



CURSO DE MEDICINA

JULIANA SANTOS PAIXÃO

**EFICÁCIA DA SEMAGLUTIDA NA REDUÇÃO DE PESO EM PACIENTES COM
OBESIDADE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

SALVADOR – BA

2024

JULIANA SANTOS PAIXÃO

**EFICÁCIA DA SEMAGLUTIDA NA REDUÇÃO DE PESO EM PACIENTES COM
OBESIDADE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 4º ano de Medicina.

Orientadora: Minna Ferrari Schleu Carvalho

SALVADOR – BA

2024

RESUMO

A obesidade é um problema de saúde pública com impacto global. Mais de um bilhão de pessoas no mundo são obesas e esse número tende a aumentar caso não existam mudanças no cenário atual. A obesidade é fator de risco para grande parte das doenças não transmissíveis a exemplo das doenças cardiovasculares, câncer, diabetes, doenças respiratórias crônicas que são responsáveis pela morte de milhões de pessoas anualmente. A semaglutida, análogo do GLP-1, inicialmente utilizada para o tratamento da Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2), demonstrou potencial para ser utilizada no tratamento da obesidade devido aos seus efeitos no organismo relacionados a indução de saciedade e retardo do esvaziamento gástrico, além da sua ação insulínica que contribuiriam para perda de peso. Com intuito de analisar a eficácia da semaglutida na redução de peso, uma busca por ensaios clínicos randomizados, que abordassem seu uso semanal via subcutânea, foi realizada nas bases de dados Pubmed, LILACS e Embase para compor esta revisão sistemática. Os resultados obtidos nos 6 artigos incluídos na revisão demonstraram uma perda de peso significativa no tratamento com semaglutida, com reduções de 5% a 15% ou mais, melhoria nos fatores de risco cardiometabólicos e controle glicêmico. Os distúrbios gastrointestinais foram os eventos adversos mais frequentemente relatados. Esta revisão conclui que a semaglutida mostrou-se eficaz na redução de peso em pacientes com obesidade, bem como melhora dos índices glicêmicos.

Palavras-chave: Obesidade. Semaglutida. Análogos do GLP-1. Eficácia.

ABSTRACT

Obesity is a public health problem with global impact. More than a billion people in the world are obese and this number is likely to increase if there are no changes in the current scenario. Obesity is a risk factor for most non-communicable diseases, for example, cardiovascular diseases, cancer, diabetes, chronic respiratory diseases that are responsible for the deaths of millions of people annually. Semaglutide, GLP-1 analogue, initially used for the treatment of Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) has shown potential to be used in the treatment of obesity due to its effects on the body related to the induction of satiety and delay in gastric emptying, in addition of its insulinotropic action that would contribute to weight loss. In order to analyze the effectiveness of semaglutide in weight reduction, a search for scientific clinical trials which addressed its weekly subcutaneous use was carried out in the Pubmed, LILACS and Embase databases to compose this systematic review. The results obtained in the 6 articles included in the review revealed significantly weight loss in treatment with semaglutide, with reductions of 5% to 15% or more, improvement in cardiometabolic risk factors and glycemic control. Gastrointestinal disorders were the most frequently reported adverse events. This review concludes that semaglutide was effective in reducing weight in patients with obesity, as well as improving glycemic indexes.

Keywords: Obesity. Semaglutide. GLP-1 analogues. Efficiency.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	5
2 OBJETIVOS	7
2.1 Geral	7
2.2 Específicos	7
3 REVISÃO DE LITERATURA	8
4 MÉTODOS	10
4.1 Desenho do estudo	10
4.2 Critérios de Elegibilidade	10
4.2.1 Inclusão	10
4.2.2 Exclusão	10
4.3 Fontes de Dados	10
4.4 Estratégias de busca	10
4.5 Processo Seletivo	10
4.6 Coleta de dados	11
4.7 Variáveis	11
4.8 Avaliação da qualidade dos estudos	11
4.9 Síntese de Dados	11
5 RESULTADOS	12
6 DISCUSSÃO	18
7 CONCLUSÃO	20
REFERÊNCIAS	21

1 INTRODUÇÃO

A Obesidade tornou-se um problema de saúde pública com impacto global. Mais de um bilhão de pessoas no mundo são obesas, sendo 650 milhões de adultos¹. Estima-se que, caso não existam mudanças no cenário atual, mais de 4 bilhões de pessoas (51% da população mundial) estarão com sobrepeso ou obesidade até 2035². É uma doença que afeta vários sistemas no corpo humano e contribui para o desenvolvimento de outras comorbidades como o Diabetes Mellitus tipo 2(DM2)¹.

Pessoas com obesidade estão mais propensas a desenvolver tal comorbidade, devido mecanismo de resistência insulínica³. Dessa maneira, uma redução do peso contribui não somente para evitar progressão da doença em pessoas pré-diabéticas como também para controle dos índices glicêmicos em pacientes já diabéticos³⁻⁵. De forma geral, uma redução de 5 a 10% do peso já promove melhora clinicamente significativa nos fatores de risco metabólicos associados à doença^{3,6}.

