

# UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE SOBRE OS EVENTOS ADVERSOS GASTROINTESTINAIS EM ADULTOS DURANTE O TRATAMENTO DE OBESIDADE COM WEGOVY

*A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF GASTROINTESTINAL ADVERSE EVENTS IN ADULTS DURING TREATMENT OF OBESITY WITH WEGOVY*

LAILTON OLIVEIRA DA SILVA\*<sup>1</sup>  VICTOR DA SILVA<sup>2</sup>  ANDERSON WEINY BARBALHO SILVA<sup>3</sup>   
JOSÉ JUVENAL LINHARES<sup>4</sup> 

<sup>1</sup>Mestrando no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde/ (PPGCS), Campus Sobral, Universidade Federal do Ceará - UFC, Ceará, Brasil.

<sup>2</sup>Mestrando no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde/ (PPGCS), Campus Sobral, Universidade Federal do Ceará - UFC, Ceará, Brasil.

<sup>3</sup>Doutor em Biotecnologia/UFC, Docente no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde/ (PPGCS), Campus Sobral, Universidade Federal do Ceará - UFC, Ceará, Brasil.

<sup>4</sup>Doutor em Ciências Médicas e Biológicas/USP, Docente no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde/ (PPGCS), Campus Sobral, Universidade Federal do Ceará - UFC, Ceará, Brasil.

\*Autor Correspondente: lailtonutri@hotmail.com

## RESUMO

Revisão sistemática de evidências geradas por Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) sobre a incidência de eventos adversos gastrointestinais relatados na terapia com Semaglutina em adultos para tratamento de sobrepeso e/ou obesidade em comparação com aqueles que, sob as mesmas condições clínicas, não utilizaram. Os artigos foram selecionados através de busca sistemática na base de dados eletrônica PubMed, utilizando as diretrizes PRISMA e PICOS para a elaboração da questão orientadora e a construção dos resultados. A metanálise foi desenvolvida pelo modelo de efeito aleatório, empregando o software RStudio, com a apresentação dos resultados agregados por meio do gráfico de forest plot. O grau de heterogeneidade entre os estudos foi verificado através do teste Q de Cochrane e I<sup>2</sup>. Dos 64 trabalhos inicialmente recuperados, 6 preencheram os critérios de elegibilidade e tiveram seus dados extraídos. Posteriormente, esses artigos com dados completos aplicáveis, compuseram a síntese metanalítica. A análise combinada dos grupos (intervenção e controle) foi expressa em Risco Relativo (RR), com o cálculo do número necessário para causar dano (NNH). A síntese dos dados contemplou 2.168 participantes. Observou-se que 561 (25,88%) e 297 (13,7%) dos participantes relataram eventos adversos gastrointestinais, como diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal, após o uso de semaglutida e placebo, respectivamente. O RR foi de 2,01 (IC95%; 1,34-2,99; p=0,01). Diante das evidências encontradas, existe o aumento do risco de eventos adversos gastrointestinais, e esse foi estatisticamente significativo e potencialmente relevante na terapia com semaglutida em adultos em tratamento de sobrepeso e/ou obesidade.

Palavras-chave: obesidade; semaglutina; drug-related side effects and adverse reactions.

## ABSTRACT

It was to review and synthesize Randomized Clinical Trials (RCT) generated evidence on the incidence of gastrointestinal adverse events reported in Wegovy therapy in adults for the treatment of overweight and/or obesity compared to those who, under the same clinical conditions, did not use it. The articles were selected through a systematic search in the electronic database of PubMed, using the PRISMA and PICOS guidelines for the elaboration of the guiding question and the construction of the results. The meta-analysis was developed using the random effect model, using the RStudio software, with the presentation of the aggregated result through the forest plot graph. The degree of heterogeneity between studies was verified using Cochran's Q test and I<sup>2</sup>. Of the 64 papers initially retrieved, 6 met the eligibility criteria and had their data extracted. Subsequently, these articles with complete applicable data composed the meta-analytic synthesis. The combined analysis of the groups (intervention and control) was expressed in Relative Risk (RR), with the number needed to harm (NNH) calculated. The synthesis of the data included 2,168 participants, it was observed that 561 (25.88%) and 297 (13.7%) of the participants reported gastrointestinal adverse events, such as diarrhea, nausea, vomiting, abdominal pain, after the use of semaglutide and placebo, respectively. The RR was 2.01 (95% CI; 1.34-2.99; p=0.01). Given the evidence found, there is an increased risk of gastrointestinal adverse events, and this was statistically significant and potentially relevant in therapy with semaglutide in adults undergoing treatment for overweight and/or obesity.

Key words: obesity; semaglutide; wegovy; drug-related side effects and adverse reactions.

Citar este artigo como:

Silva, L.O.; Silva, V.; Silva, A.W.B.; Linhares, J.J. Uma revisão sistemática e metanálise sobre os eventos adversos gastrointestinais em adultos durante o tratamento de obesidade com Wegovy. *Nutrivisa*. v.11:e12293.2024. Doi:<https://doi.org/10.59171/nutrivisa-2024v11e12293>

## INTRODUÇÃO

O sobrepeso e obesidade, em 2020, atingiu no mundo todo cerca de 38% da população, quase 2,6 bilhões de pessoas. E as perspectivas futuras estimam que em 2035, sejam afetadas cerca de 4 bilhões de pessoas (WHO, 2023). Os EUA é o país com o maior número de obesos do mundo, com mais de 70 milhões de norte-americanos (CDC, 2023). No Brasil cerca de 4,07% da população apresenta obesidade mórbida (SBCRM, 2022).

Além desses números mostrarem que a obesidade é um problema de saúde mundial, sua presença está correlacionada com diversas outras doenças, como, diabetes, doenças inflamatórias, distúrbios metabólicos, hipertensão, entre outras (Koenen et al., 2021; Hoffman *et al.*, 2021).

Desse modo, é necessário que haja estratégias que possam auxiliar esses indivíduos a diminuir a gordura corporal para que ocorra uma diminuição na taxa de doenças relacionadas ao agravamento da saúde (Cooper *et al.*, 2021; Reid; Komer, 2022). A estratégia mais segura para o tratamento da obesidade, ou sobrepeso, é por meio da mudança do estilo de vida, adesão a dieta hipocalórica, prática de atividade física regular, bem como uma melhor qualidade do sono. No entanto, outras estratégias ao longo dos anos surgem como uma terapia adjuvante para o tratamento do sobrepeso e obesidade, quando aqueles indivíduos não conseguem ter uma perda de peso significativa (Reid; Komer, 2022; Chao; Quigley; Wadden, 2021; Angelidi *et al.*, 2022; Shi *et al.*, 2022).

