

## **Efeitos adversos da semaglutida comparada à liraglutida: uma revisão integrativa de literatura**

**Adverse effects of semaglutide compared to liraglutide: an integrative literature review**

**Efectos adversos de la semaglutida en comparación con la liraglutida: una revisión bibliográfica integradora**

Recebido: 20/07/2022 | Revisado: 30/07/2022 | Aceito: 02/08/2022 | Publicado: 11/08/2022

**Ana Laura Silva Machado Moraes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0018-2919>

Universidade José do Rosário Vellano, Brasil

E-mail: [ana.moraes@aluno.unifenas.br](mailto:ana.moraes@aluno.unifenas.br)

**Beatriz Schiavoni Vilela**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0331-3526>

Universidade José do Rosário Vellano, Brasil

E-mail: [beatriz.vilela@aluno.unifenas.br](mailto:beatriz.vilela@aluno.unifenas.br)

**Bruna Cardoso Souza**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6910-8528>

Universidade José do Rosário Vellano, Brasil

E-mail: [bruna.csouza@aluno.unifenas.br](mailto:bruna.csouza@aluno.unifenas.br)

**Isadora de Figueiredo Infante Falleiros**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0302-410X>

Universidade José do Rosário Vellano, Brasil

E-mail: [Isadora.falleiros@aluno.unifenas.br](mailto:Isadora.falleiros@aluno.unifenas.br)

**Izabella Lara Pereira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0957-4097>

Universidade José do Rosário Vellano, Brasil

E-mail: [izabella.pereira@aluno.unifenas.br](mailto:izabella.pereira@aluno.unifenas.br)

**Jheovanna Silva Oliveira Ribeiro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0849-8769>

Universidade José do Rosário Vellano, Brasil

E-mail: [jheovanna.ribeiro@aluno.unifenas.br](mailto:jheovanna.ribeiro@aluno.unifenas.br)

### **Resumo**

**Introdução:** O tratamento para a obesidade tem apresentado grande evolução nos últimos anos. A liraglutida e a semaglutida são medicamentos que atuam na perda de peso, contribuindo para evitar as consequências metabólicas que o excesso de peso pode causar. Como todo fármaco, ambas apresentam efeitos colaterais, os quais influenciam na adesão ao tratamento. **Objetivo:** buscar na literatura quais as reações adversas da semaglutida, em comparação à liraglutida, quando utilizadas para fins de redução de peso. **Metodologia:** Buscou-se nas bases de dados Cochrane Library, PubMed, LILACS e CAPES pelos seguintes descritores: “GLP-1”, “adverse effects”, “safety”, “weight loss”, “liraglutide” e “obesity”, selecionando artigos em inglês e em português, publicados nos últimos 5 anos. Foram excluídas revisões, metanálises, monografias, teses de dissertação, livros, artigos incompletos e estudos cuja amostra populacional fosse composta por diabéticos ou que apresentassem fuga ao tema. **Resultados:** Foram selecionados 12 artigos como amostra final. Os principais efeitos colaterais em usuários de análogos de GLP-1 se concentraram no sistema gastrointestinal, sendo eles náusea, vômitos, dispepsia, constipação intestinal, diarreia e dores abdominais. Outros sistemas também apresentaram sintomas colaterais, mesmo que em menor frequência, tais como sistema nervoso central, cardiovascular, renal e hepática, além de serem relatados eventos psiquiátricos. A grande maioria dos estudos foram realizados em participantes adultos, sendo que apenas 1 teve como amostra um público infantil. Poucos casos foram classificados como graves, sendo a maioria dos sintomas leves ou moderados. **Considerações Finais:** O uso da semaglutida parece estar interligado a efeitos colaterais, principalmente no trato gastrointestinal, de maiores intensidades, quando comparado à liraglutida. No entanto, a perda de peso se mostrou maior em usuários de semaglutida.

**Palavras-chave:** Efeitos adversos; Emagrecimento; Liraglutida.

### **Abstract**

**Introduction:** The treatment for obesity has shown great evolution in recent years. Liraglutide and semaglutide are drugs that act on weight loss, contributing to avoid the metabolic consequences that overweight can cause. As with all drugs, both have side effects, which influence treatment adherence. **Objective:** To search the literature for adverse