Embora a mudança do estilo de vida, com exercício e dieta, sejam fundamentais para a perda de peso, manter isso a longo prazo é bastante desafiador, além de envolver questões muito particulares de cada indivíduo, como a presença de outras comorbidades e fatores genéticos^{3,4}. Ademais, fatores comportamentais e socioculturais são sabidamente ligados à doença e influenciam a maneira que as pessoas enxergam e lidam com seu tratamento^{7,8}.

Historicamente, pessoas com obesidade têm sido vistas pela sociedade como descuidadas, indisciplinadas e, portanto, responsáveis por seu excesso de peso já que estariam falhando em manter bons hábitos⁸⁻¹⁰. O corpo magro, por sua vez, seria fruto da disciplina e de boas escolhas^{9,11}. Porém, essa ideia não aborda a obesidade em toda sua complexidade e traz um peso emocional muito grande para quem enfrenta a doença e tem que lidar com os padrões de beleza socialmente estabelecidos, o que contribui para busca de alternativas para emagrecimento.

Para o tratamento do sobrepeso e obesidade, os análogos do GLP-1, em especial a semaglutida, têm-se mostrado bastante eficazes. Inicialmente utilizados para tratamento da diabetes, mostrando redução significativa nos valores de hemoglobina glicada (HbA1c), foram implementados também para diminuição de peso em pacientes com e sem diabetes⁴.

Desse modo, propomos o estudo com o intuito de trazer uma atualização a respeito do que existe de evidência acerca do tema apresentado. A semaglutida sugere uma revolução no tratamento da obesidade, o que merece devida atenção devido a importância do assunto e consciência dos riscos de complicações relacionados à doença. É algo com potencial para mudar a realidade de muitas pessoas e promover melhora da qualidade de vida.

2 OBJETIVOS

2.1 Analisar, a partir da literatura científica, a eficácia da semaglutida na redução de peso em diferentes grupos de pessoas com obesidade.

2.2 Avaliar melhora nos índices glicêmicos em pacientes com obesidade.

3 REVISÃO DE LITERATURA

A Obesidade pode ser definida como um acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal. O Índice de Massa Corporal (IMC) corresponde a relação entre peso (kg) dividido por altura elevada ao quadrado (m^2) e costuma ser utilizado para classificação de sobrepeso e obesidade em adultos. Sendo sobrepeso: $IMC \geq 25kg/m^2$ e Obesidade: $IMC \geq 30kg/m^2$ ¹².

Estima-se que o número de pessoas obesas em 2035 chegue a 1,5 bilhão de adultos (acima de 20 anos de idade) em todo o mundo. Dentre os sexos, prevê-se um número maior de mulheres, sendo 842 milhões, correspondendo a 27% e 690 milhões de homens, correspondendo a 23%².

A Organização Mundial de Saúde (OMS) declara que todo ano, as doenças não transmissíveis (como doenças cardiovasculares, câncer, diabetes e doenças respiratórias crônicas) tiram a vida de 17 milhões de pessoas abaixo dos 70 anos de idade – uma a cada 2 segundos. A obesidade é fator de risco para grande parte dessas doenças, logo tem uma parcela de contribuição importante para esse cenário. Mortes prematuras que em sua maioria são evitáveis¹³. O que justifica os esforços da OMS em monitorar essas tendências globais e desenvolver orientações para prevenção e tratamento do sobrepeso e obesidade¹.

Fatores genéticos, ambientais, psicológicos, comportamentais e sono estão ligados à doença ¹⁴. Dessa maneira, é necessária uma abordagem nessas diversas dimensões para compreender cada caso e proporcionar melhor tratamento. O controle do peso é o objetivo primordial no tratamento da obesidade. São necessárias mudanças no estilo de vida, principalmente no que tange a alimentação e prática de atividade física^{14,15}.

Entretanto, em muitos casos, apenas a mudança no estilo de vida não é suficiente para se atingir a meta de redução e manutenção do peso a longo prazo. Logo, a terapia farmacológica entra como aliada nessa missão. Em 2021, a FDA (Food and Drug Administration), agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, aprovou o uso da semaglutida 2.4mg, via subcutânea, uma vez por semana (Wegovy®; Novo Nordisk) como um complemento a uma dieta hipocalórica e atividade física¹⁴.

No Brasil, a semaglutida (Wegovy) foi aprovada pela Anvisa em 02/01/2023, também como adjuvante a uma dieta hipocalórica e prática regular de exercícios em adultos

com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou ≥ 27 a $< 30 \text{ kg/m}^2$ na presença de pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso como pré-diabetes, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão, dislipidemia, apneia obstrutiva do sono e doença cardiovascular¹⁶.

