejam disponíveis no Brasil, é comum que medicamentos de outras classes farmacêuticas sejam prescritos de forma *off label* para o tratamento da obesidade. O termo *off label* significa que o medicamento não possui indicação do tratamento formal em bula, além disso, não possui registro aprovado pela Agência

Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para esta indicação. Deste modo, a semaglutida (Ozempic®) um agonista do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1 humano (GLP-1), aprovada no Brasil desde 2018 desenvolvida para o tratamento da diabetes mellitus, vem sendo utilizada na redução do peso na forma *off-label*.

Um levantamento de vendas desenvolvido pela Close-Up Internacional, demonstrou um avanço de vendas dos análogos de GLP-1 nas farmácias do Brasil, a alta na utilização destes fármacos pela população brasileira tem influência da utilização destes mesmos no emagrecimento. O fácil acesso desses fármacos nas drogarias e o grande volume de informações na mídia contribui para o seu uso indiscriminado.

Diante disto, este trabalho tem o objetivo apresentar as evidências científicas para o uso de semaglutida subcutânea em indivíduos com sobrepeso ou obesos e revisar dados de segurança.

## 2. METODOLOGIA

O estudo seguiu o modelo de revisão narrativa, cuja busca e análise crítica da literatura não utiliza critérios explícitos e sistemáticos, como uma revisão de escopo ou sistemática. A pesquisa buscou responder à pergunta sobre a existência de estudos que busquem determinar evidências de que semaglutida é eficaz e segura para a perda de peso em pacientes sem diabetes com sobrepeso ou obesidade.

A revisão da literatura ocorreu nos meses de junho a julho de 2022 e foram utilizadas as bases de dados *PubMed*, *Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)* e *Google Scholar*, utilizando as seguintes palavras-chave e na seguinte combinação: *semaglutide and subcutaneous and weight loss*.

Como critérios de inclusão foram considerados artigos completos, realizados em humanos, publicados no período entre 2017 a 2022, nos idiomas português, inglês ou espanhol. Os critérios de exclusão foram, artigos duplicados, estudos realizados em pacientes com Diabetes Mellitus e revisões.

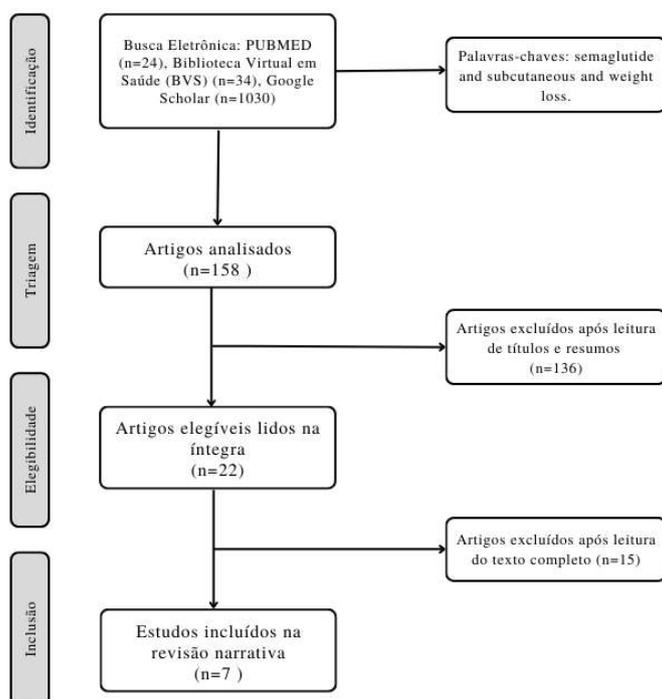
Inicialmente os títulos foram lidos e selecionados os estudos que se adequavam aos critérios de inclusão. Selecionados os artigos foi realizada a leitura dos resumos e seguiram no estudo aqueles que atendessem criteriosamente os parâmetros de inclusão.

No *Google Scholar*, por conta da sua inespecificidade, foram limitados a leitura dos cem primeiros artigos mais relevantes.

Foi criado um banco de dados no Excel para coletar os dados dos artigos. Foram coletadas as seguintes informações: autores; país do estudo; ano de publicação; título do artigo; desenho do estudo; número de participantes; objetivos; resultados de eficácia e de segurança.

### 3. RESULTADOS

A partir dos critérios adotados foram encontrados 24 artigos no *PUBMED*, 34 na *BVS* e 1030 no *Google Scholar*, sendo que neste último foram lidos apenas os cem primeiros títulos, a partir da classificação dos mais relevantes. Ao final do processo, oito artigos satisfizeram os critérios de seleção e foram incluídos neste trabalho de revisão. No Fluxograma a seguir mostra os resultados das etapas do processo de seleção dos estudos.