reactions of semaglutide compared to liraglutide when used for weight loss. Methodology: The Cochrane Library, PubMed, LILACS, and CAPES databases were searched using the following keywords: "GLP-1", "adverse effects", "safety", "weight loss", "liraglutide", and "obesity", selecting articles in English and Portuguese published in the last 5 years. Reviews, meta-analyses, monographs, dissertation theses, books, incomplete articles, and studies whose population sample consisted of diabetics or that evaded the theme were excluded. Results: A final sample of 12 articles was selected. The main side effects in users of GLP-1 analogues were concentrated in the gastrointestinal system, namely nausea, vomiting, dyspepsia, constipation, diarrhea, and abdominal pain. Other systems also showed side symptoms, although at a lower frequency, such as central nervous system, cardiovascular, renal, and hepatic, as well as psychiatric events. The vast majority of the studies were conducted in adult participants, with only 1 in a sample of children. Few cases were classified as severe, with most symptoms being mild or moderate. Final Considerations: The use of semaglutide seems to be linked to side effects, especially in the gastrointestinal tract, of greater intensity when compared to liraglutide. However, weight loss was shown to be greater in semaglutide users. **Keywords:** Adverse effects; Weight loss; Liraglutide.

### Resumen

Introducción: El tratamiento de la obesidad ha presentado una gran evolución en los últimos años. La liraglutida y la semaglutida son fármacos que actúan sobre la pérdida de peso, contribuyendo a evitar las consecuencias metabólicas que puede provocar el sobrepeso. Como todo fármaco, ambos presentan efectos colaterales, los cuales influyen en la adhesión al tratamiento. Objetivo: buscar en la literatura cuáles son las razones adversas de la semaglutinación, en comparación con la liraglutinación, cuando se utiliza para fines de reducción de peso. Metodología: Se realizaron búsquedas en las bases de datos Cochrane Library, PubMed, LILACS y CAPES utilizando las siguientes palabras clave: "GLP-1", "adverse effects", "safety", "weight loss", "liraglutide" y "obesity", seleccionando artículos en inglés y portugués publicados en los últimos 5 años. Se excluyeron las revisiones, los meta-análisis, las monografías, las tesis doctorales, los libros, los artículos incompletos y los estudios cuya muestra poblacional estaba formada por diabéticos o que evadían el tema. Resultados: Se seleccionaron doce artículos como muestra final. Los principales efectos secundarios en los usuarios de análogos del GLP-1 se concentraron en el sistema gastrointestinal, a saber, náuseas, vómitos, dispepsia, estreñimiento, diarrea y dolor abdominal. Otros sistemas también mostraron síntomas secundarios, aunque con una frecuencia menor, como el sistema nervioso central, el cardiovascular, el renal y el hepático, además de los eventos psiquiátricos notificados. La gran mayoría de los estudios se llevaron a cabo en participantes adultos, y sólo 1 tenía una muestra infantil. Pocos casos se clasificaron como graves, la mayoría de los síntomas fueron leves o moderados. Consideraciones finales: El uso de semaglutida parece estar relacionado con efectos secundarios, especialmente en el tracto gastrointestinal, de mayor intensidad en comparación con liraglutida. Sin embargo, la pérdida de peso demostró ser mayor en los usuarios de semaglutida.

**Palabras clave:** Efectos adversos; Pérdida de peso; Liraglutida.

## 1. Introdução

A obesidade é uma condição crônica progressiva, cujos fatores podem ser de origem genética, metabólica, comportamental, sociocultural e/ou ambiental. A terapêutica anti-obesidade apresentou grande evolução durante os últimos anos, sendo atualmente composta por 5 medicamentos aprovados pela organização norte-americana Food and Drug Administration, sendo eles: orlistat, fentermina+topiramato, naltrexona+bupropiona, liraglutida e semaglutida. (Kushner et al., 2020; Yanovski & Yanovski, 2021)

A liraglutida e a semaglutida são análogos de GLP-1, um hormônio endógeno secretado no intestino delgado pelas células L, o qual atua sobre a insulina e o glucagon. Ambas apresentam mecanismos de ação parecidos, causando o aumento da liberação de insulina, a redução de secreção do glucagon e o retardo do esvaziamento gástrico. Dessa forma, há a redução de picos glicêmicos pós-prandiais, ingestão reduzida de calorias, e, conseqüentemente, perda de peso corporal. A principal diferença entre as duas substâncias está na meia-vida de eliminação; enquanto a liraglutida tem uma meia-vida de até 14h, a semaglutida atinge uma meia-vida de quase 1 semana. (Blundell et al., 2017; Nauck et al., 2021)

