



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DO PARÁ
CURSO DE MEDICINA

ALINE FERREIRA BEZERRA
GABRIELA SANTOS COELHO
GABRIELLA MENDANHA SALES
GUSTAVO COELHO SANTOS

OS EFEITOS COLATERAIS DOS ANÁLOGOS DE GLP-1 EM
INDIVÍDUOS NÃO DIABÉTICOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA
DA LITERATURA

MARABÁ-PA

2024

**ALINE FERREIRA BEZERRA
GABRIELA SANTOS COELHO
GABRIELLA MENDANHA SALES
GUSTAVO COELHO SANTOS**

**OS EFEITOS COLATERAIS DOS ANÁLOGOS DE GLP-1 EM
INDIVÍDUOS NÃO DIABÉTICOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA
DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão do Curso, apresentado ao curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas do Pará como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. MSc. Thaise Silva Gomes

**MARABÁ-PA
2024**

ALINE FERREIRA BEZERRA
GABRIELA SANTOS COELHO
GABRIELLA MENDANHA SALES
GUSTAVO COELHO SANTOS

**OS EFEITOS COLATERAIS DOS ANÁLOGOS DE GLP-1 EM INDIVÍDUOS
NÃO DIABÉTICOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de
Curso aprovado pela Banca
Examinadora para obtenção do
título de Bacharel em Medicina,
no Curso de Medicina da
Faculdade de Ciências Médicas
do Pará, FACIMPA.

Marabá, 20 de junho de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Me Thaise Silva Gomes (Orientadora)
Mestre em Saúde Pública
Faculdade de Ciências Médicas do Pará

Profa. Esp. Amanda Souza Oliveira (Examinador I)
Enfermeira do Trabalho
Faculdade de Ciências Médicas do Pará

Prof. Mse. Jonathas Alves Monteiro Neto (Examinador II)
Médico Psiquiatra e Mestre em Psiquiatria Médica e Cirúrgica
Faculdade de Ciências Médicas do Pará

Obs. A data de aprovação e assinaturas dos membros componentes da banca examinadora são colocadas após a defesa do traba

RESUMO

Os análogos de GLP-1 têm demonstrado eficácia significativa na promoção da perda de peso e na melhoria de parâmetros metabólicos em indivíduos não diabéticos, ampliando seu potencial terapêutico além do tratamento do diabetes. Nesta perspectiva, o presente estudo tem como objetivo analisar os efeitos colaterais dos análogos de GLP-1 em pessoas não diabéticas, fornecendo subsídios para uma prática clínica mais embasada e informada. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada por meio das bases de dados PUBMED, SCIELO e SCIENCE DIRECT. Um total de 1.697 artigos completos foram triados e avaliados, e 10 estudos foram elegíveis para compor a revisão. Os estudos investigaram três tipos de análogos de GLP-1: semaglutida, liraglutida e exenatida, com doses variando de 0,4 a 3,0 mg. Todos os três análogos demonstraram eficácia na redução de peso, alcançando perdas de peso de até 16,0% com o uso da semaglutida. Os efeitos adversos mais comuns dos análogos do GLP-1 foram os efeitos gastrointestinais, geralmente náuseas, vômitos, diarreia e constipação. Os análogos de GLP-1 mostram-se promissores na promoção da perda de peso em pessoas não diabéticas, embora seus efeitos colaterais gastrointestinais, como náuseas e diarreia, devam ser considerados e monitorados cuidadosamente na prática clínica.

PALAVRAS-CHAVE: Análogos de GLP-1, Redução de peso, Efeitos adversos, Terapêutica.

RESUMEN: Los análogos de GLP-1 han demostrado una eficacia significativa en la promoción de la pérdida de peso y en la mejora de los parámetros metabólicos en individuos no diabéticos, ampliando así su potencial terapéutico más allá del tratamiento de la diabetes. En esta perspectiva, el presente estudio tiene como objetivo analizar los efectos secundarios de los análogos de GLP-1 en personas no diabéticas, proporcionando información para una práctica clínica más fundamentada e informada. Se trata de una revisión integrativa de la literatura, realizada a través de las bases de datos PUBMED, SCIELO y SCIENCE DIRECT. Se revisaron y evaluaron un total de 1.697 artículos completos, de los cuales 10 estudios fueron elegibles para la revisión. Los estudios investigaron tres tipos de análogos de GLP-1: semaglutida, liraglutida y exenatida, con dosis que variaban de 0,4 a 3,0 mg. Los tres análogos demostraron eficacia en la reducción de peso, logrando pérdidas de peso de hasta el 16,0% con el uso de semaglutida. Los efectos adversos más comunes de los análogos de GLP-1 fueron los efectos gastrointestinales, principalmente náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento. Los análogos de GLP-1 se muestran prometedores en la promoción de la pérdida de peso en personas no diabéticas, aunque sus efectos secundarios gastrointestinales, como las náuseas y la diarrea, deben ser considerados y monitoreados cuidadosamente en la práctica clínic

KEYWORDS: GLP-1 analogues, Weight loss, Adverse effects, Therapeutics.

