

EVENTOS ADVERSOS GASTROINTESTINAIS ASSOCIADOS À TERAPIA COM SEMAGLUTIDA NO MANEJO DA OBESIDADE: UMA REVISÃO NARRATIVA

GASTROINTESTINAL ADVERSE EVENTS ASSOCIATED WITH SEMAGLUTIDE
THERAPY IN THE MANAGEMENT OF OBESITY: A NARRATIVE REVIEW

Ciências da Saúde • 30/07/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/785209425](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/785209425)

José Vinícius Falcão dos Santos¹

Liliane Bobato Licciardi²

Gustavo Augusto Mota Fitz³

Luiza Saker Francisco⁴

Júlia Vieira Bercial⁵

RESUMO

Entre as estratégias farmacológicas para o manejo da obesidade, a semaglutida consolidou-se como uma das principais, com reduções médias de peso superiores a doze por cento nos ensaios do programa STEP. Esse mesmo mecanismo de ação, centrado no retardo do esvaziamento gástrico e no aumento da saciedade, associa-se a elevada frequência de eventos adversos gastrointestinais, o principal motivo de descontinuação do tratamento na prática clínica. Esta revisão narrativa, conduzida segundo os critérios de elegibilidade e a estratégia de busca detalhados na seção de métodos, sintetiza as evidências sobre a incidência, os mecanismos fisiopatológicos e o manejo clínico desses eventos, com base em 16 estudos selecionados entre ensaios clínicos, metanálises e relatos de caso publicados entre 2018 e 2026. Os achados indicam que náusea, vômito, diarreia e constipação figuram entre os eventos mais prevalentes, concentrados na fase de titulação da dose, ao passo que gastroparesia, colelitíase, colecistite, pancreatite aguda e, ocasionalmente, obstrução intestinal exigem vigilância clínica mais estreita. Conclui-se que a adoção de estratégias estruturadas de titulação, orientação nutricional e monitoramento clínico é essencial para preservar a tolerabilidade e a segurança do tratamento.

Palavras-chave: Semaglutida; Obesidade; Eventos Adversos Gastrointestinais; Agonistas do Receptor de GLP-1; Gastroparesia.

ABSTRACT

Semaglutide has become one of the leading pharmacological strategies for obesity management, achieving mean weight reductions above twelve percent in the STEP trial program. The same mechanism of action, centered on delayed gastric emptying and increased satiety, is associated with a high frequency of

gastrointestinal adverse events, the main reason for treatment discontinuation in clinical practice. This narrative review synthesizes evidence on the incidence, pathophysiological mechanisms and clinical management of these events, drawing on clinical trials, meta-analyses and case reports published between 2018 and 2026. Findings indicate that nausea, vomiting, diarrhea and constipation are among the most prevalent events, concentrated during dose titration, while gastroparesis, cholelithiasis, cholecystitis, acute pancreatitis and, occasionally, bowel obstruction require closer clinical surveillance. Structured titration, nutritional counseling and clinical monitoring are essential to preserve treatment tolerability and safety.

Keywords: Semaglutide; Obesity; Gastrointestinal Adverse Events; GLP-1 Receptor Agonists; Gastroparesis.

1. INTRODUÇÃO

Poucos fármacos ilustram tão bem o dilema entre eficácia e tolerabilidade quanto a semaglutida: o mesmo mecanismo que a consolidou como a terapia farmacológica mais eficaz atualmente disponível para a obesidade é também a principal razão pela qual parcela expressiva dos pacientes interrompe o tratamento antes de colher seus benefícios plenos. Essa dualidade ganha urgência à luz do peso epidemiológico da doença: a obesidade é hoje reconhecida como doença crônica e progressiva, cuja prevalência mais que triplicou nas últimas quatro décadas, funcionando como fator de risco central para diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia, doença hepática gordurosa e diversos tipos de neoplasia. No Brasil, dados do Vigitel mostram que a obesidade entre adultos das capitais passou de aproximadamente doze por cento em 2006 para cerca de vinte e seis por cento nos

levantamentos mais recentes, com excesso de peso já ultrapassando sessenta por cento da população adulta (BRASIL, 2025).

Foi diante desse cenário que os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1RA) se tornaram a principal classe farmacológica para o manejo da obesidade. A semaglutida, análogo de ação prolongada, alcançou no programa STEP reduções médias de peso corporal superiores a doze por cento em relação ao placebo, com até oitenta e seis por cento dos pacientes atingindo perda ponderal igual ou superior a cinco por cento (WILDING et al., 2021).

Essa eficácia decorre da modulação do esvaziamento gástrico, da saciedade e da secreção de insulina e glucagon. O mesmo mecanismo, contudo, é responsável por elevada frequência de eventos adversos gastrointestinais, que constituem o principal motivo de descontinuação do tratamento tanto em ensaios clínicos quanto na prática assistencial (SODHI et al., 2023). Náusea, vômito, diarreia e constipação acometem entre quarenta e oitenta por cento dos pacientes, sobretudo na fase de escalonamento posológico. Um subgrupo desenvolve manifestações mais graves, como gastroparesia, colelitíase, colecistite, pancreatite aguda e, ocasionalmente, obstrução intestinal.

Reconhecer e manejar adequadamente esses eventos tornou-se competência clínica indispensável não apenas para endocrinologistas, mas também para gastroenterologistas, médicos de atenção primária, farmacêuticos clínicos e nutricionistas, dado o volume crescente de pacientes em tratamento e a possibilidade de complicações que demandam avaliação multidisciplinar, como colecistite aguda e pancreatite.