Inicialmente, os efeitos farmacológicos dos análogos de GLP-1 se mostraram eficazes para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2. No entanto, seu uso se mostrou favorável à perda de peso, sendo atualmente receitados para pacientes adultos com obesidade ou sobrepeso, sendo que a semaglutida apresenta índices de emagrecimento mais satisfatórios do que a liraglutida, com doses menores. Nesse contexto, os análogos de GLP-1 têm sido utilizados de forma irregular e muitas vezes ilegal, cujo intuito principal é a redução de peso. As principais conseqüências relacionadas ao uso do medicamento são,

principalmente, a nível gastrointestinal, causando enjoos, vômitos, diarreia, constipação e dor no abdome, além de outros efeitos, como a retinopatia. (Knudsen & Lau, 2019; Wilding et al., 2021; Medeiros, 2021)

Devido ao uso indiscriminado de medicamentos controlados que causam o emagrecimento, urgiu a necessidade de compreender quais os efeitos que essa prática pode causar. Dessa forma, o estudo visou identificar na literatura mundial quais as consequências do uso da semaglutida, em comparação à liraglutida, quando utilizadas para fins de redução de peso, de modo a alertar ao meio científico e à população sobre os riscos dessa prática em ascensão.

## 2. Metodologia

Uma pergunta científica foi levantada seguindo as normas da estratégica PICO, de modo a realizar uma revisão de literatura integrativa. PICO é acrônimo para população, interesse, controle e desfecho, e sua função é auxiliar o pesquisador em sua pesquisa com uma questão norteadora para seu estudo. (Quadro 1) No caso do presente estudo, levantou-se a seguinte pergunta científica: quais os efeitos adversos causados pelo uso da semaglutida para o emagrecimento, quando comparados aos efeitos da liraglutida?

**Quadro 1.** Estratégia PICO norteadora do presente estudo.

P: população	usuários de semaglutida
I: interesse	efeitos adversos de GLP-1
C: controle	Usuários de liraglutida
O: desfecho (outcome)	Comparação dos efeitos adversos da liraglutida e da semaglutida

Fonte: Próprios autores (2022).

A revisão integrativa da literatura é um estudo que permite a síntese de conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática, segundo o pesquisador Souza et al. (2010). Ao encontro dessa perspectiva, Ursi (2005) definiu o método como sumarização de estudos anteriores, de modo que a conclusão será feita a partir de pesquisas já avaliadas, possibilitando síntese e análise de conhecimento científico já produzido do tema escolhido pelo autor.

Para realizar a revisão de literatura, foram utilizados descritores obtidos no Decs (Descritores para Ciências da Saúde), sendo eles: “GLP-1”, “adverse effects”, “safety”, “weight loss”, “liraglutide” e “obesity”, sendo combinados com os termos booleanos AND e OR. As bases de dados eletrônicas elegidas para a busca foram Cochrane Library, PubMed, Literatura Latino-Americana (LILACS) e CAPES. (Quadro 2)