A Semaglutida é uma droga que se comporta como um análogo e um agonista do hormônio GLP-1, intensificando sua atividade (Perez-Montes; Pellitero; Puig-Domingo, 2021). Concomitantemente, a droga promove uma maior sensação de saciedade, reduzindo a fome, diminuindo o esvaziamento gástrico, e agindo ainda na cascata de sinalização para aumentar a produção de insulina (Singh; Krauthamer; Bjalme-Evans, 2022; Iqbal *et al.*, 2022).

A Semaglutina foi liberada primeiramente nos EUA em 2021 pelo FDA (FDA, 2021), prometendo benefícios para pacientes com sobrepeso e/ou obesidade com ou sem diabetes. O fármaco está muito mais ligado a diminuir a ingestão de energia do que

diminuir a taxa metabólica basal do paciente. No Brasil, o medicamento só foi aprovado em 2023 e está sendo prescrito como off-label (Brasil, 2023). No entanto, o seu uso e os reais efeitos colaterais a longo prazo ainda são discutíveis (Singh; Krauthamer; Bjalme-Evans, 2022).

Tendo em vista esses efeitos colaterais, em especial, os eventos adversos gastrointestinais, como náuseas, vômitos, entre outros mais comuns na população de outros países. Torna-se de suma importância conhecer esses eventos adversos, tanto para a saúde do paciente, como a sua segurança e eficácia durante o tratamento, para ser implantado no Brasil, de forma segura. Além disso, o estudo se justifica pela ausência da literatura relacionada a metanálises profundas para estabelecer o real efeito desse fármaco em relação aos riscos de eventos gastrointestinais ocasionados em pacientes com uso deste medicamento.

Diante o exposto, o objetivo principal deste trabalho foi rever e sintetizar as evidências geradas por ECR sobre a incidência de eventos adversos gastrointestinais relatados na terapia com Semaglutina em adultos para tratamento de sobrepeso e/ou obesidade em comparação àqueles que, sob as mesmas condições clínicas, não o utilizaram (controle-placebo).

## MATERIAL E MÉTODOS

Esta revisão sistemática segue as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Page *et al.*, 2021). Nosso protocolo de estudo pré-especificado foi registrado no PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) CRD42023445674, e sua questão norteadora formada pela sigla PICOS é: Qual é a evidência dos efeitos colaterais em pacientes obesos em tratamento com uso da Semaglutina (com nome comercial "Wegovy")?

Foram realizadas pesquisas eletrônicas utilizando os descritores em inglês: Obesity, Semaglutide, Wegovy, na base de dados PubMed. Os termos 'Wegovy' e 'Semaglutida' foram utilizados como estratégia de busca, com a intenção de ampliar a localização do maior número possível de estudos.

Os critérios de elegibilidade dos estudos foram definidos de acordo com a sigla PICOS considerando

população, intervenção, comparação e delineamento do estudo (Quadro 1). Os estudos elegíveis para esta revisão foram: a) estudos do tipo Randomized Controlled Trials; b) realizados em adultos (igual ou superior a 18 anos); c) de ambos os sexos; d) durante tratamento da obesidade; e) publicados em inglês, espanhol e português nos últimos cinco anos; f) estudos que deveriam investigar e/ou relatar os efeitos colaterais da Semaglutina em pacientes obesos, com resumo e texto completo disponíveis no período de 03/07/2023 a 15/09/2023; g) Estudos que descreveram qual a dosagem da Semaglutina que foi utilizada, o tempo de intervenção e frequência, foram selecionados para a pesquisa.

Quadro 1. Critérios para inclusão e exclusão de estudos segundo PICOS, 2023.

		Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
P	Participantes	Homens e Mulheres adultos em tratamento para obesidade, maiores de 18 anos.	Indivíduos com presença de câncer, insuficiência cardíaca, renal, DPCO, e estudos em animais.
I	Intervenção	Avaliação do uso de Wegovy e eventos adversos em indivíduos obesos sob tratamento da obesidade.	Uso de medicamentos para perda de peso, terapia hormonal, ou suplementos complementares, como, vit. D, multivitamínicos, Ômega 3,6,9, dieta personalizada, atividade física, entre outros.
C	Comparação	Grupo controle. Grupo de caso.	Nenhum grupo para comparações.
O	Resultado	Eventos adversos gastrointestinais pelo uso de Wegovy em pacientes obesos.	-
S	Estudos	Ensaio Controlados Randomizados.	Revisões de literatura, estudos de caso, ensaios pilotos, dissertações, teses, capítulos de livros, resumos apresentados em congressos, opiniões de especialistas, comentários do editor e referências duplicadas.

### Extração de dados e desfecho

Todos os títulos e resumos encontrados na busca eletrônica foram analisados manualmente por dois revisores de forma cega e independente, no período de 03/07/2023 a 15/09/2023. As discrepâncias foram resolvidas por um terceiro autor. As listas de referências de todos os artigos relevantes foram examinadas para identificar outros estudos elegíveis.

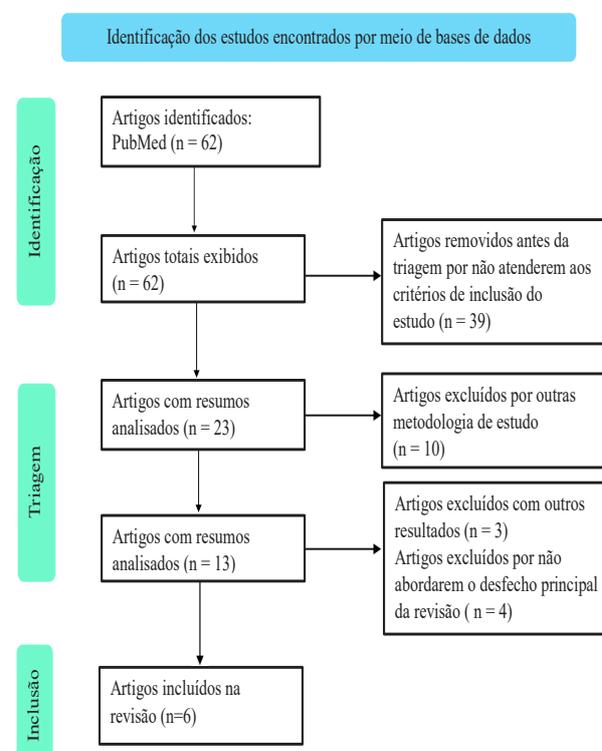
Dois investigadores extraíram dados de forma independente usando um formulário padronizado, incluindo características do estudo (desenho, critérios de inclusão e exclusão), características da intervenção (medicamento), características do

paciente (idade, sexo, tempo total da intervenção, frequência e dosagem da Semaglutina administrada) e o desfecho principal. Para os desfechos principais, definimos “a priori” o desfecho primário os eventos adversos gastrointestinais, como náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, entre outros.