1. INTRODUÇÃO

Os agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) ou análogos de GLP-1, são uma classe de medicamentos amplamente utilizada no tratamento do diabetes tipo 2 devido aos seus efeitos benéficos na regulação da glicose no sangue (KRISTENSEN et al., 2019). No entanto, esses medicamentos também têm despertado interesse em sua aplicação em pessoas não diabéticas, especialmente na gestão do peso corporal e em casos de síndrome metabólica (DRUCKER et al., 2022). Além de promoverem a perda de peso, esses agonistas apresentam benefícios adicionais nos resultados cardiovasculares e renais (KRISTENSEN et al., 2019).

A obesidade é uma condição crônica que afeta negativamente múltiplos sistemas do corpo, aumentando a morbimortalidade e gerando impactos significativos nas esferas clínicas, sociais e econômicas (MCCAFFERTY; HILL; GUNN, 2020). Sua prevalência global a torna uma pandemia, associada a diversas comorbidades e problemas psicológicos. A complexa interação entre fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida contribui para sua patogênese, enquanto o Índice de Massa Corporal (IMC) é amplamente utilizado para quantificá-la, sendo considerada quando o IMC é igual ou superior a 30 kg/m² (CENA; CHIOVATO; NAPPI, 2020; KUSHNER et al., 2020).

A importância da perda de peso na obesidade é fundamental para melhorar a qualidade de vida e reduzir os impactos sociais e econômicos (MULDER et al., 2020). No entanto, as mudanças no estilo de vida podem não ser suficientes para atingir a meta de peso devido às adaptações hormonais, metabólicas e neuronais associadas à obesidade (RYAN et al., 2020). Nesse contexto, os medicamentos antiobesidade, como os agonistas do GLP-1, desempenham um papel complementar valioso na intensificação e na manutenção da perda de peso (KRISTENSEN et al., 2019).

Adicionalmente, o GLP-1 retarda o esvaziamento gástrico e reduz o apetite, sendo os análogos mais reconhecidos a liraglutida, albiglutida, dulaglutida, exenatida e lixisenatida, todos caracterizados por uma meia-vida

mais prolongada em comparação com o hormônio endógeno (WILDING et al., 2021).

No entanto, é crucial considerar que os agonistas do GLP-1 podem apresentar efeitos colaterais, especialmente em indivíduos não diabéticos (KRISTENSEN et al., 2019). Além disso, a compulsão alimentar, caracterizada por uma ingestão excessiva de alimentos acompanhada por perda de controle, é um sintoma central de transtornos alimentares como o transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP) e a bulimia nervosa (BN), que também podem beneficiar-se de intervenções farmacológicas como os análogos do GLP-1 (AOUN et al., 2024).

A ativação desses receptores regula o comportamento alimentar e pode reduzir a alimentação orientada por recompensa, sugerindo um potencial para reduzir episódios de compulsão alimentar em condições como BN e TCAP (AOUN et al., 2024). Os agonistas do GLP-1, ao agirem nos mecanismos centrais e periféricos de regulação do apetite e do peso, oferecem uma nova perspectiva no tratamento desses transtornos alimentares (BAGGIO; DRUCKER, 2021).

Portanto, considerando o crescente interesse na utilização de análogos de GLP-1 para a perda de peso e melhoria metabólica em pessoas não diabéticas, é essencial investigar os potenciais efeitos adversos associados a essa prática. Esta revisão integrativa da literatura tem como objetivo analisar os efeitos colaterais dos análogos de GLP-1 em pessoas não diabéticas, fornecendo subsídios para uma prática clínica mais embasada e informada.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa de caráter qualitativo para a construção de uma revisão de literatura integrativa.

Para elaboração da pergunta norteadora foi utilizada a estratégia PICO: População **(P)**: Pessoas não diabéticas; Intervenção **(I)**: Uso de análogos de GLP-1; Comparação **(C)**: Não se aplica, pois o foco é nos efeitos colaterais dos

análogos de GLP-1; Resultado **(O)**: Identificação e análise dos efeitos colaterais decorrentes do uso de análogos de GLP-1 em pessoas não diabéticas.

Com base nessa estratégia, foi elaborada a seguinte pergunta norteadora: "Quais são os principais efeitos colaterais dos análogos de GLP-1 em pessoas não diabéticas, conforme relatado na literatura científica?".

A seleção dos artigos que comporam este estudo ocorreu nas bases de dados do *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), da *Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE/PUBMED), e SCIENCE DIRECT, por meio dos seguintes descritores: "Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon"; "Terapêutica"; "Efeitos adversos" (de acordo com Descritores em Ciências e Saúde - DeCS), e na língua inglesa "Glucagon-Like Peptide 1"; "Therapeutics"; "Adverse Effects" (de acordo com Medical Subject Headings - MESH). Para interligar esses descritores foi utilizado o conectivo booleano "and".

Durante a pesquisa e seleção de estudos, foram utilizadas as seguintes estratégias de busca.