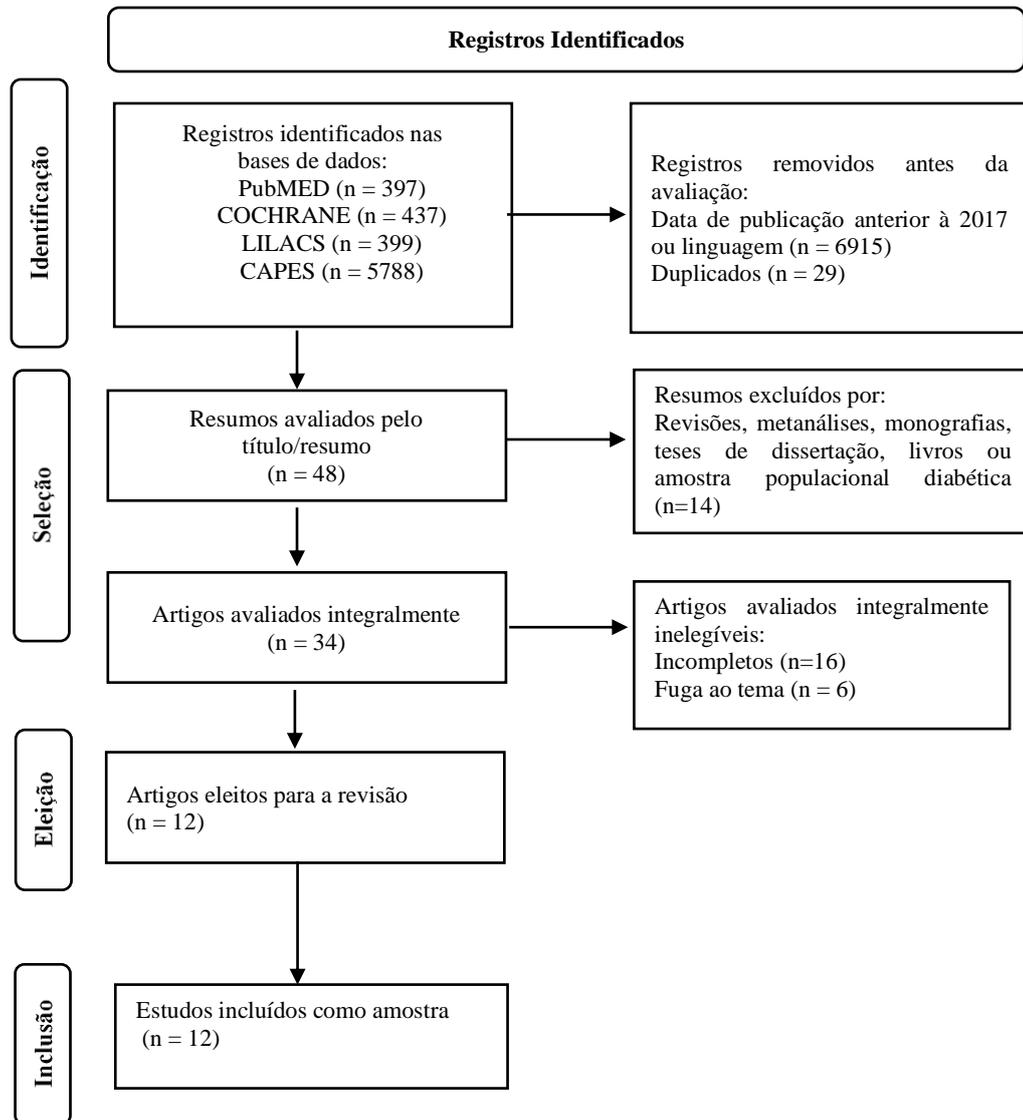
**Quadro 2.** Descrição da busca nas bases de dados utilizadas.

BASE DE DADOS	NÚMERO DE REFERÊNCIAS OBTIDAS	RESUMOS ANALISADOS	REFERÊNCIAS SELECIONADAS PARA ANÁLISE
Cochrane	437	8	6
PUBmed	397	19	14
LILACS	399	37	8
CAPEs	5788	13	8

Fonte: Próprios autores (2022).

Encontrou-se no total, 7021 artigos, sendo eles selecionados com base nos critérios de inclusão e de exclusão. Foram incluídos estudos dos últimos 5 anos, em idiomas inglês e português. Revisões, metanálises, monografias, teses de dissertação, livros, artigos incompletos e estudos com amostra populacional diabética ou que fugissem à temática foram excluídos. (Figura 1)

**Figura 1.** Fluxograma de PRISMA.



Fonte: Próprios autores (2022).

### 3. Resultados

Ao todo, foram estabelecidos 12 artigos como amostra. Estes artigos foram agrupados em uma tabela, conforme seu título e ano de publicação, autoria, periódico, desenho experimental e amostra, além dos principais resultados. Quase todos os estudos selecionados eram randomizados, comparando pacientes em tratamento com análogos de GLP-1 a grupos de pacientes em tratamento com placebo, desenho muito utilizado em pesquisas para eficácia e segurança de medicamentos. A grande maioria teve como amostra participantes adultos (91,67%), sendo que apenas 1 estudo foi realizado em criança (a9).

Os principais efeitos colaterais descritos na literatura envolvem o trato gastrointestinal, sendo eles náuseas (83,33%), vômitos (83,33%), constipação intestinal (75%) ou diarreia (83,33%), dispepsia (41,66%) e dores abdominais

(41,66%). Outros efeitos foram descritos, tais como dores de cabeça (50%), hipoglicemia (25%), nasofaringite (25%), dores nas costas (16,67%), reações alérgicas (16,67%), artralgia (8,33%), aumento na frequência cardíaca (8,33%). Alguns distúrbios foram relatados, como psiquiátricos (25%), cardiovasculares (16,67%), biliares (16,67%), nervosos (16,67%), hepatobiliares (8,33%), hepáticos (8,33%), pancreáticos (8,33%), renais (8,33%), oculares (8,33%) e de audição (8,33%).

Não foram encontrados resultados que comparassem os efeitos colaterais da semaglutida aos efeitos da liraglutida. Um estudo relacionou as doses altas da terapêutica com semaglutida e o tempo de tratamento à maior intensidade de sintomas colaterais (a12). Os participantes que vieram a falecer durante os estudos não tiveram suas mortes diretamente relacionadas ao uso dos análogos de GLP-1.