**Fluxograma:** Processo de seleção dos artigos incluídos na revisão narrativa. 2022

Do total dos sete artigos selecionados, seis eram ensaios clínicos randomizados e um estudo observacional. Quatro artigos foram publicados em 2021 e os países estavam distribuídos em países da América do Norte e Sul, Ásia, Europa e Oriente Médio (estudos multicêntricos). A somatória do número de participantes de todos os estudos foi de 6593 indivíduos, nos artigos incluídos nesta revisão. A descrição completa está apresentada no Quadro 1.

A maioria dos estudos mostrou perda de peso significativamente maior com semaglutida que o grupo controle de placebo. Os principais efeitos adversos relatados foram relacionados ao trato gastrointestinal como náusea, vômito, diarreia, constipação. O Quadro 2 apresenta os dados sobre eficácia e segurança, encontrados em cada estudo com semaglutida selecionado.

**Quadro 1:** Descrição dos estudos selecionados para revisão narrativa sobre eficácia e segurança de semaglutida para perda de peso em não diabéticos.

<b>Autores</b>	<b>País do estudo</b>	<b>Ano</b>	<b>Título</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Nº de participantes</b>
Wharton S, Calanna S, Davies M, Dicker D, Goldman B, Lingvay I, Mosenzon O, Rubino DM, Thomsen M, Wadden TA, Pedersen SD.	Países da Europa América do Norte América do Sul Oriente Médio África do Sul Ásia	2022	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 <sup>1</sup>	Ensaio clínico randomizado	~2650
Wadden TA, Bailey TS, Billings KL, Davies M, Frias PJ, Koroleva A, Lingvay I, O'Neil PM, Rubino DM, Skovgaard D, Wallenstein SOR, Garvey WT	EUA	2021	Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults with Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial <sup>1</sup>	Ensaio clínico randomizado	611
Rubino DM, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, Lingvay I, Mosenzon O, Rosenstock J, Rubio MA, Rudofsky G, Tadayon S, Wadden TA, Dicker D.	Países da Ásia Europa América do Norte África do Sul	2021	Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults with Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial <sup>1</sup>	Ensaio clínico randomizado	902
Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, McGowan BM, Rosenstock J, Tran MTD, Wadden TA,	Ásia Europa América do Norte América do Sul	2021	Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity <sup>1</sup>	Ensaio clínico randomizado	1961

Wharton S, Yokote K, Zeuthen N, Kushner RF					
Tofé S, Argüelles I, Serra G, Izco M, Urgelés JR	Espanha	2021	Effectiveness, Safety and Therapeutic Adherence of Weekly Subcutaneous Semaglutide for Weight Management in Real Practice: An Observational Study	Estudo observacional	367
Friedrichsen M, Breitschaft A, Tadayon S, Wizert A, Skovgaard D	Alemanha	2020	The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity <sup>1</sup>	Estudo clínico randomizado	72
Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, Flint A, Gibbons C, Kvist T, Hjerpsted JB.	Europa	2017	Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity <sup>1</sup>	Estudo clínico randomizado	30

<sup>1</sup>Ensaios financiados pelo Laboratório Farmacêutico Nordisk.

**Quadro 2:** Resultados de eficácia e segurança de semaglutida nos estudos selecionados para a revisão narrativa.

Autores (ano)	Objetivos	Resultados de eficácia	Resultados de segurança
Sean Wharton et al. (2022)	Avaliar Efeitos Adversos Gastrointestinais (EAGI) com semaglutida 2,4 mg uma vez na semana em adultos com sobrepeso ou obesidade e informar a sua contribuição para a perda de peso.	<p>A análise demonstrou que os participantes com ou sem qualquer um dos EAGI (náusea, diarreia e vômito) como possível influenciador da perda de peso apresentaram resultados semelhantes quando a mudança de peso foi analisada.</p> <p>A perda de peso com semaglutida 2,4 mg foi devida a efeitos não relacionados aos EAGI.</p> <p>No geral, menos de 1 % de perda de peso induzida por semaglutida vs. placebo foi mediada por EAGI, se analisados com base na ocorrência de qualquer EAGI.</p>	<p>Os EAGI mais comuns nos participantes tratados com semaglutida 2,4 mg foram náusea, diarreia, vômito e constipação. A maior proporção desses EA foi relatada nos participantes tratados com semaglutida 2,4 mg (72,9%) em comparação com o placebo (47,1%). Os EAGI culminaram na redução da dose ou interrupção temporária do tratamento em 12,5% dos participantes tratados com semaglutida 2,4 mg vs. 1,7% dos participantes tratados com placebo.</p> <p>A descontinuação permanente do tratamento decorrente aos EAGI ocorreu em maior proporção nos participantes do braço semaglutida 2,4 mg (4,3%) do que no braço de placebo (0,7%), visto que a maioria das descontinuações ocorrem durante o período de aumento de dose em ambos os braços.</p> <p>EAGI durante o período de randomização foi relatado em 41,9% dos participantes que receberam tratamento contínuo com 2,4 mg de semaglutida, em comparação com 26,1% dos participantes tratados com placebo.</p>
Thomas A Wadden et al. (2021)	Comparar os efeitos da semaglutida subcutânea 2,4 mg uma vez na semana, versus placebo para controle de peso como adjuvante à terapia comportamental intensiva com dieta inicial de baixa caloria.	<p>A estimativa de mudança do peso corporal na semana 68 do estudo, em relação à linha de base foi de -16,0% para semaglutida vs. -5,7% para placebo.</p> <p>Os participantes tratados com semaglutida foram significativamente mais propensos a perder pelo menos 5% do peso corporal basal na semana 68 em comparação aos participantes</p>	<p>Relatos de EA foram semelhantes entre os grupos semaglutida e placebo (95,8% e 96,1%, respectivamente).</p> <p>Distúrbios gastrointestinais foram mais frequentes com semaglutida (82,8%) vs. placebo (63,2%). Os EA graves foram relatados em 9,1% e 2,9% dos participantes nos grupos semaglutida e placebo, respectivamente.</p> <p>Mais participantes descontinuaram o tratamento devido a EA no grupo semaglutida (5,9%) em comparação com placebo (2,9%), principalmente por causa de EAGI.</p> <p>Distúrbios relacionados à vesícula biliar (principalmente colelitíase)</p>