### Síntese de Dados

As informações sobre a pesquisa estão descritas pelos revisores na Figura 1, apresentadas no fluxograma, com descrição do processo de busca, seleção, inclusão e exclusão. Os artigos foram inicialmente classificados e analisados pelo título e aqueles que não atenderam aos critérios da pesquisa foram excluídos. A ação seguinte foi a leitura dos resumos, considerando que também foram retirados os artigos discordantes ou duplicados. Após a triagem, os artigos foram lidos na íntegra, para que o processo de seleção dos estudos fosse concluído. Depois de pesquisar estudos para a revisão sistemática seguida da metanálise, aqueles que abordaram os efeitos colaterais do uso da Semaglutina em pacientes obesos adultos foram incluídos.

Figura 1. Fluxograma da estratégia de seleção de estudos, segundo o modelo PRISMA, 2023.



A investigação e discussão dos resultados foram realizadas por meio da extração de dados referentes aos autores, ano de publicação, periódico, número de bases de dados, período de busca e acompanhado do Checklist de 27 itens do PRISMA (sim ou não). A seguir, obteve-se o objetivo, tamanho total da amostra, idade dos participantes, grupos de intervenção, grupo controle, local de estudo, tempo total da intervenção, dosagem e frequência da Semaglutina, e características da intervenção.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Dados dos estudos

Cerca de 62 estudos foram encontrados na base de dados do PubMed com as palavras chaves e os filtros aplicados. Após a leitura por meio do título, foram excluídos 39 por não atenderem aos critérios de inclusão do estudo, dez artigos foram excluídos na segunda etapa, por apresentarem outras abordagens metodológicas, estudos em animais, com menores de 18 anos. Na última análise 13 estudos foram lidos na íntegra, e 7 foram excluídos por apresentarem desfechos diferentes da investigação principal, com isso, 6 artigos foram incluídos nesta revisão sistemática e metanálise.

Todos os participantes dos estudos apresentavam IMC  $\geq 27\text{kg/m}^2$ , apenas um estudo continha indivíduos com sobrepeso, todos os outros cinco estudos os indivíduos estavam com algum grau de obesidade. A idade dos pacientes dos estudos não foi muito diversificada. Sendo assim, nenhum estudo foi realizado com adultos jovens abaixo dos 30 anos de idade, a maior faixa etária foi com a média de 59,5 anos, seguida de um estudo com a média de idade de 57 anos, três estudos foram conduzidos com pacientes com menor de 50 anos, um estudo foi conduzido com pacientes com a média de idade de 35 anos.

Ao todo foram incluídos 2.168 pacientes nos estudos, sendo o menor estudo com 19 participantes e o maior com 577.

O ano com mais publicações foi 2019 e 2022, com dois estudos cada, depois 2021 com um estudo. Um estudo mais recente selecionado foi publicado no ano de 2023.

Os estudos foram elaborados em colaboração com vários continentes, dois estudos foram conduzidos no continente Europeu e na América do Norte, dois estudos foram realizados somente com a população norte americana (EUA), os outros dois estudos foram conduzidos no continente Europeu (Alemanha, Eslovênia).

Todos os estudos apresentavam grupo controle ou placebo. Em um estudo para simular o efeito placebo, foram administradas seringas contendo solução salina na mesma dose do fármaco (um estudo), já nos outros placebos, foram administrados uma dose contendo a mesma mg do Wegovy (três estudos), ou recomendações de um estilo de vida saudável, para simular um efeito placebo (um estudo). O único estudo a usar outro medicamento como controle, foram administradas doses de liraglutida.

Sobre as intervenções com Semaglutida, todos os estudos selecionados utilizaram como fonte o óleo de peixe. O período que o grupo de intervenção permaneceu recebendo a suplementação oscilou entre 4 semanas (apenas um estudo) a 24 semanas (um estudo), dois estudos realizaram a intervenção por 6 e 7 semanas.

Em relação a frequência, todos os estudos realizaram a abordagem ao menos uma vez por semana. Em relação a dose, todos os estudos realizaram a abordagem ao menos uma vez por semana, com dose entre 1,0 mg – 2,4 mg.

Sobre a via de administração, todos os estudos selecionados utilizaram como forma de aplicação a via subcutânea, sendo administrada no braço, abdômen ou coxa. O período que o grupo de intervenção permaneceu recebendo a Semaglutida oscilou entre 12 semanas (apenas um estudo) a 104 semanas (um estudo), dois estudos realizaram a intervenção por 30 semanas, e outros dois com 68, e 20 semanas.

Para melhor explicação e visualização dos resultados aqui descritos, foram elaborados dois quadros, os Quadros 2 e 3, para descrever as características específicas de cada ensaio clínico randomizado selecionado.

### Metanálise

O processo de agrupamento dos Eventos Adversos (EA) analisados, durante a avaliação dos

ensaios clínicos randomizados elegíveis e selecionados para a etapa metanalítica, foi realizado pela extração de todas as medidas de desfecho dicotômicas vinculadas à população de interesse (grupo intervenção semaglutida = N; grupo placebo-controle = n), por meio da apresentação do número de participantes que relataram algum evento adverso gastrointestinal (metanálise). Para o cálculo da metanálise foi utilizado o software RStudio versão 2023.06.1+524 (Rstudio, 2023).

A Figura 2 mostra o gráfico de florest plot apresentando a totalidade de participantes que relataram algum EA onde se pode observar o risco relativo (RR) correspondente a cada estudo e combinados ao final, bem como, seu Intervalo de Confiança (IC) e o peso atribuído a cada estudo em porcentagem. Além disso, sabe-se que quanto maior o tamanho da amostra e a quantidade de eventos, menor é o IC (Nakagawa; Cuthill, 2007).

Analisando o gráfico e o teste Q que apresentou um valor  $p=0,01$  do qual a hipótese nula de homogeneidade ( $p>0,05$ ) foi rejeitada, ou seja, significa que há evidências para afirmar que os estudos são heterogêneos e, esta heterogeneidade pode ser atribuída como alta (I2 próximo a 75%), com  $I^2 = 91\%$ . Assim, o modelo de efeito aleatório foi mantido, não sendo possível optar-se por uma metanálise de efeitos fixo.