A semaglutida, agonista do receptor de GLP-1 tem homologia de 94% com GLP-1 humano e atua não somente no controle de peso, mas também no metabolismo da glicose e outras comorbidades relacionadas ao peso¹⁶. Os análogos de GLP-1 surgiram após descoberta da substância exendina-4 presente na saliva do lagarto (*Heloderma suspectum*) conhecido como monstro de Gila. Foi identificado que ela se assemelhava muito ao GLP-1 liberado no trato gastrointestinal com ação insulínica¹⁷.

Inicialmente utilizados para controle glicêmico em pacientes diabéticos tipo 2 na forma comercial de Ozempic®, os análogos de GLP-1 mostraram-se também eficientes na indução da sensação de saciedade e redução da sensação de fome, o que despertou interesse para realização de estudos que comprovassem a sua eficácia para tratamento da obesidade.¹⁶

Tendo em vista essa atuação da semaglutida no organismo, estimulando a liberação de insulina pelas células beta do pâncreas e suprimindo liberação de glucagon pelas células alfa¹⁸, benefícios já aproveitados para melhor controle glicêmico no tratamento da diabetes na dose de 1,0 mg, questionou-se qual formulação deveria ser mais adequada para tratar obesidade.

Visando proporcionar uma terapia mais eficaz e segura, discutiu-se qual seria sua melhor via de administração, uma vez que existe também formulação oral (Rybelsus), e quanto a periodicidade caso subcutânea, se seria mais acertado aplicações diárias ou semanais. Além disso, a dose a ser aplicada era fator essencial a ser analisado no desenvolvimento de trabalhos.

Nesse sentido, justifica-se a importância de um estudo com ensaios clínicos randomizados a fim de analisar de fato a eficácia da semaglutida na redução de peso em sua apresentação subcutânea 2,4mg com aplicação semanal e avaliar seu impacto no controle glicêmico em diferentes grupos, incluindo pacientes diabéticos e com pré-diabetes.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho de estudo

Trata-se de uma Revisão Sistemática da literatura que tomou como referência o Protocolo Prisma ¹⁹.

4.2 Critérios de Elegibilidade

4.2.1 Inclusão

Uma verificação primária levou em consideração títulos e resumos de artigos que envolviam obesidade e semaglutida utilizando a ferramenta Rayyan QCRI. Uma segunda verificação analisou os artigos por completo e foram utilizados como critérios de inclusão artigos, provenientes de ensaios clínicos randomizados realizados com semaglutida 2,4mg via subcutânea em comparação com placebo, publicados nos últimos 10 anos, com adultos (>18 anos), IMC (≥ 30). Foram incluídos artigos que obtiveram pelo menos 60% do total de itens avaliados através da ferramenta da Joanna Briggs Institute (JBI).

4.2.2 Exclusão

Foram excluídos artigos em outros idiomas que não o inglês e que não se enquadravam nos critérios de classificação de obesidade da Organização Mundial de Saúde (OMS).

4.3 Fontes de Dados

Foram pesquisados estudos na base de dados Pubmed, LILACS e Embase.

4.4 Estratégias de busca

A busca foi guiada pela seguinte questão de pesquisa: Qual a eficácia da semaglutida para perda de peso em pacientes obesos? Sendo utilizada a estratégia PICO em que P(População) = pacientes com obesidade; I(Intervenção) = uso da semaglutida; C(Controle)= placebo; O(Outcome) = redução de peso.

Os seguintes termos foram utilizados de maneira combinada: “semaglutide” “obesity” obtidos no Medical Subject Headings (MeSH) e nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) com operador lógico booleano “AND”.

4.5 Processo Seletivo

Dois revisores independentes realizaram o processo de seleção. Primeiro, os artigos encontrados nas bases de dados a partir das estratégias de busca foram exportados e salvos. A seguir, foram adicionados no aplicativo Rayyan e passaram por uma verificação primária dos títulos e resumos. Uma segunda verificação analisou os artigos por completo a fim de identificar os que atendiam aos critérios de inclusão pré-estabelecidos. Os artigos foram incluídos de acordo com a decisão dos revisores.

4.6 Coleta de dados

Os estudos acessados por dois revisores de forma independente que atenderam aos critérios de inclusão, foram verificados para extração de dados baseada no *PRISMA Statement*¹⁹. Foram analisados pacientes com obesidade, diabetes mellitus e outras comorbidades.

4.7 Variáveis

As variáveis utilizadas foram idade(>18anos), IMC (≥ 30), circunferência da cintura.

4.8 Avaliação da qualidade dos estudos

Foi utilizada a ferramenta Joanna Briggs Institute (JBI)²⁰ para avaliar a qualidade dos ensaios clínicos. O checklist possui 13 itens a serem analisados.

4.9 Síntese dos dados

Os dados foram sintetizados por meio de tabelas e de fluxograma com base no modelo PRISMA 2020²¹ descrevendo informações obtidas nas diferentes fases de construção da revisão.