		<p>tratados com placebo. Uma proporção maior de participantes no grupo semaglutida vs. placebo alcançou perdas de peso de pelo menos 10% ou 15%.</p>	<p>foram relatados em 20 participantes (4,9%) tratados com semaglutida e em 3 (1,5%) que receberam placebo. Neoplasias malignas foram relatadas em 3 participantes tratados com semaglutida e 1 participante tratado com placebo. Não houve casos de pancreatite aguda, carcinoma medular de tireoide ou câncer de pâncreas em nenhum dos grupos. E nenhuma morte foi relatada durante o estudo.</p>
Rubino DM et al. (2021)	<p>Comparar o tratamento continuado de semaglutida subcutânea 2,4 mg, uma vez na semana, vs. mudar para placebo para manutenção do peso corporal (ambos com intervenção no estilo de vida) em adultos com sobrepeso ou obesidade após um período de 20 semanas.</p>	<p>A continuação da semaglutida na alteração do peso corporal médio da semana 20 à semana 68 foi de -7,9% vs. +6,9% com a mudança para placebo. Circunferência da cintura, pressão arterial sistólica e pontuação de funcionamento físico (SF-36) também melhorou com a continuação da semaglutida subcutânea vs. placebo.</p>	<p>EAGI foram relatados em 49,1% dos participantes que continuaram semaglutida subcutânea vs. 26,1% com placebo. Não houve diferença significativa na descontinuação do tratamento devido a EA com a continuação da semaglutida (2,4%) e placebo (2,2%).</p>

Wilding JPH et al. (2021)	Avaliar a eficácia e a segurança da semaglutida em comparação com o placebo como adjuvante da intervenção no estilo de vida para reduzir o peso corporal e atender a outros desfechos relacionados em adultos com sobrepeso ou obesidade e sem diabetes.	Mudança no peso corporal médio na semana 68 foi de -14,9% no grupo semaglutida em comparação com -2,4% com placebo. Mais participantes no grupo semaglutida do que no grupo placebo alcançaram reduções de peso de 5% ou mais, 10% ou mais e 15% ou mais na semana 68. A mudança no peso corporal desde o início até a semana 68 foi de -15,3 kg no grupo semaglutida em comparação com -2,6 kg no grupo placebo. Os participantes que receberam semaglutida tiveram uma melhora maior em relação aos fatores de risco cardiometabólicos e um aumento maior no funcionamento físico relatado pelos participantes desde a linha de base do que aqueles que receberam placebo.	Os EA mais comuns com semaglutida foram náuseas e diarreia, eles eram tipicamente transitórios e de gravidade leve a moderada e diminuíram com o tempo. Mais participantes no grupo semaglutida do que no grupo placebo descontinuaram o tratamento devido a EAGI.
Tofé S et al. (2021)	Avaliar em uma prática real a eficácia, segurança e adesão à semaglutida subcutânea semanal para redução de peso, juntamente com modificações na dieta e estilo de vida em pacientes obesos/com excesso de peso atendidos em uma Unidade de Obesidade.	Os pacientes tiveram uma perda de peso média de 7,97±3,42 kg. Ao final do período de observação do estudo 88,07% e 30,27% dos pacientes alcançaram uma perda de peso $\geq 5\%$ e $\geq 10\%$ , respectivamente, em comparação com o peso corporal inicial. Até 61,19% e 33,46% dos pacientes mantiveram a dose de 0,5 e 1,0 mg, respectivamente.	Náusea e dor abdominal foram relatadas por 12,53% dos pacientes, sem EA grave. Um total de 66 pacientes (17,98%) queixou-se de sintomas gastrointestinais na consulta inicial de acompanhamento, e esse percentual reduziu significativamente nas consultas de acompanhamento subsequentes.