**Quadro 3.** Organização dos artigos selecionados como amostra, com seus principais resultados.

	Título e ano de publicação	Autores	Periódico	Desenho experimental/ amostra	Resultados
1	A Randomized Trial Investigating the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Subcutaneous Semaglutide Once-Weekly in Healthy Male Japanese and Caucasian Subjects (2018)	Ikushima, I. et al	Adv. Ther.	Estudo randomizado, amostra = 44 indivíduos	A semaglutida melhorou o controle glicêmico e a redução de peso corporal. Os eventos adversos foram principalmente gastrointestinais. Além disso, está associada com frequência cardíaca aumentada.
2	Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity (2021)	Rubino, D. et al	JAMA	Estudo randomizado, amostra = 803 mulheres	Os efeitos adversos foram relatados por 84,3% dos participantes em uso de semaglutida, sendo que os sintomas gastrointestinais foram os mais comuns (71,4%), em sua maioria de graus leves ou moderados, sendo os principais diarreia, náusea, constipação e vômitos. Dentre outros efeitos, listou-se nasofaringite, dor de cabeça, dor nas costas, artralgia, distúrbios psiquiátricos, distúrbios cardiovasculares, reações alérgicas, hipoglicemia, entre outros.
3	Effect of Liraglutide Treatment on Prediabetes and Overweight or Obesity in Clozapine- or Olanzapine-Treated Patients With Schizophrenia Spectrum Disorder (2017)	Larsen, J. R. et al	JAMA	Ensaio clínico randomizado, amostra = 103 pacientes	Os efeitos colaterais do grupo em uso de liraglutida foram principalmente no TGI, sendo significativo o aumento nos níveis de amilase. O principal sintoma foi a náusea. Além disso, foram listados os demais efeitos: diarreia, constipação, vômitos, dispepsia, dores abdominais, palpitação, hipotensão ortostática, infecções, dores de cabeça, tonturas e hipoglicemia. Em relação à gravidade, os efeitos adversos graves comuns estiveram relacionados à exacerbação de doenças psiquiátricas.
4	Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity (2021)	Wadden, T.A. et al	JAMA	Ensaio clínico randomizado, amostra = 611 adultos	Os eventos adversos gastrointestinais foram relatados mais frequentemente por pacientes em uso de semaglutida, tais como náuseas, constipação, diarreia e vômitos. Outros efeitos foram listados, tais como nasofaringite, infecção das vias aéreas superiores, dores de cabeça, dores nas costas, tontura, fadiga, infecção urinária, flatulências, gastroenterite viral, distúrbios psiquiátricos.
5	Effectiveness of Anti-Obesity Medications Approved for Long-term Use in a Multidisciplinary Weight Management Program: A Multi-Center Clinical Experience (2022)	Calderon, G. et al	Int J. Obes. (London)	Estudo multicêntrico	O uso da liraglutida causou eventos adversos como náuseas, diarreia, vômitos, dispepsia, constipação, alteração de humor, entre outros.
6	The Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg for Weight Management in Obese Non-Diabetic Saudi Outpatients	Albaker, W. et al	International Journal of General Medicine	Estudo retrospectivo, amostra = 258 pacientes	Os pacientes foram submetidos a um tratamento com doses diárias de 3 mg de Liraglutida, durante 4 e 6 meses. Os principais efeitos colaterais relatados foram náuseas, vômitos e constipação intestinal. Não houve relatos de gastroenterite, H. pylori ou diarreia. Também não foram relatados alteração de humor, dores de cabeça, queda de cabelo ou infecções do trato urinário.