5 RESULTADOS

Na pesquisa dos bancos de dados, foram encontrados 466 estudos pela estratégia de busca. Foram removidos 147 arquivos duplicados. Após verificação primária de títulos e resumos, foram mantidos 10 para leitura completa. Destes, 8 foram encontrados disponíveis para leitura; 6 atenderam aos critérios de seleção. Após passar por análise do JBI checklist para avaliação da qualidade dos estudos, os 6 artigos foram incluídos na revisão (Figura 1).

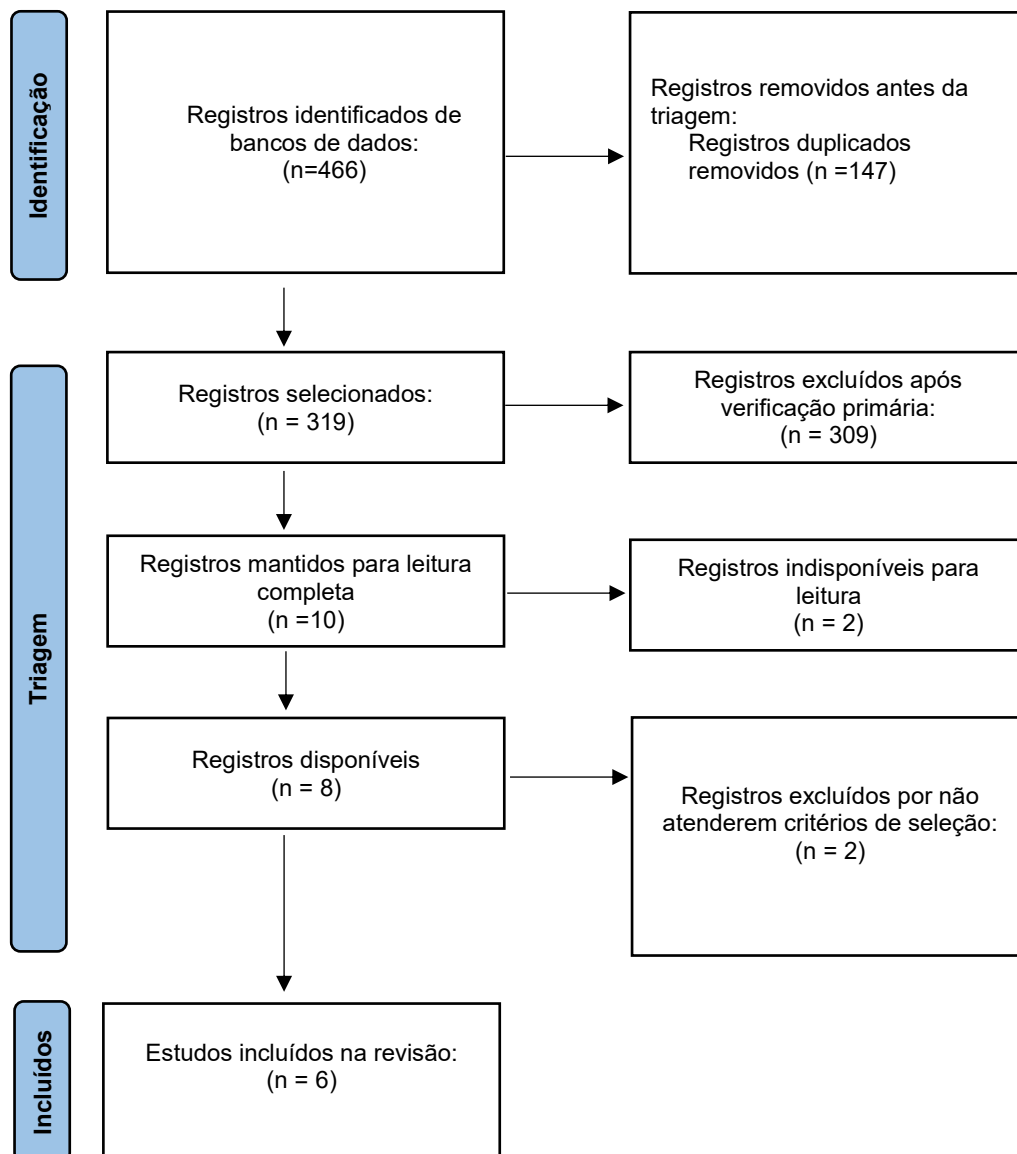


Figura 1. Fluxograma para seleção de artigos.

MODELO QUADRO PARA AVALIAÇÃO RISCO VIES JBI

Quadro 1 - Lista de Verificação de Avaliação Crítica da *Joanna Briggs Institute* (JBI) para Ensaio Clínico Randomizados.