Quadro 1. Estratégia de busca dos artigos incluídos

Base de dados	Estratégia de busca
PUBMED	("glucagon-like peptide 1"[MeSH Terms] OR "glucagon-like peptide 1"[All Fields] OR "glucagon like peptide 1"[All Fields]) AND ("adverse effects"[Subheading] OR ("adverse"[All Fields] AND "effects"[All Fields]) OR "adverse effects"[All Fields]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])
SCIELO	"glucagon-like peptide 1" AND "adverse effects" AND "therapeutics"
SCIENCE DIRECT	"glucagon-like peptide 1" AND "adverse effects" AND "therapeutics"

Fonte: Autor (2024)

Na base de dados PUBMED utilizou-se o filtro dos últimos 5 anos; no SCIELO não foi colocado filtro e na base SCIENCE DIRECT selecionou-se o período de 2018 a 2023.

Foram incluídos estudos publicados no período de 2018 a 2023, em língua portuguesa e inglesa, pesquisas primárias, relatos de experiência e ensaios

clínicos. Foram excluídos os estudos que não retrataram a temática em pauta, as repetições e pesquisas de revisão.

A organização e análise dos dados para esta revisão integrativa seguiram as seis etapas delineadas por Dantas et al. (2022) para condução desse tipo de estudo. Inicialmente, foi definida a pergunta norteadora que orientou toda a busca por informações relevantes. Em seguida, realizou-se uma pesquisa abrangente para identificar todos os artigos pertinentes à temática em questão, abrangendo o período de 2017 a 2023 e considerando estudos em língua portuguesa e inglesa, pesquisas primárias, relatos de experiência e ensaios clínicos.

Após a busca, os dados relevantes dos estudos selecionados foram sintetizados e organizados para uma análise mais aprofundada. Os resultados obtidos foram apresentados e discutidos, destacando os principais achados relacionados aos efeitos colaterais dos análogos de GLP-1 em pessoas não diabéticas conforme relatado na literatura científica. Um resumo dos resultados foi elaborado para fornecer uma visão geral das descobertas.

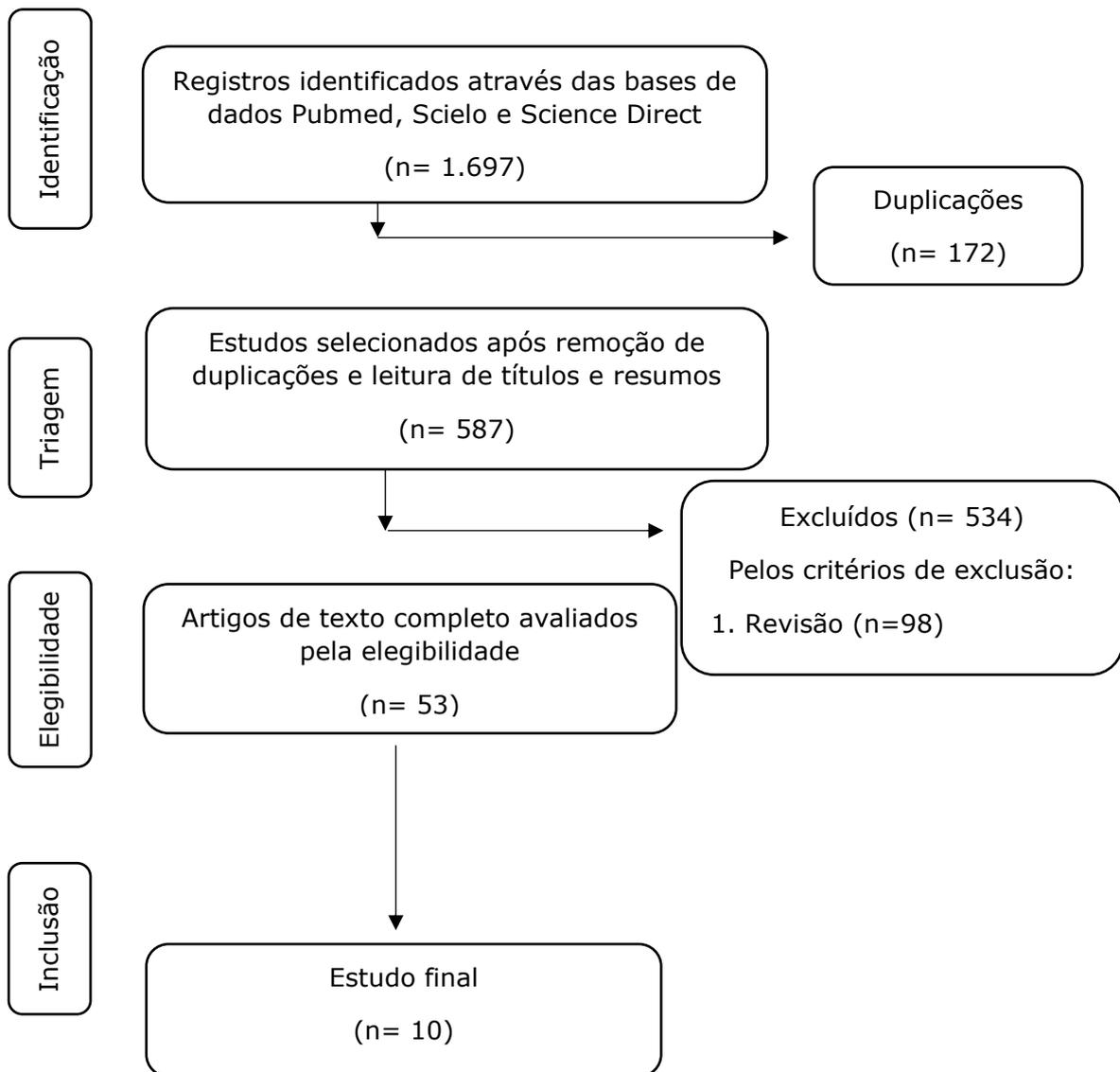
Por fim, o trabalho foi concluído com a apresentação das conclusões derivadas da análise e síntese dos dados coletados, contribuindo assim para o entendimento dos efeitos colaterais dos análogos de GLP-1 nesse grupo específico de indivíduos.