7	Healthy Weight Loss Maintenance with Exercise, Liraglutide, or Both Combined (2021)	Lundgren, J.R. et al	The New England Journal of Medicine	Estudo randomizado, amostra = 215 participantes	Cerca de 10% dos pacientes relataram eventos adversos. Além dos eventos gastrointestinais listados por usuários de liraglutida, como redução do apetite, náuseas, dores abdominais, diarreia, constipação, vômitos, pirexia, dispepsia e flatulência, também foram descritas infecções do trato urinário e vias aéreas, palpitações, tontura e fadiga.
8	Liraglutide 3.0 mg and Intensive Behavioral Therapy (IBT) for Obesity in Primary Care: The SCALE IBT Randomized Controlled Trial (2020)	Wadden, T.A.	Obesity (Silver Spring)	Estudo randomizado, amostra = 282 participantes	O grupo tratado com liraglutida 3mg apresentou redução de peso, sendo que a maioria apresentou eventos adversos gastrointestinais (náuseas, constipação, diarreia, vômitos e desconforto abdominal). Além disso, neoplasias foram mais comuns no grupo liraglutida do que no grupo placebo.
9	Liraglutide effects in a paediatric (7-11 y) population with obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled, short-term trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics (2019)	Mastrandrea, L.D. et al	Pediatric Obesity	Estudo randomizado, amostra = 24 crianças	Cerca de 37 efeitos adversos foram relatados por crianças em tratamento com liraglutida. Não houve efeitos graves, apenas leves e moderados, relacionados principalmente ao trato gastrointestinal (vômitos, náuseas, dor abdominal, diarreia, dispepsia, hipersalivação). Além do TGI, houve, em menor quantidade, relatos de efeitos adversos no sistema nervoso (dor de cabeça, tonturas), infecções, sistema respiratório, infecções, reação no local da injeção, distúrbios oculares e de audição. Foi observado aumento na lipase e na amilase séricas, sem nenhum intercurso clínico.
10	Neuropsychiatric safety with liraglutide 3.0 mg for weight management: Results from randomized controlled phase 2 and 3a trials (2017)	O'Neil, P. M.	Diabetes, Obesity & Metabolism	Estudo clínico randomizado, amostra = 5325 participantes	Cerca de 12% dos pacientes tratados com liraglutida 3mg apresentaram eventos gerais de distúrbios psiquiátricos, tais como depressão, ansiedade e insônia. Cerca de 30% apresentaram distúrbios do sistema nervoso, citando-se dores de cabeça e comprometimento da memória.
11	Once-weekly Semaglutide in Adults with overweight or obesity. The New England Journal of Medicine (2017)	Wilding, J. P.H. et al	The New England Journal of Medicine	Estudo randomizado, amostra = 1950 participantes	Quase 90% dos pacientes tratados com semaglutida apresentaram reações adversas. Eventos relacionados ao TGI foram mais frequentes, tais como náuseas, dores abdominais, diarreia, vômitos e constipação intestinal. Outros efeitos foram relatados, tais como nasofaringite, dor de cabeça, dispepsia, IVAS. Distúrbios da vesícula biliar, hepatobiliares, hepáticos, cardiovasculares, psiquiátricos e renais, além de coledite, pancreatite aguda, reações alérgicas, hipoglicemia foram efeitos menos recorrentes.
12	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 (2021)	O'Neil, P.M. et al	The Lancet	Estudo randomizado, amostra = 957 participantes	Tanto o tratamento com semaglutida quanto o tratamento com liraglutida tiveram como efeitos colaterais mais comuns os distúrbios gastrointestinais, de intensidade leve ou moderada. Os sintomas mais relatados foram náuseas, diarreia, constipação intestinal, nasofaringite, vômitos, redução do apetite, dores de cabeça e eructações. Além da desordem gastrointestinal, distúrbios da vesícula biliar se mostraram associados à dose de semaglutida, sendo que a coledite e a cistite aumentaram em toda faixa de dosagem de semaglutida.

Fonte: Próprios autores (2022).

#### 4. Discussão

Por pertencerem à mesma classe medicamentosa de análogos do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), os efeitos colaterais da semaglutida são praticamente os mesmos aos apresentados por usuários de liraglutida. Estes efeitos se concentram principalmente no trato gastrointestinal, sendo que alguns estudos apontam que a semaglutida apresenta eventos adversos gastrointestinais mais intensos do que a liraglutida. Além disso, a gravidade das reações colaterais pareceu estar relacionada à dose e ao tempo de exposição ao medicamento. (Knudsen, Lau, 2019; Trujillo, Nuffer, Smith, 2021; O'Neil et

al., 2021)

Apesar de serem da mesma classe, a semaglutida tem resultados mais satisfatórios do que a liraglutida quanto à perda de peso corporal. Isso se dá pois a semaglutida apresenta uma conformação que a protege do metabolismo da dipeptidil peptidase-4, além de ser otimizada para se ligar mais fortemente à albumina, o que aumenta sua meia-vida no plasma sanguíneo para cerca de 1 semana. Por apresentar uma meia-vida maior, a semaglutida tem uma posologia menor, o que contribui para aumentar a adesão ao tratamento de diabetes e de obesidade. (Trujillo, Nuffer, Smith, 2021; Rubino et al., 2022; Rakipovski et al., 2018)