<p>Friedrichsen M et al. (2021)</p>	<p>Investigar os efeitos da semaglutida 2,4 mg subcutânea uma vez na semana no esvaziamento gástrico, apetite e ingestão de energia em adultos com obesidade.</p>	<p>A área sob a curva de concentração-tempo (AUC) para paracetamol de 0 a 5 horas após uma refeição padronizada foi 8% maior no grupo semaglutida 2,4 mg vs. placebo na semana 20. A ingestão de energia <i>ad libitum</i> foi 35% menor com semaglutida vs. placebo. A semaglutida reduziu a fome e o consumo alimentar prospectivo, e aumentou a plenitude e saciedade quando comparado com placebo.</p>	<p>O número de participantes que relataram EAs foi amplamente semelhante no grupo semaglutida subcutânea 2,4 mg (80,6%) e no grupo placebo (91,7%). Todos os EAs foram de gravidade leve ou moderada, com exceção de um único EA grave no grupo placebo, que levou à retirada do estudo. Um EA grave foi relatado no grupo semaglutida. A diminuição do apetite e distúrbios gastrintestinais foram os EA relatados com mais frequência no grupo semaglutida em comparação com o grupo placebo.</p>
---	---	--	---

<p>Blundell J et al. (2017)</p>	<p>Investigar o papel da semaglutida em comparação com placebo na perda de peso corporal em indivíduos com obesidade, avaliando o efeito da semaglutida na ingestão de energia <i>ad libitum</i>.</p>	<p>A ingestão de energia <i>ad libitum</i> no almoço foi aproximadamente 35% menor com semaglutida vs. placebo. Além disso, a ingestão de alimentos <i>ad libitum</i> e a duração da refeição foram significativamente menores com semaglutida vs. placebo. Menor consumo de energia e alimentos <i>ad libitum</i> também foi observado nas refeições noturnas subsequentes e nos lanches noturnos. Resultando em uma redução de 24% na ingestão total de energia em todas as refeições <i>ad libitum</i> ao longo do dia. Após 12 semanas de tratamento com semaglutida, foi observada uma alteração da linha de base no peso corporal médio de -5,0 kg, versus +1,0 kg com placebo.</p>	<p>Os EA foram relatados com mais frequência com semaglutida vs. placebo. Todos os EAs foram de gravidade leve ou moderada, nenhum EA grave foi relatado. Os EAs mais comuns foram eventos gastrintestinais. Dois EAs levaram à retirada do estudo durante o tratamento com semaglutida. Não foram relatados eventos hiperglicêmicos sintomáticos graves ou confirmados com glicose no sangue. A pressão arterial sistólica e diastólica observada permaneceu estável durante todo o estudo para os indivíduos que receberam qualquer um dos tratamentos.</p>
---------------------------------	---	---	---

EA= eventos adversos; EAGI= eventos adversos gastrintestinais; vs.= versus

#### 4. DISCUSSÃO

A presente revisão se refere a ensaios clínicos randomizados e um estudo observacional realizado na Espanha, que investigaram a eficácia ou efetividade, além da segurança de semaglutida para tratar a obesidade em pacientes sem diabetes, visto que o fármaco obteve primeiramente registro para o tratamento de Diabetes Mellitus. Esta revisão incluiu em sua maioria estudos do *Program Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity* (STEP), que são ensaios clínicos, incluindo fase III, randomizados, duplo-cego, controlados por placebo e realizados pelo laboratório Nordisk para solicitação de autorização para comercialização de semaglutida 2,4 mg, uma vez por semana, administrada por via subcutânea para tratar a obesidade. Os estudos são multicêntricos e encontram-se publicados seis ensaios do programa (STEP 1 a 4, 6 e 8), no entanto, o estudo STEP 5, que avaliou os efeitos do tratamento da semaglutida por um período de dois anos foi concluído, mas ainda não foi publicado.

O estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado realizado por Wilding e colaboradores (2021) avaliou a eficácia e segurança da semaglutida em comparação com placebo. Participaram do estudo 1.961 adultos com obesidade, sem diabetes. Os participantes foram randomizados para o tratamento com semaglutida subcutânea 2,4 mg uma vez por semana ou placebo, além de intervenção no estilo de vida durante 68 semanas. Os autores apontaram que o grupo semaglutida obteve uma perda percentual de 14,9% no peso médio corporal, enquanto o grupo placebo a perda percentual foi de 2,4%. O tratamento com semaglutida apresentou reduções de peso maiores ou iguais a 5% em 86,4% dos participantes, bem como, reduções de peso maiores ou iguais a 10% em aproximadamente 70% dos participantes e perda de peso maiores ou iguais a 15% em aproximadamente 50% dos participantes. O tratamento com semaglutida também resultou em reduções nos fatores de riscos cardiometabólicos, redução na circunferência da cintura, pressão arterial, níveis de hemoglobina glicada, proteína C reativa e níveis lipídicos.