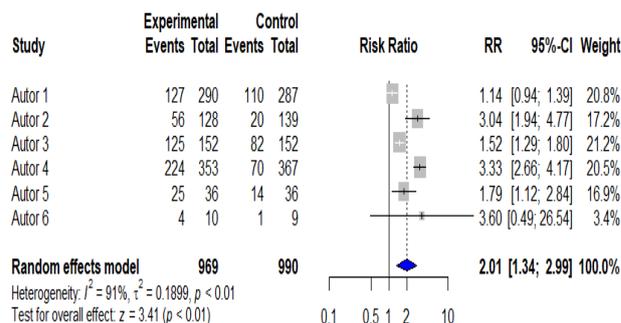
O diamante (losango), localizado na parte inferior do gráfico, refere-se ao resultado final da combinação dos estudos (metanálise), cujo ponto central representa o RR metanalítico e seu tamanho representa o intervalo de confiança, cujo valor apresentado foi de 2,01 (1,34 – 2,99), significando que a probabilidade (risco) de ocorrer evento(s) adverso(s) após intervenção medicamentosa com semaglutida equivale a 2,01 vezes a probabilidade (risco) de ocorrer evento(s) adverso(s) no grupo controle, isto é, se sugere que a ocorrência de eventos adversos no grupo de intervenção é 2,01 vezes àquele em uso de placebo (controle). Observa-se no gráfico que o diamante não toca ou cruza a linha vertical (RR=1) e, desta forma, apresenta diferença estatística entre os grupos avaliados no que compete à incidência de eventos adversos gastrointestinais, favorecendo o grupo placebo-controle.

Assim, o resultado do RR metanalítico obtido, medida de efeito baseada em razão de ocorrência

e que indica a magnitude do risco de determinado fator entre os grupos estudados (intervenção e controle), mostrou um risco de incidência de eventos adversos no grupo tratado de 2,01 vezes ao risco observado no grupo placebo (não tratado). Referente aos estudos analisados, dos 969 participantes do grupo intervenção com semaglutida, 561 relataram eventos adversos e; dos 990 do grupo placebo, 297 relataram.

O  $RR > 1$  sugere um aumento de eventos adversos com uso de semaglutida, maior sendo a associação entre a utilização do medicamento (intervenção) e a ocorrência de eventos adversos. Como se observou que o tratamento com semaglutida provocou um aumento do risco de eventos adversos, o excesso relativo de risco foi de  $[2,01 - 1] \times 100 = 101\%$ , ou seja, o risco de eventos adversos daqueles em uso de semaglutida é 101% maior em comparação àqueles em uso de placebo (não tratados).

Figura 2. Metanálise realizada no programa SRtudio.



Fonte: Os autores, 2023.

Legendas: Autor 1: Capehorn *et al.*, 2019; Autor 2: Zinman *et al.*, 2019; Autor 3: Garvey *et al.*, 2022; Autor 4: Wharton *et al.*, 2022; Autor 5: Friedrichsen *et al.*, 2021; Autor 6: Jensterle *et al.*, 2023.

Figura 3 – Table representing “Traffic Light” risk of bias of articles.

Study	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Capehorn <i>et al.</i> , 2019	⚠	⚡	⚡	⚡	⚡	⚠
Zinman <i>et al.</i> , 2019	⚡	⚠	⚡	⚡	⚡	⚠
Garvey <i>et al.</i> , 2022	⚡	⚡	⚡	⚠	⚠	⚠
Wharton <i>et al.</i> , 2022	⚡	⚠	⚡	⚠	⚡	⚠
Friedrichsen <i>et al.</i> , 2021	⚡	⚡	⚡	⚡	⚡	⚡
Jensterle <i>et al.</i> , 2023	⚠	⚡	⚡	⚠	⚠	⚠

Domains:  
 D1: Bias arising from the randomization process.  
 D2: Bias due to deviations from intended intervention.  
 D3: Bias due to missing outcome data.  
 D4: Bias in measurement of the outcome.  
 D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
 ⚠ High  
 ⚡ Some concerns  
 ⚡ Low

**Quadro 2.** Especificidades dos estudos elegíveis sobre a amostra, o grupo controle/grupo de intervenção e classificação do IMC, 2023.

	Autor/Ano/País	Tamanho total da amostra	Idade	Grupo Intervenção/Grupo Controle	IMC dos participantes
1	Capehorn et al., 2019 (11 países europeus)	577 participantes	Idade média 59,5 anos	Grupo Intervenção: Recebeu Semaglutida semanalmente. Grupo Controle: Recebeu liraglutida diariamente.	Adultos com IMC $\geq$ 30kg/m <sup>2</sup>
2	Zinman et al., 2019 (6 países)	294 participantes	Idade média 57 anos	Grupo Intervenção: Recebeu Semaglutida semanalmente. Grupo controle: foi administrado uma dose de um placebo com a mesma mg.	Adultos com IMC $\geq$ 30kg/m <sup>2</sup>
3	Garvey et al., 2022 (EUA)	304 participantes	Idade média 47,3 anos	Grupo Intervenção: Recebeu Semaglutida semanalmente. Grupo controle: foi administrado uma dose de um placebo.	Adultos com IMC $\geq$ 27kg/m <sup>2</sup>
4	Wharton et al., 2022 (EUA)	902 participantes	Idade média 46 anos	Grupo Intervenção: Recebeu Semaglutida semanalmente. Grupo controle: foi feito um aconselhamento para mudança de hábitos e estilo de vida como um placebo.	Adultos com IMC $\geq$ 30kg/m <sup>2</sup>
5	Friedrichsen et al., 2021 (Alemanha)	72 participantes	Idade média 42,8 anos	Grupo Intervenção: Recebeu Semaglutida semanalmente. Grupo controle: foi administrado uma dose de um placebo com a mesma mg.	Adultos com IMC $\geq$ 30kg/m <sup>2</sup>
6	Jensterle et al., 2023 (Eslovênia)	19 participantes	Idade média 35 anos	Grupo Intervenção: Recebeu Semaglutida semanalmente. Grupo controle: foi administrado uma solução salina.	Mulheres adultas com IMC $\geq$ 30kg/m <sup>2</sup>

Fonte: Os autores, 2023.

**Quadro 3.** Detalhes dos artigos selecionados sobre os aspectos das intervenções, duração total, dose/frequência, forma de administração, resultados (eventos adversos) e instrumentos utilizados.