3. RESULTADOS

Um total de 1.697 artigos completos foram triados e avaliados. Após a avaliação dos títulos e resumos, 1.644 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade. Após a seleção e análise dos artigos, foram elegíveis 10 estudos para compor esta revisão integrativa.

Na Figura 1, é possível visualizar o fluxograma do processo de busca e seleção dos artigos incluídos nesta revisão integrativa.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos



Fonte: Autor (2024)

No Quadro 2, é possível verificar as características clínicas da amostra dos estudos incluídos nesta revisão.

Quadro 2. Características clínicas da amostra dos estudos incluídos. (n = 10)

Autor/ Ano	Tipo de Estudo	Amostra	Análogo GLP-1 (tempo e dose)	Peso Perdido
WADDEN et al. (2019)	Ensaio Clínico Randomizado	<ul style="list-style-type: none"> •N: 150 •Adultos •Ambos os sexos •IMC: 38,4±4,9 Kg/m² •Peso: 108,4±17,5 kg 	Liraglutida (3,0 mg) 12 semanas	- 11,5±1,3%
WILDING et al. (2021)	Ensaio Clínico Randomizado	<ul style="list-style-type: none"> •N: 1.961 •Adultos •Ambos os sexos •IMC: 38 Kg/m² •Peso: 105,3 Kg 	Semaglutida (2,4 mg) 68 semanas	- 14,9%
WADDEN et al. (2021)	Ensaio Clínico Randomizado	<ul style="list-style-type: none"> •N: 611 •Adultos •Ambos os sexos •IMC: 38 Kg/m² •Peso: 104,5 Kg 	Semaglutida (2,4 mg) 68 semanas	- 16,0%
O'NEIL et al. (2018)	Ensaio Clínico Randomizado	<ul style="list-style-type: none"> •N: 957 •Adultos •Ambos os sexos •IMC: 39,3 Kg/m² •Peso: 111,5 Kg 	Semaglutida (0,4 mg) Liraglutida (3,0 mg) 52 semanas	-13,8% a - 11,2%
RUBINO et al. (2021)	Ensaio Clínico Randomizado	<ul style="list-style-type: none"> •N: 902 •Adultos •Ambos os sexos •IMC: 38,4 Kg/m² •Peso: 107,2 kg 	Semaglutida (2,4 mg) 48 semanas	- 10,6%
LINCOFF et al. (2023)	Ensaio Clínico Randomizado	<ul style="list-style-type: none"> •N: 17.604 •Adultos •Ambos os sexos •IMC:33,3±5,0 Kg/m² •Peso: 96,5±17,5 Kg 	Semaglutida (2,4 mg) 104 semanas	- 9,39%
ROTH et al. (2021)	Ensaio Clínico Randomizado	<ul style="list-style-type: none"> •N: 42 •Adolescentes •Ambos os sexos •IMC:37,3±7,1 Kg/m² •Peso: 95,1±27,9 Kg 	Exenatida (2,0 mg) 36 semanas	- 1,7±1,8%

HALAWI et al. (2017)	Ensaio Clínico Randomizado	<ul style="list-style-type: none"> •N: 40 •Adultos •Ambos os sexos •IMC: 37,2 Kg/m² •Peso: 103,7 Kg 	Liraglutida (3,0 mg) 16 semanas	- 5,3%
FRIEDRICHSEN et al. (2021)	Ensaio Clínico Randomizado	<ul style="list-style-type: none"> •N: 72 •Adultos •Ambos os sexos •IMC: 34,4 Kg/m² •Peso: 105,5 Kg 	Semaglutida (2,4 mg) 20 semanas	- 9,9%
RUBINO et al. (2022)	Ensaio Clínico Randomizado	<ul style="list-style-type: none"> •N: 338 •Adultos •Ambos os sexos •IMC: 37,5Kg/m² •Peso: 104,5 Kg 	Semaglutida (2,4 mg) Liraglutida (3,0 mg) 68 semanas	- 15,8% - 6,4%

Fonte: Autor (2024)

Com base nos dados apresentados, observa-se que todos os estudos incluídos foram ensaios clínicos randomizados, abordando predominantemente adultos com obesidade (IMC > 30,0 Kg/m²). Os estudos investigaram três tipos de análogos de GLP-1: semaglutida, liraglutida e exenatida, com doses variando de 0,4 a 3,0 mg. Todos os três análogos demonstraram eficácia na redução de peso, alcançando perdas de peso de até 16,0% com o uso da semaglutida. Esses resultados destacam a relevância dos análogos de GLP-1 como opções terapêuticas eficazes para o tratamento da obesidade.