Itens Avaliados	Davies 2021, et al ²²				Wilding 2021, et al ²³				Garvey 2022, et al ²⁴				Wilding 2022, et al ²⁵				Wadden 2021, et al ²⁶				Rubino 2021, et al ²⁷			
	S	N	I	NP	S	N	I	NP	S	N	I	NP	S	N	I	NP	S	N	I	NP	S	N	I	NP
1.A verdadeira randomização foi usada para atribuição dos participantes a grupos de tratamento?	S				S				I				I				S				S			
2.A alocação para grupos de tratamento foi ocultada?	S				I				I				I				I				S			
3.Grupos de tratamento eram semelhantes na linha de base?	S				S				S				S				S				S			
4.Os participantes foram cegos para a tarefa de tratamento?	S				I				I				I				I				S			
5.Aqueles que administraram o tratamento estavam cegos quanto à atribuição do tratamento?	S				I				I				I				I				I			
6.Os avaliadores dos resultados ficaram cegos quanto à atribuição do tratamento?	S				I				I				I				I				I			
7.Os grupos de tratamento foram tratados de forma idêntica, exceto na intervenção de interesse?	S				S				S				S				S				I			
8.O acompanhamento foi completo e, caso contrário as diferenças entre os grupos em termos de acompanhamento foram adequadamente descritas e analisadas?	S				S				S				S				S				S			
9.Os participantes foram analisados nos grupos para os quais foram randomizados?	S				S				S				S				S				S			
10.Os resultados foram medidos da mesma forma para os grupos de tratamento?	S				S				S				S				S				S			
11.Os resultados foram medidos de forma confiável?	S				S				S				S				I				I			

12.Foi utilizada análise estatística adequada?	S	S	S	S	S	S
13.O desenho do ensaio foi apropriado e quaisquer desvios do desenho padrão do ECR (randomização individual, grupos paralelos) foram considerados na condução e análise do ensaio?	S	S	S	S	S	S
TOTAL	100%	69,2%	61,5%	61,5%	61,5%	69,2%

Fonte: <https://reviewersmanual.ioannabriggs.org/>

Legenda: S=sim; N=não; I=impreciso; NA=não se aplica.

Entre os estudos foram randomizadas 4.889 pessoas no total. Dois estudos foram realizados a longo prazo, 104 e 120 semanas, enquanto os demais foram realizados em 68 semanas. Em um deles existiu mais de 1 grupo intervenção, com doses diferentes para Semaglutida. O tratamento foi realizado de forma concomitante a mudanças na dieta e prática de atividade física, com exceção do estudo realizado em extensão ao STEP1. A Tabela 1 traz características relevantes dos estudos.

Tabela 1. Características dos estudos. Salvador, Bahia, 2024

<i>Artigo</i>	<i>Duração (semanas)</i>	<i>Média de idade (anos)</i>	<i>Média de IMC (kg/m²)</i>	<i>Média de circunferência da cintura (cm)</i>
<i>Wilding et al²³</i>	68	46	37,9	114,7
<i>Wilding et al²⁵</i>	120	49	37,6	-
<i>Davies et al²²</i>	68	55	35,7	114,6
<i>Wadden et al²⁶</i>	68	46	38	113
<i>Rubino et al²⁷</i>	68	46	38,4	115,3
<i>Garvey et al²⁴</i>	104	47,3	38,5	115,7

IMC: Índice de Massa Corporal

O estudo *Wilding et al²³* (STEP1), foi feito com 1961 participantes com sobrepeso ou obesidade, sem DM2, randomizados a semaglutida (n=1306) e placebo(n=655). O grupo que utilizou a semaglutida 2,4mg apresentou uma perda em média de 14,9% do seu peso corporal em comparação a 2,4% do grupo placebo após as 68 semanas. Mais participantes no grupo semaglutida do que no grupo placebo conseguiram alcançar uma redução de peso de 5% ou mais (1047 participantes [86,4%] versus 182[31,5%]), 10% ou mais (838[69,1%] versus 69[12%]), e 15% ou mais (612[50,5%] versus 28[4,9%]). Valor de P<0.001 para as 3 comparações. O estudo também demonstrou melhoria nos fatores de risco cardiometabólicos, com reduções na circunferência da cintura, pressão arterial, níveis lipídicos e níveis de hemoglobina glicada com 84,1% dos participantes do grupo Semaglutida com pré-diabetes no início do estudo, em comparação com 47,8% do grupo placebo, revertendo para normoglicemia. Com relação a efeitos adversos, os distúrbios gastrointestinais foram os mais frequentemente relatados, em especial náusea e diarreia.

O estudo de extensão ao STEP1²⁵, foi feito com 327 participantes após descontinuarem tanto o tratamento de 68 semanas realizado com a semaglutida quanto as intervenções no estilo de vida. Observou-se uma recuperação de peso em ambos os grupos, semaglutida e placebo, resultando em uma perda líquida de 5.6% e 0,1% respectivamente, após 120 semanas. As análises de subgrupo sugeriram que participantes com maior perda de peso durante tratamento de 68 semanas tenderam a maior recuperação do peso corporal após retirada da semaglutida, contudo mantiveram perda de peso maior se comparado ao grupo com menor perda de peso nas 68 semanas. As melhorias cardiometabólicas observadas no primeiro estudo reverteram para o valor basal na semana 120 para a maioria das variáveis. Aumentos na hemoglobina glicada foram observados em ambos os grupos. O número de pré-diabéticos que conseguiram reverter para normoglicemia manteve-se maior no grupo semaglutida(43,3%) em comparação ao placebo(34%), porém com índices menores se comparado ao primeiro estudo.