	Autor/Ano	Grupo Intervenção	Duração total (semanas)	Dose / Frequência	Forma de Administração	Resultados (Eventos adversos)	Instrumentos
1	Capehorn et al., 2019 (11 países europeus)	290 pacientes receberam doses de Semaglutida	30 semanas	1,0 mg 1 x por semana	Via subcutânea (braço, coxa, abdômen)	127 (43,9%) pacientes do GI apresentaram algum distúrbio gastrointestinal. Destes, 21,8 (n = 63) indivíduos relataram náuseas, 15,6% (n = 45) diarreia, 10,4% (n = 30) vômitos, 5,9% (n = 17) constipação, 5,2% (n = 15) dor abdominal.	Foi utilizado questionário alto aplicado para coletar os dados do EA nos participantes.
2	Zinman et al., 2019 (6 países)	128 pacientes receberam doses de Semaglutida	30 semanas	1,0 mg 1 x por semana	Via subcutânea (coxa, abdômen, braço)	O EA mais comum foi no TGI, apresentado em 37,3 (n = 56), sendo 19,3% (n = 29) náuseas, 11,3% (n = 17) diarreia, 9,3% (n = 14) vômitos e 6,7% (n = 10) apresentaram constipação. Gravidade leve a moderada.	Foi utilizado questionário alto aplicado para coletar os dados do EA nos participantes.
3	Garvey et al., 2022 (EUA)	152 pacientes receberam doses de Semaglutida	104 semanas	2,4mg 1 x por semana	Via subcutânea (coxa, abdômen, braço)	O EA se manifestou em 82,2% (n = 125) do GI, sendo 53,3% (n = 81) dos pacientes com náusea, 34,9% (n = 53) diarreia, 30,9% (n = 47) constipação, 30,3% (n = 46) com vômitos, e 27,7% (n = 42) com dor abdominal, 13,2% (n = 20) gastroenterite.	Foi utilizado questionário alto aplicado para coletar os dados do EA nos participantes.

**Quadro -3  
(cont)**

4	Wharton et al., 2022 (EUA)	535 pacientes receberam doses de Semaglutida	68 semanas	2,4mg 1 x por semana	Via subcutânea	41,9 % (n = 224) dos pacientes do GI apresentaram EA, destes 14% (n = 75) apresentaram náuseas, 14,4% (77) diarreia, 10,3% (n = 55) vômitos, e 11,6 (n = 62) constipação.	Foi utilizado questionário alto aplicado para coletar os dados do EA nos participantes.
5	Friedrichsen et al., 2021 (Alemanha)	36 pacientes receberam doses de Semaglutida	20 semanas	2,4mg 1 x por semana	Via subcutânea	Cerca de 69,4% (n = 25) das participantes apresentaram EA gastrointestinais. Destes 17 pacientes apresentaram náuseas (47,2%), 44,4% (n= 16) com diarreia, 22,2% (n = 8) com vômitos, e 19,4% (n = 7) relataram dor abdominal	Foi utilizado questionário alto aplicado para coletar os dados do EA nos participantes.
6	Jensterle et al., 2023 (Eslovênia)	10 pacientes receberam doses de Semaglutida	12 semanas	1,0 mg 1x por semana	Via subcutânea (abdômen)	Do GI 4 pacientes apresentaram náusea e dispepsia. E apenas 1 paciente do GP apresou esses mesmos episódios.	Foi utilizado questionário alto aplicado para coletar os dados do EA nos participantes.

**Fonte:** Os autores. 2023.

Até onde sabemos, nossa revisão sistemática seguida com metanálise, é a primeira a avaliar os eventos adversos gastrointestinais em pacientes com uso de semaglutida no tratamento para obesidade.

Nossos achados nessa revisão revelam que a administração de Semaglutida, promove maior risco de efeitos adversos gastrointestinais de até 101% a mais do que em pacientes que não fazem o uso da medicação.

Entre os principais Eventos Adversos (EA) associados aos distúrbios do TGI estão: náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, entre outros, no entanto, a grande maioria desses efeitos se manifestaram de forma leve a moderada, podendo ser apresentado desde o início do tratamento, na semana seis, até ao final do tratamento (Capehorn *et al.*, 2020; Zinman *et al.*, 2019; Garvey *et al.*, 2022; Wharton *et al.*, 2022; Friedrichsen *et al.*, 2021; Jensterle *et al.*, 2023).

Outros estudos que avaliaram a Semaglutida com intervenção dietética e foi possível analisar que os EA gastrointestinais estavam também presentes. Sugerindo que apesar de uma dieta balanceada, o fármaco ainda é capaz de causar alterações no TGI e promover náuseas, vômitos, diarreia, entre outros (Davies *et al.*, 2021; Wilding *et al.*, 2021; Rubinho *et al.*, 2021).

Em um estudo realizado em 12 países, situados em diferentes continentes, demonstrou que 63,5% (n = 256) dos pacientes que receberam a intervenção de semaglutida + dietética, manifestou EA gastrointestinais. E no grupo placebo + dieta 34,3% (n = 138) pacientes relataram esses sintomas (Davies *et al.*, 2021).

O que colabora com os dados encontrados no estudo conduzido em 16 países, em que cerca de 2000 participantes estão envolvidos. Foi possível verificar que no grupo de intervenção (Semaglutida

+ dieta) observou-se um total de 4309 EA gastrointestinais, em 969 participantes quase 75% da amostra, já no grupo placebo, esse número foi de 739 eventos, e se concentrou em 47,9% (n = 314) participantes (Wilding *et al.*, 2021).

Em um terceiro estudo, também foi possível verificar essa mesma relação. Cerca de 49,1% de todos os participantes que receberam a intervenção com Semaglutida + dieta hipocalórica, apresentaram EA gastrointestinais, e apenas 26,1% dos pacientes que estavam no grupo placebo relataram algum evento (Rubinho *et al.*, 2021).

É válido salientar ainda que, nenhum estudo selecionado para essa metanálise recomendou o paciente utilizar medicamento para amenizar os eventos gastrointestinais. O que gera preocupação, uma vez que esses sinais e sintomas podem agir de forma patológica e/ou fisiológica de maneira distinta, promovendo outras alterações, como por exemplo, bioquímicas, perdas de eletrólitos, entre outros. Bem como pode refletir na saúde dos indivíduos que participaram do estudo (Da Silva *et al.*, 2022).