Rubino et al. (2021) concluíram no seu estudo que o tratamento com semaglutida em comparação com a mudança para placebo resultou na redução de peso em adultos com sobrepeso ou obesidade. Nesse estudo os voluntários receberam inicialmente semaglutida subcutânea uma vez por semana, na dose 0,25 mg, sendo aumentada a cada 4 semanas até atingir a dose de manutenção de 2,4 mg uma vez por semana na semana

16, permanecendo até a semana 20 (período de *run-in*). Após esse período, os voluntários foram randomizados para continuar o tratamento ou mudar para placebo por um período de 48 semanas. O tratamento com semaglutida após a randomização mostrou que o peso médio da semana 20 para a semana 68 foi de -7,9% com a continuação da semaglutida versus +6,9% nos participantes que receberam placebo. Nesse mesmo período constatou-se a diminuição da circunferência da cintura e do IMC nos voluntários com a continuação da semaglutida e o aumento com o placebo. Segundo os pesquisadores, os efeitos do tratamento com semaglutida se mantiveram após a randomização, assim, a perda de peso alcançada durante o período de *run-in* perdurou, mas também atingiu um platô na semana 60 a semana 68, resultando em uma redução estimada de 17,4% em todo o estudo. Em contrapartida, os voluntários que receberam placebo na semana 20 recuperaram gradualmente o peso. A continuação da semaglutida neste estudo foi acompanhada por melhora sustentada na circunferência da cintura, perfis lipídicos e metabolismo da glicose, todos fatores de risco cardiometabólicos.

Outro grupo de pesquisadores avaliaram os efeitos da semaglutida 2,4 mg em relação à alteração do peso corporal quando associada a terapia comportamental intensiva combinada a uma dieta hipocalórica em indivíduos com sobrepeso e obesidade. Tratou-se de um estudo multicêntrico, randomizado e controlado por placebo, de 68 semanas, iniciado com semaglutida na dose de 0,25 mg, a dosagem de semaglutida foi aumentada a cada 4 semanas até que a dose alvo de 2,4 mg/semana fosse atingida na semana 16. A alteração do peso médio em relação a linha de base na semana 68 foi de -16,0% com semaglutida versus -5,7% com placebo, ambos combinados com terapia comportamental, dieta hipocalórica e aumento da atividade física. Os indivíduos tratados com semaglutida foram significativamente mais propensos a perder pelo menos 5% do peso corporal basal na semana 68 versus placebo, com 86,6% dos participantes no grupo semaglutida versus 47,6% no grupo placebo atingindo esse limite. O estudo também apresentou que as maiores proporções de indivíduos que alcançaram perdas de peso de pelo menos 10%, 15% ou 20% foi no tratamento com semaglutida (WADDEN et al., 2021).

O tratamento com semaglutida não só reduz o peso corporal em indivíduos obesos, mas também é associada a redução de ingestão de energia em refeições *ad libitum*, perda de apetite, menos desejo de comer e baixa preferência por alimentos

gordurosos (BLUNDELL et al., 2017).

Segundo Friedrichsen et al. (2021) o tratamento com semaglutida 2,4 mg uma vez por semana em pacientes adultos com obesidade, reduziu a fome, melhorou o controle da alimentação, diminuiu a ingestão de energia *ad libitum* e foi associada a reduções clinicamente significativas no peso corporal versus placebo na semana 20. Porém na intervenção não foi encontrada evidência de esvaziamento gástrico retardado medido indiretamente através da absorção de paracetamol.

Como descrito anteriormente, os eventos adversos encontrados ao longo desta revisão foram na sua maioria associados ao tratamento com semaglutida, efeitos adversos do trato gastrointestinal, como náuseas, constipação, diarreia e vômito. Na sua maioria eram eventos adversos de gravidade leve a moderada, ocorrendo durante ou logo após o aumento da dose de semaglutida, de forma transitória. A maioria dos participantes se recuperava sem interrupção do tratamento (WHARTON et al., 2022 ).

Wharton e colaboradores (2022) relataram no seu estudo que os Efeitos Adversos Gastrointestinais (EAs GI) ocorrem com maior frequência no grupo tratado com semaglutida 2,4 mg em comparação com o placebo. EAs GI levaram à redução da dose ou interrupção temporária do tratamento em 12,5% dos participantes no braço de 2,4 mg de semaglutida versus 1,7% dos participantes tratados com placebo. A descontinuação permanente do tratamento em decorrência a EAs GI ocorreu em maior proporção nos participantes tratados com semaglutida 2,4 mg (4,3%) do que nos participantes que receberam placebo (0,7%), as descontinuações ocorram durante o período de aumento de dose em ambos os braços. Embora as taxas de náusea, diarreia e vômito durante todo o tratamento com semaglutida tenham permanecido elevadas em comparação com placebo, normalmente os participantes se recuperam em poucos dias após cada evento.