O estudo *Davies et al*²²(STEP 2), foi realizado com 1210 participantes com sobrepeso ou obesidade e DM2, randomizados nos seguintes grupos: semaglutida 2,4mg (n=404); semaglutida 1,0mg (n=403) e placebo (n=403). A perda média de peso foi de 9,6% para o grupo semaglutida 2,4mg, 7% para o grupo semaglutida 1,0mg e 3,4% para grupo placebo. Uma perda de pelo menos 5% do peso corporal foi observada em 69% dos pacientes no grupo semaglutida 2,4mg em comparação com 57% no grupo semaglutida 1,0mg e 28% no placebo com valor de $P < 0.0001$ na análise semaglutida versus placebo. O estudo também demonstrou melhoria na circunferência da cintura, pressão sistólica e níveis lipídicos. A hemoglobina glicada melhorou em todos os 3 grupos, porém a maioria dos pacientes tratados a semaglutida 2,4mg conseguiu atingir uma meta de HbA1c de 6,5% ou menos. Com relação aos eventos adversos, os distúrbios gastrointestinais foram os mais frequentemente relatados de leve a moderada intensidade, ocorrendo também eventos mais severos.

O estudo *Wadden et al*²⁶(STEP 3), foi realizado com 611 indivíduos com sobrepeso ou obesidade e sem DM2, randomizados a semaglutida 2,4mg (n=407) e placebo (n=204) em associação com dieta hipocalórica durante as primeiras 8 semanas e terapia comportamental intensiva. A perda média de peso corporal foi de 16% para o grupo semaglutida e 5,7% para o grupo placebo. Um maior número de participantes tratados com semaglutida em comparação ao placebo alcançou pelo menos 5% de

redução do peso corporal correspondendo a 86,6% e 47,6% respectivamente. Perda de peso de pelo menos 10% correspondendo a 75,3% do grupo semaglutida e 27% do grupo placebo. E perda de peso de pelo menos 15% correspondendo a 55,8% do grupo semaglutida e 13,2% do placebo. Valor de $P < 0.001$. Reduções na circunferência da cintura, pressão sistólica e hemoglobina glicada também foram observadas. Eventos adversos gastrointestinais foram mais frequentemente relatados no grupo semaglutida em comparação ao placebo.

O estudo *Rubino et al*²⁷(STEP 4), foi realizado com 803 indivíduos, com sobrepeso ou obesidade e sem DM2, que completaram um tratamento semanal com semaglutida 2,4mg durante 20 semanas com perda média de peso de 10,6%. Posteriormente, foram randomizados a grupo semaglutida 2,4mg(n=535) para dar continuidade ao tratamento e grupo com mudança para placebo(n=268) para serem avaliados por mais 48 semanas. A perda média de peso da semana 20 até 68 foi de 7,9% no grupo semaglutida versus um aumento de peso de 6,9% no grupo placebo com valor de $P < 0.001$. Houve melhora nos valores de circunferência abdominal, pressão sistólica, hemoglobina glicada e perfil lipídico em indivíduos que mantiveram o tratamento. Eventos gastrointestinais adversos também foram relatados em sua maioria por indivíduos no grupo semaglutida.

O estudo *Garvey et al*²⁴(STEP 5), foi realizado com 304 participantes randomizados a grupo semaglutida 2,4 mg (n=152) e grupo placebo (n=152). A perda média de peso foi de 15,2% para grupo semaglutida e 2,6% para grupo placebo com valor de $P < 0.0001$. Mais participantes no grupo semaglutida em comparação ao grupo placebo alcançaram uma perda de peso de pelo menos 5% correspondendo a 77,1% e 34,4% respectivamente. Houve melhora nos valores de circunferência abdominal, pressão sistólica, perfil lipídico e hemoglobina glicada. Dos participantes pré-diabéticos no início do estudo, 79,7% tratados com semaglutida reverteram para normoglicemia em comparação com 37% do grupo placebo. Eventos gastrointestinais adversos foram relatados em sua maioria no grupo semaglutida considerados leves a moderado.

DISCUSSÃO

Dado o impacto global da obesidade enquanto problema de saúde pública, sendo também fator de risco para diversas doenças que tiram a vida de milhões de pessoas anualmente, os esforços para encontrar alternativas de tratamento para a doença devem ser de igual proporção. Dessa maneira, estudos que tragam informações relevantes a respeito da eficácia da semaglutida, ajudam na construção e solidificação do conhecimento e contribuem para formulação de estratégias mais assertivas de tratamento no que diz respeito, principalmente, a dosagem e via de administração.