No Brasil, vários são os medicamentos que podem ser usados no tratamento para a obesidade, tais como, anfepramona, orlistate, sibutramina, femproporex e mazindol, todos esses fármacos contêm suas indicações e contraindicações (Abeso, 2016). E recentemente, foi liberado pela ANVISA para uso no Brasil o 'Wegovy', na sua forma de semaglutida, que tem como objetivo ajudar no tratamento de pacientes com sobrepeso (com comorbidade) e obesidade (Brasil, 2023).

Desse modo, sempre novos medicamentos são testados e conduzidos em fase pré-clínica e clínica, com a finalidade de promover uma nova conduta farmacológica para o tratamento da obesidade, ficando nítido a busca por medicamentos tidos como milagrosos para tratar pacientes obesos (Tarozi; Pessa, 2020).

Dentre os países da América do Sul, o Brasil é o país com o maior número de pessoas com sobrepeso e obesidade com mais de 9 milhões de pessoas, destes, 2.775.219 milhões de pessoas estão com obesidade grau I, 1.112.176 milhões com obesidade grau II, e quase 900 mil pessoas estão com obesidade mórbida (SBCBM, 2022; SISVAN, 2023). Até

2023 é estimado que cerca de 3 entre 10 pessoas tenham obesidade no Brasil (Estivaleti *et al.*, 2022).

Apesar da obesidade não apresentar uma distinção sobre classe econômica, pessoas de escolaridade e níveis socioeconômicos mais baixo, tendem a apresentar maior prevalência de sobrepeso (IBGE, 2020).

Sendo assim, torna-se importante conhecer os fatores que impulsionam esses dados tão alarmantes. Um desses fatores, é por conta da crescente ascensão das mulheres no mercado de trabalho, com isso, as famílias brasileiras, preferem comprar refeições prontas, que comprar os produtos e cozinhar, devido à falta de tempo (Sampaio; Soares; Dos Santos, 2022).

Outro fato importante, é o consumo de comidas rápidas, como fast food, que tem como característica alimentos ultra processados e processados, ricos em gordura saturada, carboidratos refinados e ricos em sal (Maceno; Garcia, 2022).

Essa alimentação desbalanceada, junto com sedentarismo, a ingestão de bebidas alcólicas, somados ao tabagismo, e baixa qualidade do sono, acarreta para uma ingestão alimentar rica em calorias, e conseqüentemente um maior número de pessoas com sobrepeso e obesidade (Mchill; Hull; Klerman, 2022; Safaei *et al.*, 2021).

Todos esses agentes promovem um aumento considerável na probabilidade de DCNT (Doenças Crônicas não Transmissíveis), como dislipidemias, diabetes mellitus tipo 2, câncer, doenças respiratórias crônicas, doenças cardiovasculares, entre outras. O que acarreta uma sobrecarga no sistema de saúde do Brasil (Duarte, Shirassu, De Moraes, 2023; Oliveira *et al.*, 2022).

Tendo em vista que em 2019 mais de 400 mil mortes que ocorrem no país foram relacionadas às DCNT, e cerca de 170 mil brasileiros que vieram a óbito tinham entre 30 e 69 anos de idade, o que pode ser caracterizado como uma morte prematura, e por estarem ligadas às DCNT, esses adultos jovens poderiam ter sido tratados (CGD, 2019; Da Cabral *et al.*, 2022; WHO, 2023).

Existem algumas limitações nesta revisão que precisam ser melhor abordadas em estudos de coorte, estudos randomizados, entre outros. Principalmente sobre as intervenções de

semaglutida, em relação a uma dose ideal e segura que não promova tantos EA.

Somado ao fato que os estudos aqui abordados realizaram intervenções em diferentes populações com diferentes dosagens de Semaglutida, uma vez que de acordo com a dosagem administrada pode aumentar ou minimizar o surgimento dos EA gastrointestinais. Vale ressaltar ainda que, alguns fatores metabólicos, podem interferir na biodisponibilidade desse composto, bem como, o estado nutricional, o consumo dietético, sedentarismo, entre outros podem ter provocados esses sintomas, é necessário alinhar mais estudos que controlem essas variáveis, para se obter um resultado mais fidedigno em relação os efeitos colaterais no TGI.

Com relação às perspectivas futuras, devem ser elaborados ensaios clínicos randomizados, separados com uma determinada intervenção dietética (mais rica em probióticos e prebiótico) + semaglutida vs um grupo placebo sem intervenção dietética + semaglutida, e avaliar os EA.

## CONCLUSÃO

As evidências apresentadas nesta RS com metanálise revelam que o uso da Semaglutida na sua forma ativa, promove um aumento de eventos adversos gastrointestinais.

O presente estudo aponta ainda a carência de estudos ECR que analisa a segurança e eficácia do uso da Semaglutina em adultos com sobrepeso e/ou obesidade, e sobre os eventos apresentados pelos pacientes durante o tratamento. Uma vez que a incidência de EA gastrointestinais, como diarreia, dor abdominal, náuseas e vômitos em pacientes expostos ao tratamento apresentou um risco de 2,01 vezes àqueles presente no grupo controle-placebo.

Somando a isso, a alta heterogeneidade observada na metanálise está relacionada as diferentes especificidades no processo metodológico dos estudos incluídos e pode impactar na validade dos resultados aqui descritos. Contudo, os resultados desta revisão sistemática seguida de metanálise deve ser analisada e interpretada com cautela quanto à capacidade de propagar esses resultados entre outras populações.

Por fim, o aumento do risco de EA gastrointestinais foi estatisticamente significativo, e dever ser considerado, de forma relevante, na tomada de decisão do tratamento de pessoas com sobrepeso e/ou obesidade, em especial o que se refere ao comprometimento da mucosa intestinal.