Na literatura revisada também é descrito distúrbios relacionados à vesícula biliar , principalmente colelitíase, comumente relatados no grupo tratado com semaglutida. Segundo Wilding et al. (2021) esse evento ocorreu em 2,6% e 1,2% dos participantes do grupo semaglutida e grupo placebo, respectivamente. No mesmo estudo foram relatados três casos de pancreatite aguda leve no grupo tratado com semaglutida, todos os participantes se recuperaram durante o período do estudo (WILDING et al., 2021).

O estudo de Tofé et. al. (2021) avaliou retrospectivamente, na prática a

efetividade, segurança e adesão à semaglutida semanal subcutânea para redução de peso, adicionalmente a modificações da dieta e estilo de vida em pacientes obesos ou com sobrepeso atendido em uma unidade de obesidade particular na cidade de Maiorca, na Espanha. Vários pacientes haviam sido tratados anteriormente ou no momento do seguimento com medicamentos aprovados para controle de peso, como liraglutida por exemplo, ou ainda usado outros medicamentos com indicação *off label* (por exemplo, dulaglutida, inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) e topiramato).

Foram incluídos no estudo 367 indivíduos. Na última consulta na unidade de tratamento, os pacientes obtiveram perda de peso média de  $7,97 \pm 3,42$  kg ( $9,13 \pm 3$ , 86% do peso corporal basal). Sendo que 88,07% e 30,27% alcançaram uma perda de peso  $\geq 5\%$  e  $\geq 10\%$ , respectivamente, em comparação ao peso corporal basal. Até 61,19% e 33,46% dos pacientes mantiveram a dose de 0,5 e 1,0 mg, respectivamente. Note-se que doses inferiores aos dos ensaios clínicos. A adesão a semaglutida subcutânea, até a última consulta, foi de 86,18% dos pacientes. Os efeitos adversos foram considerados leves, como náusea e dor abdominal (em 12,53% dos pacientes). Os pacientes em terapia anterior com análogo de GLP-1 perderam 1,43 kg a menos do que pacientes virgens de tratamento ( $p < 0,001$ ). Os autores consideraram que semaglutida subcutânea 0,5 a 1,0 mg, semanal resultou em uma perda de peso significativa e segura (TOFÉ et al., 2021).

Os autores descreveram limitações importantes do estudo como: a ausência de um grupo controle, não permitindo atribuir a perda de peso alcançada apenas ao efeito da semaglutida subcutânea; um número de pacientes foi perdido no acompanhamento para evolução de peso, portanto, um viés de seleção que superestima o efeito do tratamento não pode ser excluído, limitação típica de um estudo observacional; vários pacientes foram incluídos neste estudo com uso, no momento, de outros medicamentos com potencial para perda de peso, tanto medicamentos orais quanto análogos de GLP-1, portanto, um potencial efeito de confusão desses tratamentos não pode ser completamente excluído. Contudo, realizaram uma análise de subgrupo onde os medicamentos anti-obesidade orais não tiveram impacto significativo na redução de peso e, inversamente, o uso prévio de análogos do GLP-1 foi associado a uma perda de peso significativamente menor, assumindo que parte do potencial de redução de peso associada à terapia com agonista de GLP-1 já havia sido alcançada nesses pacientes

(TOFÉ et. al., 2021).

Os resultados dos estudos apontam que semaglutida tem potencial para uma indicação de registro para uso no tratamento da obesidade e sobrepeso, em pacientes sem diabetes. Logo, a semaglutida subcutânea na dose 2,4 mg semanal intitulada pelo nome comercial Wegovy, está atualmente sob análise da ANVISA para ter sua autorização para o emagrecimento no Brasil. As agências reguladoras Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos e European Medicines Agency (EMA) da União Europeia tem seu registro aprovado.

Esses resultados explicam o fato de semaglutida ter tido um aumento significativo nas vendas no Brasil, que pode estar associado ao aumento de prescrições como tratamento *off label* ou sendo utilizado sem prescrição médica. Uma pesquisa da Close-Up Internacial (Empresa de produtos e serviços para a indústria farmacêutica que se dedica ao desenvolvimento e comercialização de auditorias, relatórios dos mercados de prescrição e vendas de medicamentos, soluções de tecnologia e serviços de consultoria) referente a vendas de medicamentos análogos ao GLP-1 do mercado varejista, mostra que o volume de vendas da semaglutida mais que dobrou no mês de junho de 2022 em relação ao mesmo mês do ano anterior, como também, o valor de faturamento do laboratório teve um crescimento de aproximadamente 50% em 2022 em comparação a 2021 (DOMINGUES, 2022).

Diversas reportagens surgiram na mídia sobre o uso para o tratamento de obesidade e sobrepeso, como a reportagem intitulada Semaglutida: antidiabético ajuda a emagrecer junto com dieta e exercícios (ALMEIDA, 2021), que é apenas um exemplo das muitas que tem sido divulgada. Não se descarta o uso de matérias jornalística sendo utilizadas para realização de propaganda, prática utilizada por laboratórios farmacêuticos e agências de publicidade, e conhecida há tempos no cenário brasileiro de comercialização de medicamentos (NASCIMENTO, 2007)..