Os efeitos colaterais se concentram no trato gastrointestinal pois hormônios incretinas têm como principal sítio de ação órgãos como pâncreas, estômago e intestino. Quando comparada à liraglutida, a semaglutida apresentou maiores taxas de náuseas e vômitos. No entanto, o mecanismo que leva aos sintomas de náusea, vômito, diarreia e constipação ainda não são completamente compreendidos. Segundo o Instituto Nacional de Diabetes e Doenças Digestivas e Renais (2012), por não apresentarem significativo metabolismo hepático, os análogos de GLP-1 não estão associados a lesões hepáticas. Seu efeito hepático se resume a uma redução da neoglicogênese e uma redução de risco de esteatose. (Smits, Raalte, 2021; Müller et al., 2019)

Além disso, a semaglutida esteve relacionada ao aumento no risco de doenças biliares e pancreáticas, como a colelitíase e pancreatite, sendo, na maioria dos casos, eventos colaterais considerados graves. O aumento da formação de cálculos biliares pode estar relacionado a uma menor motilidade da vesícula biliar ou até mesmo a uma mudança na composição dos sais biliares, tornando a bile supersaturada. Além disso, a colelitíase esteve relacionada à alta dosagem de semaglutida. A pancreatite ainda não teve sua fisiopatologia explicada, mas estudos observaram aumento nos níveis enzimáticos de lipase e amilase pancreáticas. Outros estudos apontaram que medicamentos GLP-1 induzem inflamação pancreática e neoplasia intra-epitelial, podendo contribuir para o surgimento de câncer pancreático. (Smits, Raalte, 2021; Wilding et al., 2017; O'Neil, 2021; Mastrandrea, 2019; Wadden et al., 2021)

O aumento da frequência cardíaca é observado como efeito colateral em todos os agonistas GLP-1, apesar de não ser associado a eventos cardíacos adversos. Demais distúrbios cardiovasculares, como palpitação e hipotensão postural foram listados. A causa ainda é conflitante no meio científico, visto que estudos apontam ser decorrente de uma vasodilatação sistêmica com taquicardia reflexa, enquanto outros apontam uma ativação do sistema nervoso simpático cardíaco. Apesar disso, parecem ter mecanismos cardioprotetores anti-inflamatórios, atenuando lesões isquêmicas cardíacas e melhorando a disfunção endotelial. (Smits, Raalte, 2021; Larsen et al., 2017; Ikushima et al., 2018; Verma et al, 2020)

Os efeitos no sistema nervoso central tais como tonturas e dores de cabeça são explicados por teorias envolvendo o fluxo sanguíneo. O GLP-1 aparenta reduzir a pressão arterial, podendo levar a quadros de tontura. Além disso, estudos relacionam o hormônio pós-prandial com o aumento do fluxo sanguíneo cerebral regional. A vasodilatação de vasos sanguíneos cerebrais por hipotensão pode enviar sinais para o nervo trigêmeo, causando a dor de cabeça. (O'Neil et al., 2017; Gao et al., 2019)

Já os transtornos psiquiátricos como depressão, ansiedade e insônia estão fortemente correlacionados a condições como a obesidade e a diabetes. Indo de encontro com os achados da amostra que correlacionaram distúrbios psiquiátricos com o uso de semaglutida, estudos apontam que os análogos de GLP-1 têm efeitos neurotróficos e neuroprotetores. Dessa forma, acredita-se que estes medicamentos podem contribuir para a melhora da função cognitiva, estando associados também a melhorias no humor e no bem-estar psicológico geral. (Camkurt et al., 2018; Guerrero-Hreins et al., 2021)

## 5. Considerações Finais

Os efeitos da semaglutida parecem diferir dos efeitos da liraglutida em relação à gravidade, visto que são mais graves em pacientes em tratamento com semaglutida. Os eventos são principalmente gastrointestinais, e geralmente desaparecem ou se atenuam com o tempo de tratamento. Nesse sentido, são necessários mais estudos científicos que comparem os eventos colaterais da semaglutida e da liraglutida, de modo a chegar a uma melhor definição de segurança terapêutica dos medicamentos. Portanto, os autores recomendam que pesquisas futuras venham investigar pacientes em uso de semaglutida e pacientes em uso de liraglutida, de modo a compará-los no mesmo estudo, ao mesmo tempo.