## REFERÊNCIAS

- ANGELIDI, A. M.; BELANGER, M. J.; KOKKINOS, A.; KOLIAKI, C. C. MANTZOROS, C. S. New non-invasive approaches to obesity treatment: from pharmacotherapy to gene therapy. *Endocr Rev*, v.43,n.3,p.507-557,2022. Doi: <https://10.1210/edrv/bnab034>
- BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Wegovy (Semaglutida). Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/wegovy-Semaglutida> . Acesso em: 17 ago. 2023.
- CAPEHORN, M.S.; CATARIG, A.M.; FURBERG, J.K.; JANEZ, A.; PRICE, H.C.; TADAYON, S.; VERGÈS, B.; MARRE, M.; Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab*, v.46,n.2,p.100-109,2020. Doi: <https://10.1016/j.diabet.2019.101117>
- Carga Global de Doenças. 2019. Disponível em: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/> . Acesso em: 19 ago. 2023.
- Centers for Disease Control and Prevention. CDC. Adult Obesity Prevalence Maps 2023. Disponível em: <https://www.cdc.gov/obesity/data/prevalence-maps.html> . Acesso em: 19 jul. 2023.
- CHAO AM, QUIGLEY KM, WADDEN TA. Dietary interventions for obesity: clinical and mechanistic findings. *J Clin Invest*, v.131,n.1,p.e140065,2021. Doi: <https://10.1172/JCI140065>
- COOPER AJ, GUPTA SR, MOUSTAFA AF, CHAO AM. Sex/gender differences in obesity prevalence, comorbidities, and treatment. *Curr Obes Rep*, v.10,n.4,p.458-466,2021. Doi: <https://10.1007/s13679-021-00453-x>
- DA CABRAL, J.S.; MATOS, D.F.; BEZERRA, L.P.; RAMOS, R.E.; AQUINO, M.L.P.; ARAÚJO, M.L.P. MELO, R.L.B.;

- FREIRE, E.S.; PAZ, W.S.; ALMEIDA, D.H. Carga Global de Doenças: Estimativa e tendência temporal da carga da hanseníase no estado de Alagoas, Brasil entre 2001 e 2019. *Research, Society and Development*, v.11,n.2,p. e44511225528-e44511225528,2022. Doi: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i2.25528>
- DA SILVA, L.R.; FRANCO, J.V.V.; NESTOR, I.C.N.; SANTOS, J.J.; FONSECA, J.B.; BARBOSA, J.M.; LIMA, A.M.; LABRE, T.B.P.; LEÃO, N.M.L.; GONTIJO, E.E.L. A prática de automedicação em adultos e idosos: uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*, v.11,n.13,p.e411111335692-e411111335692,2022. Doi: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i13.35692>
- DAVIES, M.; FÆRCH, L.; JEPPESEN, O.K.; PAKSERESHT, A.; PEDERSEN, S.D.; PERREAULT, L.; ROSENSTOCK, J.; SHIMOMURA, I.; VILJOEN, A.; WADDEN, T.A.; LINGVAY, I. STEP 2 Study Group. 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*, v.397,n.10278,p.971-984, 2021. Doi: [https://10.1016/S0140-6736\(21\)00213-0](https://10.1016/S0140-6736(21)00213-0)
- Diretrizes brasileiras de obesidade 2016 / ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. – 4.ed. - São Paulo, SP. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf> . Acesso em: 19 jul. 2023.
- DUARTE, L.S.; SHIRASSU, M.M.; DE MORAES, M.A. Doenças crônicas não transmissíveis DCNT: probabilidade incondicional de morte prematura por doenças crônicas não transmissíveis. *BEPA. Boletim Epidemiológico Paulista*, v.20,p.1-10,2023. Doi: <https://doi.org/10.57148/bepa.2022.v.19.37973>
- ESTIVALETI, J.M.; GUZMAN-HABINGER, J.; LOBOS, J.; AZEREDO, CM.; CLARO, R.; FERRARI, G.; ADAMI, F.; REZENDE, L.F.M. Time trends and projected obesity epidemic in Brazilian adults between 2006 and 2030. *Sci Rep*, v.12,n.1,p.12699,2022. Doi: <https://10.1038/s41598-022-16934-5>
- FRIEDRICHSEN, M.; BREITSCHAFT, A.; TADAYON, S.; WIZERT, A.; SKOVGAARD, D. 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*, v.23,n.3,p.754-762,2021. Doi: <https://10.1111/dom.14280>
- GARVEY, W.T.; BATTERHAM, R.L.; BHATTA, M.; BUSCEMI, S.; CHRISTENSEN, L.N.; FRIAS, J.P.; JÓDAR, E.; KANDLER, K.; RIGAS, G.; WADDEN, T.A.; WHARTON, S. STEP 5 Study Group. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med*, v.28,n.10,p.2083-2091,2022. Doi: <https://10.1038/s41591-022-02026-4>
- HOFFMAN DJ, POWELL TL, BARRETT ES, HARDY DB. Origins of the development of metabolic diseases. *Physiol Rev*, v.101,n.3,p.739-795,2021. Doi: <https://10.1152/physrev.00002.2020>
- IBGE. Pesquisa nacional de saúde: 2019: atenção primária à saúde e informações antropométricas : Brasil / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. Rio de Janeiro: IBGE (2020). Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/saude/9160-pesquisa-nacional-de-saude.html> . Acesso em: 17 set. 2023.
- IQBAL, J.; WU, H.X.; HU, N.; ZHOU, Y.H.; LI, L.; XIAO, F.; WANG, T.; JIANG, H.L.; XU, S.N.; HUANG, B.L.; ZHOU, H.D. Effect of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on body weight in obese adults without diabetes mellitus - a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*, v.23,n.6,p.e13435,2022. Doi: <https://10.1111/obr.13435>
- JENSTERLE, M.; FERJAN, S.; LEŽAIČ, L.; SOČAN, A.; GORIČAR, K.; ZALETEL, K.; JANEZ, A. Semaglutide delays 4-hour gastric emptying in women with polycystic ovary syndrome and obesity. *Diabetes Obes Metab*, v.25,n.4,p.975-984,2023. Doi: <https://10.1111/dom.14944>
- KOENEN M, HILL MA, COHEN P, SOWERS JR. Obesity, adipose tissue and vascular dysfunction. *Circ Res*, v.128,n.7,p.951-968,2021. Doi: <https://10.1161/CIRCRESAHA.121.318093>
- MACENO, L.K.; GARCIA, M.S. Fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares em jovens adultos/Risk factors for the development of cardiovascular diseases in young adults. *Brazilian Journal of Health Review*, v.5,n.1,p.2820-2842,2022. Doi: <https://doi.org/10.34119/bjhrv5n1-251>
- MCHILL, A.W.; HULL, J.T.; KLERMAN, E.B. Chronic circadian rhythm disruption and sleep restriction influence subjective hunger, appetite, and food preference. *Nutrients*, v.14,n.9,p.1800,2022. Doi: <https://10.3390/nu14091800>