Os altos índices de venda do produto, o fato de semaglutida estar registrada no Brasil para o tratamento de diabetes e o alto custo do tratamento, deve sinalizar para o uso como *off label*, mas mais importante ainda para o uso sem orientação médica. Deste modo, seria interessante que o laboratório fabricante e a agência reguladora se preocupassem com um possível uso indiscriminado do medicamento, como também, a

monitorização da farmacovigilância do medicamento pós comercialização. A presente revisão não se propôs a avaliar a qualidade dos ensaios, o resultado aponta de fato para a possibilidade de auxiliar na perda de peso, contudo sempre associada a mudanças no estilo de vida e nutricional. Portanto, é de fato relevante observar cuidadosamente os resultados.

## 5. CONCLUSÃO

Em síntese, a presente revisão narrativa demonstrou que a terapia farmacológica com a semaglutida subcutânea apresenta resultados sugestivos de eficácia e segurança quando usada para a perda e manutenção de peso em indivíduos com sobrepeso ou obesos. Contudo, a eficácia do tratamento está relacionada com mudanças no estilo de vida, ou seja, concomitante a terapias comportamentais, como dieta e exercício físico.

Os efeitos adversos mais comuns, do trato gastrointestinal, parecem ser suportáveis e desaparecem com o tempo, entretanto ainda é necessário um monitoramento dos efeitos, pois a longo prazo não se tem dados de outros efeitos e o uso deve ser monitorado.

## 6. REFERÊNCIAS

- ABESO. Mapa da Obesidade. São Paulo, 2019. Disponível em: <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>. Acesso em: 4 de setembro de 2022.
- ALABDULJABBAR, K.; AL-NAJIM, W.; LE ROUX, C. W. The Impact Once-Weekly Semaglutide 2.4 mg Will Have on Clinical Practice: A Focus on the STEP Trials. *Nutrientes*, v. 14, n. 11, p. 2217, 2022.
- ALMEIDA, C. Semaglutida: antidiabético, ajuda a emagrecer junto com dieta e exercícios. Disponível em: <https://www.uol.com.br/vivabem/noticias/redacao/2021/08/31/semaglutida-antidiabetico-ajuda-a-emagrecer-junto-com-dieta-e-exercicios.htm?cmpid=copiaecola>. Acesso: 20/09/2022.
- BLUNDELL, John et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes, Obesidade e Metabolismo*, v. 19, n. 9, p. 1242-1251, 2017. 14
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Promoção da Saúde e da Alimentação Adequada e Saudável. Brasília, Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <https://aps.saude.gov.br/ape/promocaosaude>. Acesso em: 7 de setembro de 2022. 7
- BRASIL. Vigitel Brasil 2021: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2021. Brasília, Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/vigitel/vigitel-brasil-2021-estimativas-sobre-frequencia-e-distribuicao-sociodemografica-de-fatores-de-risco-e-protecao-para-doencas-cronicas/view>. Acesso em: 6 de setembro de 2022.
- DOMINGUES, F. L. T. Referência para pesquisa universitária. Mensagem recebida por <[brunachavesdeoliveira12@gmail.com](mailto:brunachavesdeoliveira12@gmail.com)> em 10 de agosto de 2022.
- EWAN, J. M.; KAN, H.; CHIU, K.; POON, J. L.; SHINDE, S.; AHMAD, N. N. Antiobesity Medication Use Among Overweight and Obese Adults in the United States: 2015-2018. *Endocrine Practice*, v. 27, n. 11, p. 1139-1148, 2021.
- FRIEDRICHSEN, M.; BREITSCHAFT, A.; TADAYON, S.; WIZERT, A.; SKOVGAARD, D. O efeito da semaglutida 2,4 mg uma vez por semana na ingestão de energia, apetite, controle da alimentação e esvaziamento gástrico em adultos com obesidade. *Diabetes, Obesidade e Metabolismo*, v. 23, n. 3, p. 754-762, 2021.

GARVEY, W. Timothy et al. Efeito de dois anos de semaglutida 2,4 mg vs placebo em adultos com sobrepeso ou obesidade (ETAPA 5). In: 39ª Reunião Anual da The Obesity Society (TOS) realizada na ObesityWeek®, reunião virtual . 2021.