Na Tabela 1, é possível visualizar os principais efeitos adversos relatados nos estudos incluídos. Percebe-se que os efeitos adversos mais comuns dos análogos do GLP-1 foram os efeitos gastrointestinais, geralmente náuseas, vômitos, diarreia e constipação.

Tabela 1. Efeitos colaterais dos análogos de GLP-1 relatados nos estudos incluídos. (n = 10)

Autor/ Ano	Efeitos Colaterais Leves
WADDEN et al. (2019); WILDING et al. (2021); WADDEN et al. (2021); O'NEIL et al. (2018); RUBINO et al. (2021); LINCOFF et al. (2023); ROTH	Náusea, prisão de ventre, diarreia, vômitos e obstipação, tontura, dor de cabeça.

et al. (2021); HALAWI et al. (2017); FRIEDRICHSEN et al. (2021); RUBINO et al. (2022).	
Autor/ Ano	Efeitos Colaterais Graves
WADDEN et al. (2019); WILDING et al. (2021); RUBINO et al. (2021); LINCOFF et al. (2023); HALAWI et al. (2017); FRIEDRICHSEN et al. (2021); RUBINO et al. (2022).	Asma, cálculos biliares, gastroenterite, pneumonia e infecção de feridas, distúrbios hepatobiliares

Fonte: Autor (2024)

4. DISCUSSÃO

Os agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) têm mostrado um efeito significativo na perda de peso em indivíduos com sobrepeso ou obesidade. Diversos estudos investigaram os efeitos de diferentes medicamentos GLP-1, como liraglutida e semaglutida, isolados ou combinados com intervenções no estilo de vida, sobre seus efeitos na perda de peso e reações adversas.

4.1 Efeitos do GLP-1 sobre a perda de peso

Os análogos do GLP-1, como liraglutida e semaglutida, têm se mostrado eficazes na promoção da perda de peso em vários estudos clínicos, destacando seu potencial terapêutico em indivíduos obesos ou com sobrepeso.

Wadden et al. (2019) conduziram um estudo com 150 adultos obesos, randomizados para receber terapia intensiva comportamental (IBT) isolada, IBT combinada com liraglutida (3,0 mg) ou IBT com liraglutida e uma dieta de substituição de refeição (1.000–1.200 kcal/dia) por 12 semanas. Após um ano, as perdas médias de peso foram significativamente maiores nos grupos que receberam liraglutida, com reduções de 11,5% e 11,8% do peso basal, comparado a 6,1% no grupo IBT sozinho. Esses resultados destacam a eficácia da liraglutida em promover perdas de peso clinicamente significativas, especialmente quando combinada com uma dieta estruturada e IBT.

Halawi et al. (2017) corroboraram esses achados em um estudo com 40 adultos, randomizados para receber liraglutida (3,0 mg) ou placebo. Os participantes que receberam liraglutida apresentaram uma maior perda de peso, atingindo uma redução de 5,3%, e relataram uma maior sensação de saciedade em comparação com aqueles no grupo placebo. O tratamento com liraglutida também atrasou significativamente o esvaziamento gástrico de sólidos, contribuindo para a sensação de saciedade e perda de peso.

Wilding et al. (2021) avaliaram os efeitos da semaglutida subcutânea (2,4 mg) em um estudo duplo-cego com 1.961 adultos. Após 68 semanas, a perda média de peso foi de 14,9% no grupo semaglutida, comparado a 2,4% no grupo placebo. Uma proporção significativamente maior de participantes no grupo semaglutida alcançou reduções de peso de 5%, 10% e 15% ou mais, indicando a superioridade da semaglutida sobre o placebo em termos de eficácia na perda de peso.

Em um estudo semelhante, Wadden et al. (2021) conduziram uma pesquisa com 611 adultos obesos ou com sobrepeso, randomizados para receber semaglutida ou placebo por 68 semanas. O grupo semaglutida apresentou uma perda média de peso de 16,0%, comparado a 5,7% no grupo placebo. As taxas de perda de peso de pelo menos 5%, 10% e 15% foram significativamente maiores no grupo semaglutida, demonstrando sua eficácia na redução de peso.

O'Neil et al. (2018) compararam várias doses de semaglutida em um estudo com 957 participantes, observando uma perda de peso média de até 13,8% com a dose mais alta (0,4 mg), comparado a 2,3% no grupo placebo. Esses resultados mostraram uma eficácia dose-dependente da semaglutida na redução de peso corporal.

Rubino et al. (2021) investigaram a continuidade do tratamento com semaglutida (2,4 mg) após um período de 20 semanas de run-in, onde os 902 participantes inicialmente perderam uma média de 10,6% do peso corporal. Aqueles que continuaram com semaglutida por mais 48 semanas mantiveram e aumentaram essa perda de peso, enquanto aqueles que mudaram para placebo

recuperaram parte do peso perdido, destacando a importância da manutenção do tratamento.

Além desses estudos, Lincoff et al. (2023) investigaram os efeitos da semaglutida em 17.604 pacientes com índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 27 e doença cardiovascular preexistente, mas sem diabetes. A semaglutida foi administrada subcutaneamente na dose de 2,4 mg uma vez por semana, por uma duração média de 33 meses. Os resultados demonstraram uma redução significativa de 20% no risco de eventos cardiovasculares compostos, incluindo morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral não fatal.