Os resultados dos estudos demonstraram uma perda de peso significativa, com reduções de 5% a 15% ou mais. Também foi demonstrada melhoria nos fatores de risco cardiometabólicos, como circunferência da cintura, pressão sistólica, níveis lipídicos e controle glicêmico com muitos pacientes pré-diabéticos conseguindo reverter para normoglicemia. Os distúrbios gastrointestinais foram os mais frequentemente relatados, em especial náusea. Esses achados estão em concordância com outros trabalhos presentes na literatura e são esperados devido ao próprio mecanismo de ação dos análogos de GLP-1²⁸⁻³².

O GLP-1 faz parte do grupo das incretinas, hormônios produzidos no trato gastrointestinal, que são liberados em resposta ao consumo de alimentos. No pâncreas ele estimula as células beta a liberarem insulina e suprimem a liberação de glucagon pelas células alfa. Dessa maneira, espera-se um aumento da captação de glicose pelos tecidos periféricos e diminuição da sua produção hepática, proporcionando um melhor controle glicêmico tanto em jejum quanto pós-prandial^{18,33-35}.

Ademais, uma vez que induz saciedade a nível de sistema nervoso central e retarda esvaziamento gástrico, é esperado que distúrbios gastrointestinais a exemplo de náusea e diarreia aconteçam^{33,36-38}. Os indivíduos em tratamento têm uma diminuição do apetite que, por sua vez, contribui para a perda de peso em conjunto com prática de atividade física e modificação na dieta.

Essas intervenções no estilo de vida se mostraram de suma importância, uma vez que no estudo feito a longo prazo, observou-se uma recuperação de peso nos indivíduos que descontinuaram o tratamento tanto com semaglutida quanto prática de atividade

física e dieta. Desse modo, fica evidente a necessidade de o tratamento ser realizado em conjunto.

Analisando ainda mecanismos fisiopatológicos, é possível destacar que o acúmulo de gordura visceral favorece o mecanismo de resistência insulínica e conseqüentemente o desenvolvimento do Diabetes Mellitus tipo 2. Logo, em pacientes obesos e pré-diabéticos, a perda de peso e, por conseguinte dessa gordura visceral, possibilita normalização da glicemia evitando, desse modo, a progressão da doença^{39,40}.

Com relação as limitações do estudo, vale ser destacado o número restrito de trabalhos que analisam a semaglutida via subcutânea na dose 2,4 mg, a qual foi aprovada para tratamento da obesidade, em comparação com placebo. Conseqüentemente, uma quantidade menor de artigos foi utilizada para a produção da revisão.

O presente estudo traz uma análise do que existe atualmente de evidência a respeito da semaglutida no tratamento da obesidade. Desse modo, contribui para consolidação do conhecimento sobre o tema na medida em que fornece informações relevantes para a prática clínica. Ademais, apresenta o cenário atual sobre a obesidade e tendências globais o que fomenta discussão e ajuda a estimular o desenvolvimento políticas públicas.

CONCLUSÃO

A análise dos artigos científicos que compuseram a amostra dessa revisão sistemática demonstrou eficácia da semaglutida na redução de peso em pacientes com obesidade, bem como melhora dos índices glicêmicos. Corroborando, desse modo, com conhecimento presente na literatura acerca do tema.

Ademais, contribuiu para a consolidação de ideias que podem servir de argumento plausível para se desenvolver políticas públicas que viabilizem o acesso a novos tratamentos, mantendo vivo o caráter investigativo da ciência em benefício da humanidade. Vale ressaltar ainda que a obesidade deve ser compreendida como doença multifatorial e que a abordagem farmacológica deve estar alinhada a mudanças no estilo de vida.