LE BLANC, E. L.; PATNODE, C. D.; WEBBER, E. M.; REDMOND N.; RUSHKIN M.; O'CONNOR E. A. Behavioral and Pharmacotherapy Weight Loss Interventions to Prevent Obesity-Related Morbidity and Mortality in Adults: An Updated Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 Sep. (Evidence Synthesis, No. 168.) Chapter 1, Introduction. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532382/>

NASCIMENTO, Álvaro. Propaganda de medicamentos: como conciliar uso racional e a permanente necessidade de expandir mercado?. Trabalho, Educação e Saúde [online]. 2007, v. 5, n. 2 [Acessado 23 Setembro 2022], pp. 189-250. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1981-77462007000200002>>. Epub 19 Out 2012. ISSN 1981-7746. <https://doi.org/10.1590/S1981-77462007000200002>.

NEWSOME, Philip N. et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*, v. 384, n. 12, p. 1113-1124, 2021.

PHILLIPS, A.; CLEMENTS, J. N. Clinical review of subcutaneous semaglutide for obesity. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, v. 47, n. 2, p. 193, 2022.

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, pág. 1414-1425, 2021.

SINGH, G.; KRAUTHAMER, M.; BJALME-EVANS, M. Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management. *Journal of Investigative Medicine*, v. 70, n. 1, p. 5-13, 2022.

TCHANG, B. G.; ARAS, M.; KUMAR, R. B.; ARONNE, L. J. Pharmacologic Treatment of Overweight and Obesity in Adults. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279038/>

TOFÉ, Santiago; ARGÜELLES, I.; SERRA, G.; IZCO, M.; URGELÉS, J.R. Eficácia, Segurança e Adesão Terapêutica da Semaglutida Subcutânea Semanal para Controle de Peso na Prática Real: Um Estudo Observacional. *Arquivos de Diabetes e Obesidade*, v. 3, n. 2, p. 305-313, 2021.

WADDEN, Thomas A. et al. Efeito da semaglutida subcutânea versus placebo como adjuvante da terapia comportamental intensiva no peso corporal em adultos com sobrepeso ou obesidade: o ensaio clínico randomizado STEP 3. *Jama*, v. 325, n. 14, p. 1403-1413, 2021.

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.

WILDING, John PH et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *New England Journal of Medicine*, v. 384, n. 11, p. 989-1002, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. A different scale: Global action to address obesity. Disponível em:  
<https://www.who.int/news-room/events/detail/2022/05/24/default-calendar/a-different-scale-global-action-to-address-obesity>. Acesso em: 4 de setembro de 2022a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity. Disponível em:  
[https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1). Acesso em: 4 de setembro de 2022b.

## **ANEXOS**

---

## ANEXO 1

### Diretrizes do autor

---

A BJHR aceita apenas artigos originais, não publicados em outros periódicos. Aceitamos artigos apresentados em eventos, desde que essas informações sejam disponibilizadas pelos autores.

As normas para formatação e preparação de originais são:

- Máximo de 20 páginas;
- Máximo de 8 autores;
- Fonte Times New Roman tamanho 12, espaçamento entre linhas 1,5;
- Figuras e Tabelas devem aparecer junto ao texto, editáveis, em fonte 10, tanto para o conteúdo quanto para o título (que deve vir logo acima dos elementos gráficos) e fonte (que deve vir logo abaixo do elemento gráfico).
- Título em português e inglês, no início do arquivo, com fonte 14;
- Resumo, acompanhado de palavras-chave, com espaçamento simples, logo abaixo do título;
- O arquivo submetido não deve conter a identificação dos autores.

-----

Ao receber os originais, o editor faz uma avaliação prévia da adequação do conteúdo e verificação de plágio e envia, no prazo de uma semana após o recebimento, para análise de pelo menos dois revisores externos, que podem: aceitar o artigo, aceitar com modificações, requerer modificações e solicita uma nova versão para correção ou recusa do artigo.

Esta revista adota como política editorial as diretrizes de boas práticas de publicação científica da Associação Nacional de Pesquisa e Pós-Graduação em Administração (ANPAD), disponíveis em: [http://www.anpad.org.br/diversos/boas\\_praticas.pdf](http://www.anpad.org.br/diversos/boas_praticas.pdf).

Taxa de publicação:

- Esta revista não cobra taxa de submissão;
- Este trabalho cobra a publicação de artigos, no valor de R\$ 490,00 por artigo a ser publicado.

#### **Declaração de privacidade**

- O conteúdo dos artigos é de responsabilidade exclusiva dos autores.
- É permitida a reprodução total ou parcial do conteúdo dos trabalhos, desde que citada a fonte.
- Artigos com plágio serão rejeitados, e o autor do plágio perderá o direito de publicar nesta revista.
- Os nomes e endereços informados nesta revista serão utilizados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação e não estão disponíveis para outros fins ou para terceiros.
- Assim que você enviar os artigos, os autores cedem os direitos autorais de seus artigos à BJHR.
- Caso se arrependa da submissão, o autor tem o direito de solicitar à BJHR que não publique seu artigo.
- No entanto, essa solicitação deve ocorrer em até dois meses antes da divulgação do número em que o trabalho será publicado.
- A BJHR usa a licença *Creative Commons CC BY*. Informações sobre esta licença podem ser encontradas em: <https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/br/>