- NAKAGAWA, S.; CUTHILL, I.; Effect size, confidence interval and statistical significance: a practical guide for biologists. *Biol. Rev.*, v.82,p.591-605,2007. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-185x.2007.00027.x>
- OLIVEIRA, M.S.; MONTOVANI, E.H.; SANTANA, M.F.E.; LEON, A.C.M.P.; MARQUES, M.C. Mortalidade por doença respiratória crônica no Brasil: tendência temporal e projeções. *Revista de Saúde Pública*, v.56,p.52-61,2022. Doi: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2022056003672>
- PAGE, M.J.; MCKENZIE, J.E.; BOSSUYT, P.M.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T.C.; MULROW, C.D.; SHAMSEER, L.; TETZLAFF, J.M.; AKL, E.A.; BRENNAN, S.E.; CHOU, R.; GLANVILLE, J.; GRIMSHAW, J.M.; HRÓBJARTSSON, A.; LALU, M.M.; LI, T.; LODER, E.W.; MAYO-WILSON, E.; MCDONALD, S.; MCGUINNESS, L.A.; STEWART, L.A.; THOMAS, J.; TRICCO, A.C.; WELCH, V.A.; WHITING, P.; MOHER, D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *International journal of surgery*, v.75,n.2,p.192,2022. Doi: <https://10.1016/j.rec.2021.07.010>
- PEREZ-MONTES, DE O. A.; PELLITERO, S. PUIG-DOMINGO, M. Obesity and GLP-1. *Minerva Endocrinol*, v.46,n.2,p.168-176,2021. Doi: <https://10.23736/S2724-6507.20.03369-6>
- REIDTJ, KORNER J. Medical and surgical treatment of obesity. *Med Clin North Am*, v.106,n.5,p837-852,2022. Doi: <https://10.1016/j.mcna.2022.03.002>
- RSTUDIO. Versão 2023.06.1+524 para Windows 10 [software]. Disponível em: <http://rstudio.org>. Acesso em: 20 set. 2023.
- RUBINO, D.; ABRAHAMSSON, N.; DAVIES, M.; HESSE, D.; GREENWAY, F.L. JENSEN, C.; LINGVAY, I.; MOSENZON, O.; ROSENSTOCK, J.; RUBIO, M.A.; RUDOFISKY, G.; TADAYON, S.; WADDEN, T.A.; DICKER, D. STEP 4 Investigators. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, v.325,n.14,p.1414-1425,2021. Doi: <https://10.1001/jama.2021.3224>
- SAFAEI, M.; SUNDARARAJAN, E.A.; DRISS, M.; BOULILA, W.; SHAPI'I, A. A systematic review of the obesity literature: understanding the causes and consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Comput Biol Med*, v.136,p.104754,2021. Doi: <https://10.1016/j.compbimed.2021.104754>
- SAMPAIO, R.M.M.; SOARES, A.P.S.; DOS SANTOS, P.M.R. Estresse no trabalho, estado nutricional e comportamento alimentar: estudo com funcionários de um centro universitário. *Revista Brasileira de Nutrição Esportiva*, v.16,n.99,p.297-305,2022. Disponível em: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8680534>
- SBCBM. Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. 2022. Disponível em: <https://www.sbcbm.org.br/obesidade-atinge-mais-de-67-milhoes-de-pessoas-no-brasil-em2022-/#:~:text=Dados%20do%20Minist%C3%A9rio%20da%20Sa%C3%BAde,863.086%20pessoas%20no%20ano%20passado>. Acesso em: 19 ago. 2023
- SHI, Q.; WANG, Y.; HAO, Q.; VANDVIK, P.O.; GUYATT, G.; LI, J.; CHEN, Z.; XU, S.; SHEN, Y.; GE, L.; SUN, F.; LI, L.; YU, J.; NONG, K.; ZOU, X.; ZHU, S.; WANG, C.; ZHANG, S.; QIAO, Z.; JIAN, Z.; LI, Y.; ZHANG, X.; CHEN, K.; QU, F.; WU, Y.; HE, Y.; TIAN, H.; LI, S. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*, v.399,n.10321,p. 259-269,2022. Doi: [https://10.1016/S0140-6736\(21\)01640-8](https://10.1016/S0140-6736(21)01640-8)
- SINGH, G.; KRAUTHAMER, M.; BJALME-EVANS, M. Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management. *J Investiga Med*, v.70,n.1,p.5-13,2022. Doi: <https://10.1136/jim-2021-001952>
- SISVAN. Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional. 2023. Disponível em: <https://sisaps.saude.gov.br/sisvan/relatoriopublico/estadonutricional>. Acesso em: 19 ago. 2023.
- Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. Obesidade atinge mais de 6,7 milhões de pessoas no Brasil em 2022. Disponível em: <https://www.sbcbm.org.br/obesidade-atinge-mais-de-67-milhoes-de-pessoas-no-brasil-em-2022/>. Acesso em: 19 jul. 2023.
- TAROZO, M.; PESSA, R.P. Impacto das Consequências Psicossociais do Estigma do Peso no Tratamento da Obesidade: uma Revisão Integrativa da Literatura. *Psicologia Ciência e Profissão*, v.40,p.1-16,2020. Doi: <https://doi.org/10.1590/1982-3703003190910>

US. Food and Drug Administration (FDA) . Advancing health through innovation: new drug therapy approvals 2021. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/155227/download> . Acesso em: 19 ago. 2023.

WHARTON, S.; CALANNA, S.; DAVIES, M.; DICKER, D.; GOLDMAN, B.; LINGVAY, I.; MOSENZON, O.; RUBINO, D.M.; THOMSEN, M.; WADDEN, T.A.; PEDERSEN, S. D. 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 Obes Metab*, v.24,n.1,p.94-105,2022. Doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14551>

WILDING, J.P.H.; BATTERHAM, R.L.; CALANNA, S.; DAVIES, M.; VAN GAAL, L.F.; LINGVAY, I.; MCGOWAN, B.M. ROSENSTOCK, J.; TRAN, M.T.D.; WADDEN, T.A.; WHARTON, S.; YOKOTE, K.; ZEUTHEN, N.; KUSHNER, R.F. STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*, v.384,n.11,p.989-1002,2021. Doi: <https://10.1056/NEJMoa2032183>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. World health statistics 2023. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1502907/retrieve> . Acesso em: 19 ago. 2023.

World Obesity Federation, World Obesity Atlas 2023. Disponível em: <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=19> . Acesso em: 11 set . 2023

ZINMAN, B.; BHOSEKAR, V.; BUSCH, R.; HOLST, I.; LUDVIK, B.; THIELKE, D.; THRASHER, J.; WOO, V.; PHILIS-TSIMIKAS, A. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, v.7,n.5,p.356-367,2019. Doi: [https://10.1016/S2213-8587\(19\)30066-X](https://10.1016/S2213-8587(19)30066-X)

SUBMETIDO EM:29.12.2023

ACEITO EM: 25.1.2024