REFERÊNCIAS

1. World Obesity Day 2022 – Accelerating action to stop obesity [Internet]. <https://www.who.int/news/item/04-03-2022-world-obesity-day-2022-accelerating-action-to-stop-obesity>. [cited 2023 Nov 19]. Available from: <https://www.who.int/news/item/04-03-2022-world-obesity-day-2022-accelerating-action-to-stop-obesity>
2. Lobstein T, Jackson-Leach R, Powis J, Brinsden H, Gray M. Compiled by [Internet]. 2023. Available from: www.johnclarksondesign.co.uk
3. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2017 Jan 19;376(3):254–66.
4. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, 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. *The Lancet*. 2021 Mar 13;397(10278):971–84.
5. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: Standards of medical care in diabetes - 2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan 1;43:S89–97.
6. Lazzaroni E, Ben Nasr M, Loretelli C, Pastore I, Plebani L, Lunati ME, et al. Anti-diabetic drugs and weight loss in patients with type 2 diabetes. Vol. 171, *Pharmacological Research*. Academic Press; 2021.
7. Amaro A, Sugimoto D, Wharton S. Efficacy and safety of semaglutide for weight management: evidence from the STEP program. Vol. 134, *Postgraduate Medicine*. Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 5–17.
8. Kyle TK, Dhurandhar EJ, Allison DB. Regarding Obesity as a Disease: Evolving Policies and Their Implications. Vol. 45, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2016. p. 511–20.
9. Tarozo M, Pessa RP. Impacto das Consequências Psicossociais do Estigma do Peso no Tratamento da Obesidade: uma Revisão Integrativa da Literatura. *Psicologia: Ciência e Profissão*. 2020;40.
10. Puhl RM, Quinn DM, Weisz BM, Suh YJ. The Role of Stigma in Weight Loss Maintenance Among U.S. Adults. *Annals of Behavioral Medicine*. 2017 Oct 1;51(5):754–63.
11. Puhl R, Suh Y. Health Consequences of Weight Stigma: Implications for Obesity Prevention and Treatment. Vol. 4, *Current obesity reports*. 2015. p. 182–90.
12. Obesity and overweight [Internet]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. [cited 2023 Nov 21]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
13. Invisible numbers The true extent of noncommunicable diseases and what to do about them.
14. AJMC_AJP1151_Obesity__Web.
15. Franz MJ. Weight management: Obesity to diabetes. *Diabetes Spectrum*. 2017 Aug 1;30(3):149–53.

16. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/wegovy-semaglutida>. Wegovy (semaglutida). [cited 2023 Nov 23]; Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/wegovy-semaglutida>
17. Yap MKK, Misuan N. Exendin-4 from *Heloderma suspectum* venom: From discovery to its latest application as type II diabetes combatant. Vol. 124, *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 513–27.
18. Meier JJ, Gethmann A, Götze O, Gallwitz B, Holst JJ, Schmidt WE, et al. Glucagon-like peptide 1 abolishes the postprandial rise in triglyceride concentrations and lowers levels of non-esterified fatty acids in humans. *Diabetologia*. 2006 Mar;49(3):452–8.
19. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. Vol. 372, *The BMJ*. BMJ Publishing Group; 2021.
20. CHECKLIST PARA ESTUDOS ECR JBI 2020.
21. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. Vol. 372, *The BMJ*. BMJ Publishing Group; 2021.
22. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, 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. *The Lancet*. 2021 Mar 13;397(10278):971–84.
23. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2021 Mar 18;384(11):989–1002.
24. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med*. 2022 Oct 1;28(10):2083–91.
25. Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, Van Gaal LF, Kandler K, Konakli K, et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Aug 1;24(8):1553–64.
26. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al. 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. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2021 Apr 13;325(14):1403–13.
27. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, 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 - Journal of the American Medical Association*. 2021 Apr 13;325(14):1414–25.
28. Gao X, Hua X, Wang X, Xu W, Zhang Y, Shi C, et al. Efficacy and safety of semaglutide on weight loss in obese or overweight patients without diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 13, *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A.; 2022.

29. Arastu N, Cummins O, Uribe W, Nemec EC. Efficacy of subcutaneous semaglutide compared to placebo for weight loss in obese, non-diabetic adults: a systematic review & meta-analysis. Vol. 44, *International Journal of Clinical Pharmacy*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 852–9.
30. Revisão-View of Efficacy and Safety of Semaglutide for Weight Loss in Obesity Without Diabetes.
31. Anam M, Maharjan S, Amjad Z, Abaza A, Vasavada AM, Sadhu A, et al. Efficacy of Semaglutide in Treating Obesity: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials (RCTs). *Cureus*. 2022 Dec 17;
32. Smith I, Hardy E, Mitchell S, Batson S. Semaglutide 2.4 Mg for the Management of Overweight and Obesity: Systematic Literature Review and Meta-Analysis. Vol. 15, *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. Dove Medical Press Ltd; 2022. p. 3961–87.
33. affiliations A. Semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays first-hour gastric emptying in subjects with obesity.
34. Antidiabetogenic Effect of Glucagon-like Peptide-1 (7–36)amide in Normal Subjects and Patients with Diabetes Mellitus.
35. Ryan DH, Lingvay I, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Kahn SE, et al. Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity (SELECT) rationale and design. *Am Heart J*. 2020 Nov 1;229:61–9.
36. Filippatos TD, Panagiotopoulou T V., Elisaf MS. Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists. Vol. 11, *The review of diabetic studies : RDS*. 2014. p. 202–30.
37. Continuous subcutaneous infusion...
38. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Effect of Glucagon-like Peptide 1 on Appetite and Energy Intake Rapid Publication Glucagon-like Peptide 1 Promotes Satiety and Suppresses Energy Intake in Humans [Internet]. Vol. 101, *J. Clin. Invest*. 1998. Available from: <http://www.jci.org>
39. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. Seminar The metabolic syndrome [Internet]. Vol. 365, www.thelancet.com. 2005. Available from: www.thelancet.com
40. Filho FFR, Mariosa LS, Ferreira SRG, Zanella MT. RESUMO. Vol. 50, *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006.