No estudo de Friedrichsen et al. (2021), 72 participantes foram randomizados para receber 2,4 mg de semaglutida subcutânea semanalmente. Em adultos com obesidade, a semaglutida reduziu o apetite, melhorou o controle da alimentação, diminuiu o desejo por comida e a ingestão calórica ad libitum, e levou a uma redução média de peso corporal de 10,4 kg (9,9% do peso inicial), em comparação com 0,4 kg (0,4% do peso inicial) no grupo placebo.

Rubino et al. (2022) compararam diretamente semaglutida (2,4 mg) e liraglutida (3,0 mg), encontrando que a semaglutida foi significativamente mais eficaz na perda de peso, com uma redução média de 15,8% em comparação com 6,4% para liraglutida após 68 semanas. A semaglutida também apresentou uma maior proporção de participantes alcançando perdas de peso de 10%, 15% e 20% ou mais.

Por outro lado, Roth et al. (2021) investigaram os efeitos de 2,0 mg do Exenatida (ExQW), um análogo de GLP-1, em 42 participantes com obesidade hipotalâmica. Embora a mudança percentual no IMC não tenha sido significativa entre os grupos ExQW e placebo após 36 semanas, houve uma redução significativa na massa gorda corporal total (-3,1 kg) e na circunferência da cintura (-3,5 cm) no grupo ExQW. Parâmetros metabólicos como HbA1c, tolerância à glicose e lipídios séricos não mostraram alterações significativas, sugerindo que o ExQW é um tratamento seguro e promissor para melhorar ou estabilizar a obesidade hipotalâmica em crianças e adultos jovens, com benefícios na redução da gordura corporal e da circunferência da cintura.

Os análogos do GLP-1, como liraglutida e semaglutida, demonstram uma eficácia significativa na promoção da perda de peso em diversos contextos clínicos. Os efeitos variam de acordo com a dosagem e a combinação com outras intervenções, como dietas estruturadas e terapia comportamental. A semaglutida, em particular, mostra uma eficácia dose-dependente e superior em comparação com a liraglutida, proporcionando reduções substanciais no peso corporal e melhorando parâmetros metabólicos em indivíduos obesos ou com sobrepeso. No entanto, esses análogos podem causar efeitos colaterais, principalmente distúrbios gastrointestinais como náuseas, diarreia e constipação, que são geralmente leves a moderados e transitórios.

4.2 Efeitos colaterais do uso de GLP-1

Os análogos do GLP-1, como liraglutida e semaglutida, são amplamente utilizados para o tratamento de condições metabólicas, mas estão associados a vários efeitos colaterais, predominantemente gastrointestinais. Diversos estudos têm detalhado a incidência e gravidade desses efeitos colaterais, fornecendo uma visão abrangente sobre a tolerabilidade desses medicamentos.

Wadden et al. (2019) relataram que os participantes tratados com liraglutida experimentaram efeitos colaterais com uma incidência significativamente maior do que aqueles tratados apenas com terapia comportamental intensiva. Efeitos como náusea, constipação, infecção respiratória superior e gastroenterite foram notáveis, com uma diferença de incidência de 10 pontos percentuais ou mais. Além disso, houve seis eventos adversos graves, incluindo asma, cálculos biliares, gastroenterite, pneumonia e infecção de feridas, todos resolvidos completamente.

Wilding et al. (2021) observaram que náuseas e diarreia foram os efeitos colaterais mais comuns associados ao uso de semaglutida. Esses eventos foram geralmente transitórios e de intensidade leve a moderada, diminuindo com o tempo. No entanto, a taxa de interrupção do tratamento devido a eventos gastrointestinais foi maior no grupo semaglutida (4,5%) em comparação ao

grupo placebo (0,8%). Distúrbios gastrointestinais como náuseas, diarreia, vômitos e constipação foram notificados com mais frequência em participantes que receberam semaglutida (74,2%) do que naqueles que receberam placebo (47,9%).

Em outro estudo de Wadden et al. (2021), eventos adversos gastrointestinais foram mais comuns entre os participantes que receberam semaglutida em comparação com o grupo placebo (82,8% vs. 63,2%). A interrupção do tratamento devido a esses eventos ocorreu em 3,4% dos participantes que receberam semaglutida, enquanto nenhum participante do grupo placebo interrompeu o tratamento por esses motivos. A incidência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos de tratamento (95,8% para semaglutida e 96,1% para placebo), com distúrbios gastrointestinais, como náuseas, prisão de ventre, diarreia e vômitos, sendo os mais frequentes.

O estudo de O'Neil et al. (2018) demonstrou uma boa tolerabilidade geral das diferentes doses de semaglutida, sem preocupações adicionais de segurança. Os eventos adversos mais comuns estavam relacionados à dose e incluíam sintomas gastrointestinais, principalmente náuseas, consistentes com observações anteriores de agonistas do receptor GLP-1. A maioria dos eventos adversos foi de intensidade leve (69%) ou moderada (28%), enquanto eventos graves foram raros e não mostraram associação com o tratamento ativo ou a dose de semaglutida.