## Referências

- Albaker, W. et al. (2021). The Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg for Weight Management in Obese Non-Diabetic Saudi Outpatients. *Int J Gen Med*, 14, 8643-8650.
- Blundell, J. et al. (2017). "Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity." *Diabetes, obesity & metabolism*, 19(9), 1242-1251.
- Calderón, G. et al. (2022). Effectiveness of Anti-Obesity Medications Approved for Long-term Use in a Multidisciplinary Weight Management Program: A Multi-Center Clinical Experience. *Int. J. Obes.* (London), 46(3), 555-563.
- Camkurt, M.A. et al. (2018). Liraglutide for psychiatric disorders: clinical evidence and challenges. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 36(2), 20180031.
- Gao, L. et al. (2019). Neurological Manifestation of Incretin-Based Therapies in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Aging and Disease*, 10(6), 1311-1319.
- Guerrero-Hreins, E. et al. (2021). The therapeutic potential of GLP-1 analogues for stress-related eating and role of GLP-1 in stress, emotion and mood: a review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 110, 110303.
- Ikushima, I. et al. (2018). A Randomized Trial Investigating the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Subcutaneous Semaglutide Once-Weekly in Healthy Male Japanese and Caucasian Subjects. *Adv Ther.*, 35(4), 531-544.
- Instituto Nacional de Diabetes e Doenças Digestivas e Renais. (2012). LiverTox: Informações clínicas e de pesquisa sobre lesão hepática induzida por drogas [Internet]. Bethesda (MD).
- Knudsen, L.B. & Lau, J. (2019). The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. *Frontiers in endocrinology*, 10, 155.
- Kushner, R.F. et al. (2020). Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 28(6), 1050-1061.
- Larsen, J.R. et al. (2017). Effect of Liraglutide Treatment on Prediabetes and Overweight or Obesity in Clozapine- or Olanzapine-Treated Patients With Schizophrenia Spectrum Disorder. *JAMA*, 74(7), 719-728.
- Lundgren, J. R. et al. (2021). Healthy Weight Loss Maintenance with Exercise, Liraglutide, or Both Combined. *The New England Journal of Medicine*, 384, 1719-1739.
- Mastrandrea, L.D et al. (2019). Liraglutide effects in a paediatric (7-11 y) population with obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled, short-term trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Pediatric Obesity*, 14(5), e12495.
- Medeiros, C.D. (2021). Uso da semaglutida como agente emagrecedor: uma revisão de literatura. Monografia apresentada ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário Maria Milza, Governador Mangabeira – BA.
- Müller, T.D. et al. (2019). Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab.*, 30, 72-130.
- Nauck, M.A et al. (2021). GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Molecular metabolism*, 46, 101102.
- O'Neil, P.M. et al. (2017). Neuropsychiatric safety with liraglutide 3.0 mg for weight management: Results from randomized controlled phase 2 and 3a trials. *Diabetes Obes Metab.*; 19, (11), 1529-1536.
- Rakipovski, G. et al. (2018). The GLP-1 Analogs Liraglutide and Semaglutide Reduce Atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> and LDLr<sup>-/-</sup> Mice by a Mechanism That Includes Inflammatory Pathways. *JAAC Basic Transl Sci.*, 3(6), 844-857.
- Rubino, D. et al. (2021). Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity. *JAMA*, 325(14), 1-12.
- Rubino, D.M. (2022). Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes. *JAMA*, 327(2), 138-150.
- Sharma, D. et al. (2018). Recent updates on GLP-1 agonists: Current advancements & challenges. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 108, 952-962.

Smits, M.M., Raalte, D.H.V. (2021). Safety of Semaglutide. *Front. Endocrinol.* (Lausanne), 12, 645563.

Souza, M. T. (2010). Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein*.8(1)102-106.

Verma, S. et al. (2020). Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists liraglutide and semaglutide on cardiovascular and renal outcomes across body mass index categories in type 2 diabetes: Results of the LEADER and SUSTAIN 6 trials. *Diabetes, Obes Metab*, 22(12), 2487-2492.

Trujillo, J.M.; Nuffer, W.; & Smith, B.A. (2021). GLP-1 receptor agonists: an updated review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv. Endocrinol. Metab.*, 12, 2042018821997320.

Wadden, T.A. et al. (2021). Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity. *JAMA*, 325(14), 1-11.

Wadden, T.A. et al. (2020). Liraglutide 3.0 mg and Intensive Behavioral Therapy (IBT) for Obesity in Primary Care: The SCALE IBT Randomized Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring)*, 28(3), 529-536.

Wilding, J.P.H et al. (2021). Once-weekly Semaglutide in Adults with overweight or obesity. *The New England Journal of Medicina*, 384, 989-1002.

Yanovski, S.Z. & Yanovski, J.A. (2021). Progress in Pharmacotherapy for Obesity. *JAMA*, 326(2), 129-130.