Rubino et al. (2021) observaram que eventos gastrointestinais foram mais frequentes com a continuação da semaglutida subcutânea em comparação com o placebo. Durante o período de run-in, 84,3% dos participantes experimentaram eventos adversos, principalmente distúrbios gastrointestinais. A maioria desses eventos foi de intensidade leve a moderada e a maioria dos participantes se recuperou sem interromper o tratamento. Eventos adversos graves foram raros, relatados em 2,3% durante o período de run-in e em 7,7% para a semaglutida e 5,6% para o placebo durante o período randomizado.

Lincoff et al. (2023) relataram que eventos adversos foram mais comuns no grupo semaglutida do que no grupo placebo. Eventos adversos graves foram reportados em 33,4% dos pacientes no grupo semaglutida e em 36,4% no grupo

placebo. A descontinuação permanente devido a eventos adversos ocorreu em 16,6% dos pacientes no grupo semaglutida e em 8,2% no grupo placebo, sendo os distúrbios gastrointestinais a principal razão para a interrupção. Distúrbios relacionados à vesícula biliar também foram mais frequentes no grupo semaglutida.

No estudo de Roth et al. (2021), o ExQW foi bem tolerado, com eventos adversos gastrointestinais como náuseas, vômitos e diarreia sendo mais comuns no grupo ExQW. Reações no local da injeção e outros eventos, como constipação, tontura e dor de cabeça, também foram relatados. Dois pacientes no grupo ExQW apresentaram aumentos nos níveis de lipase circulante, sem sinais clínicos de pancreatite, que se normalizaram sem interrupção do tratamento.

Halawi et al. (2017) identificaram a náusea como o efeito adverso mais comum associado ao uso de liraglutida, afetando 12 dos 19 participantes no grupo de tratamento, em comparação com apenas 4 dos 21 no grupo placebo. Apenas a náusea apresentou uma diferença substancial entre os grupos. Episódios de náusea ocorreram principalmente nas primeiras cinco semanas de tratamento.

No estudo de Friedrichsen et al. (2021), os eventos adversos foram relatados por 80,6% dos participantes no grupo semaglutida e 91,7% no grupo placebo. A maioria dos eventos adversos foi leve ou moderada, com exceção de um abscesso colônico no grupo placebo e uma lesão grave relacionada a um acidente de motocicleta no grupo semaglutida. Eventos gastrointestinais, incluindo náuseas e diarreia, ocorreram mais frequentemente no grupo semaglutida (69,4%) em comparação com o grupo placebo (38,9%).

Rubino et al. (2022) relataram que eventos adversos gastrointestinais foram comuns com semaglutida (84,1%) e liraglutida (82,7%), comparados a 55,3% com placebo. A maioria desses eventos foi leve a moderada e ocorreu principalmente durante o aumento da dose. Distúrbios relacionados à vesícula biliar foram mais comuns com liraglutida (3,1%) do que com semaglutida (0,8%). Eventos adversos psiquiátricos, como insônia, foram mais frequentes com liraglutida. Não houve mortes durante o estudo.

Em resumo, os análogos do GLP-1, como liraglutida e semaglutida, estão associados principalmente a eventos adversos gastrointestinais, que são geralmente leves a moderados e transitórios. A descontinuação do tratamento devido a esses efeitos é mais comum com GLP-1 do que com placebo, mas a maioria dos eventos se resolve sem necessidade de interrupção permanente do tratamento. Distúrbios relacionados à vesícula biliar e eventos psiquiátricos, como insônia, também são relatados com alguma frequência, especialmente com liraglutida.

5. CONCLUSÃO

Diante dos estudos analisados, verificou-se que os análogos do GLP-1, como liraglutida e semaglutida, têm se mostrado altamente eficazes na promoção da perda de peso em indivíduos obesos ou com sobrepeso, com resultados substanciais em diversos estudos clínicos. Esses medicamentos, especialmente a semaglutida, demonstram uma eficácia dose-dependente e frequentemente superam outras intervenções em termos de redução de peso corporal e melhoria dos parâmetros metabólicos.

No entanto, o uso desses análogos está associado a uma gama de efeitos colaterais, predominantemente gastrointestinais, que são geralmente leves a moderados e transitórios. É importante que pacientes e profissionais de saúde estejam cientes desses potenciais efeitos adversos ao considerar o uso de GLP-1 para o manejo do peso, balanceando os benefícios terapêuticos com a possibilidade de eventos adversos.

O acompanhamento contínuo e a manutenção do tratamento são cruciais para otimizar os resultados e garantir a segurança dos pacientes.

REFERÊNCIAS

CENA, H.; CHIOVATO, L.; NAPPI, R. E. Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 105, n. 8, e2695–709, 2020.

DANTAS, H. L. L.; COSTA, C. R. B.; COSTA, L. de M. C.; LÚCIO, I. M. L.; COMASSETTO, I. Como elaborar uma revisão integrativa: sistematização do método científico. **Revista Recien - Revista Científica de Enfermagem**, [S. l.], v. 12, n. 37, p. 334–345, 2022.

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.

HALAWI, H.; KHEMANI, D.; ECKERT, D.; O'NEILL, J.; KADOUH, H.; GROTHE, K. et al. Effects of liraglutide on weight, satiation, and gastric functions in obesity: a randomised, placebo-controlled pilot trial. **Lancet Gastroenterol Hepatol**, v. 2, n. 12, p. 890-899, 2017.

KRISTENSEN, S. L.; RØRTH. R.; JHUND PS, DOCHERTY KF, SATTAR N, PREISS D. et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. **Lancet Diabetes Endocrinol**, n. 7, n. 10, p. 776-785, 2019.

KUSHNER, R. F.; CALANNA, S.; DAVIES, M.; DICKER, D.; GARVEY, W. T.; GOLDMAN, B. et al. Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. **Obesity (Silver Spring)**, v. 28, n. 6, p. 1050-1061, 2020.

LINCOFF, A. M.; BROWN-FRANDSEN, K.; COLHOUN, H. M.; DEANFIELD, J.; EMERSON, S. S.; ESBJERG, S. et al. SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. **N Engl J Med**, v. 389, n. 24, p. 2221-2232, 2023.

MCCAFFERTY, B. J.; HILL, J. O.; GUNN, A. J. Obesity: Scope, Lifestyle Interventions, and Medical Management. **Tech Vasc Interv Radiol**, v. 23, n. 1, p. 100653, 2020.

MULDER, C. L.; LASSI, Z. S.; GRIEGER, J. A.; ALI, A.; JANKOVIC-KARASOULOS, T.; ROBERTS, C. T. et al. Cardio-metabolic risk factors among young infertile women: a systematic review and meta-analysis. **BJOG**, v. 127, n. 8, p. 930-939, 2020.

O'NEIL, P. M.; BIRKENFELD, A. L.; MCGOWAN, B.; MOSENZON, O.; PEDERSEN, S. D.; WHARTON, S. et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. **Lancet**, v. 392, n. 10148, p. 637-649, 2018.

ROTH, C. L.; PEREZ, F. A.; WHITLOCK, K. B.; ELFERS, C.; YANOVSKI, J. A.; SHOEMAKER, A. H. et al. A phase 3 randomized clinical trial using a once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist in adolescents and young adults with hypothalamic obesity. **Diabetes Obes Metab**, v. 23, n. 2, p. 363-373, 2021.

RUBINO, D. M.; GREENWAY, F. L.; KHALID, U.; O'NEIL, P.; M.; ROSENSTOCK, J.; SØRRIG, R. et al. STEP 8 Investigators. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v. 327, n. 2, p. 138-150, 2022.

RUBINO, D.; ABRAHAMSSON, N.; DAVIES, M.; HESSE, D.; GREENWAY, F. L.; JENSEN, C. et al. 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.

RYAN, D. H.; LINGVAY, I.; COLHOUN, H. M.; DEANFIELD, J.; EMERSON, S. S.; KAHN, S. E. et al. Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity (SELECT) rationale and design. **Am Heart J**, v. 229, p. 61-69, 2020.

WADDEN, T. A.; BAILEY, T. S.; BILLINGS, L. K.; DAVIES, M.; FRIAS, J. P.; KOROLEVA, A. et al. STEP 3 Investigators. 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**, v. 325, n. 14, p. 1403-1413, 2021.

WADDEN, T. A.; WALSH, O. A.; BERKOWITZ, R. I.; CHAO, A. M.; ALAMUDDIN, N.; GRUBER, K. et al. Intensive Behavioral Therapy for Obesity Combined with Liraglutide 3.0 mg: A Randomized Controlled Trial. **Obesity (Silver Spring)**, v. 27, n. 1, p. 75-86, 2019.

WILDING, J. P. H.; BATTERHAM, R. L.; CALANNA, S.; DAVIES, M.; VAN GAAL, L. F.; LINGVAY, I. et al. 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.

AO FINAL DO ARTIGO PREENCHER A TABELA ABAIXO

NOME DA REVISTA	Revista Contemporânea (e-ISSN 2447-0961/ ISSN 2764-7757)
QUALIS DA REVISTA (avaliação 2017-2020 – disponível em: https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/veiculoPublicacaoQualis/listaConsultaGeralPeriodicos.jsf	B1
O ARTIGO SUBMETIDO JÁ FOI APROVADO E/OU PUBLICADO ?	Somente aprovado
SE FOI PUBLICADO, LINK DE ACESSO AO ARTIGO	
SITE DA REVISTA	https://revistacontemporanea.com/?gad_source=1&gclid=CjwKCAjwMrqzBhAoEiwAXVpgoll9TibSkmM92Tyj6y7RjWyHOOOh6STx94vz3JDC8XBM5i1_ApmGbBoCa0IQAvD_BwE

Gabriela Santos Coelho, Gabriella Mendanha Sales, Aline Ferreira Bezerra, Gustavo Coelho Santos, Thaise Gomes e Silva:

Nós chegamos a uma decisão referente a sua submissão para o periódico Revista Contemporânea, "OS EFEITOS COLATERAIS DOS ANÁLOGOS DE GLP-1 EM INDIVÍDUOS NÃO DIABÉTICOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA".

Nossa decisão é de: Aceitar a Submissão

Após revisão do seu artigo por nossos avaliadores, informamos que o mesmo **FOI ACEITO sem correções obrigatórias**.

O formulário em anexo deve ser preenchido e reenviado juntamente com o artigo em word e o comprovante de pagamento para o e-mail editor@revistacontemporanea.com.