Impulsionada por ampla cobertura midiática, a popularização da semaglutida fora do ambiente estritamente médico e pela busca por emagrecimento rápido, resultou em contingente crescente de pacientes que iniciam o tratamento sem o acompanhamento estruturado característico dos ensaios clínicos, muitas vezes sem orientação nutricional concomitante nem escalonamento posológico supervisionado. Essa diferença entre o contexto controlado dos estudos de registro e a prática clínica cotidiana reflete-se em taxas de descontinuação substancialmente mais elevadas em estudos de vida real, o que confere ao tema urgência prática, e não apenas acadêmica.

É esse conjunto de lacunas, entre eficácia comprovada e tolerabilidade ainda desafiadora, que esta revisão narrativa se propõe a mapear, reunindo o que a literatura já documenta sobre incidência, mecanismos fisiopatológicos, fatores de risco e estratégias de manejo dos eventos adversos gastrointestinais associados à semaglutida. Os procedimentos adotados para reunir e selecionar essas evidências são detalhados na seção seguinte.

2. PERCURSO METODOLÓGICO

2.1. Desenho do Estudo e Estratégia de Busca

Adotou-se, para este artigo, o formato de revisão narrativa, por possibilitar articular, em torno de um único fio condutor, achados fisiopatológicos, dados epidemiológicos e recomendações de manejo clínico sobre a tolerabilidade gastrointestinal da semaglutida, algo mais difícil de alcançar em revisões sistemáticas voltadas a uma pergunta restrita. Os parâmetros de qualidade foram orientados pelo instrumento SANRA (Scale for the Assessment of

Narrative Review Articles), com a ressalva de que, por não se tratar de revisão sistemática, este estudo não contou com protocolo registrado previamente nem com avaliação formal do risco de viés dos estudos primários (BAETHGE; GOLDBECK-WOOD; MERTENS, 2019).

Como fonte única para o levantamento bibliográfico, adotou-se a base PubMed/MEDLINE, restrita ao intervalo entre janeiro de 2018, ano anterior à publicação dos primeiros resultados de fase três do programa STEP, e março de 2026, de modo a capturar também os dados mais recentes sobre segurança em longo prazo. A sintaxe de busca combinou descritores MeSH referentes a semaglutida, obesidade, eventos adversos gastrointestinais, agonistas do receptor de GLP-1, gastroparesia, colelitíase e pancreatite aguda, articulados por operadores booleanos AND/OR, na forma ("semaglutide" OR "GLP-1 receptor agonist") AND ("gastrointestinal adverse events" OR "gastroparesis" OR "cholelithiasis"). Foram consideradas elegíveis publicações redigidas em inglês ou português. Como material complementar, recorreu-se a documentos regulatórios da Food and Drug Administration, a dados do inquérito Vigitel do Ministério da Saúde e à checagem manual das listas de referências de revisões pertinentes ao tema.

2.2. Critérios de Elegibilidade e Seleção dos Estudos

A relação a seguir sintetiza os parâmetros de inclusão e exclusão empregados na triagem. Deu-se preferência a ensaios clínicos randomizados de fase três, com destaque para os estudos do programa STEP, além de metanálises, coortes retrospectivas de grande porte e, para os desfechos mais raros, relatos de caso capazes de documentar complicações pouco frequentes na prática clínica

habitual. A população-alvo compreendeu adultos (idade igual ou superior a 18 anos) sob tratamento para sobrepeso ou obesidade, desde que o estudo apresentasse braço de semaglutida claramente identificável e desfechos gastrointestinais descritos de forma quantitativa ou qualitativa. Como a epidemiologia dos ensaios STEP concentra-se em adultos jovens e de meia-idade, optou-se por excluir do corpo principal desta revisão os estudos conduzidos exclusivamente em crianças e adolescentes, população cujas particularidades são mencionadas pontualmente na discussão de grupos especiais.

Critérios de elegibilidade adotados

Entraram no escopo desta revisão ensaios clínicos randomizados, estudos multicêntricos, revisões sistemáticas, metanálises, documentos regulatórios e relatos de caso relevantes. O foco recaiu sobre adultos com dezoito anos ou mais em tratamento para sobrepeso ou obesidade, com ou sem diabetes mellitus tipo 2 associado. Um critério foi inegociável: a semaglutida precisava figurar como intervenção claramente identificável, em monoterapia ou comparada a placebo ou a outro agente, por via subcutânea ou oral. Os desfechos considerados abrangeram eventos adversos gastrointestinais relatados de forma quantitativa ou qualitativa, entre eles náusea, vômito, diarreia, constipação, gastroparesia, doença biliar, pancreatite e obstrução intestinal. Delimitou-se ainda o idioma, inglês, português ou espanhol, e o período de publicação, de janeiro de 2018 a março de 2026, exigindo-se, por fim, descrição clara do desenho do estudo, da amostra e da análise estatística empregada.

Ficaram de fora resumos de congresso sem texto completo e estudos pré-clínicos isolados sem correlato clínico direto. Também foram descartadas amostras conduzidas exclusivamente em população pediátrica ou adolescente, assim como qualquer publicação sem uso de semaglutida ou sem um braço de tratamento bem caracterizado. Completaram a lista de exclusões os estudos sem nenhum desfecho gastrointestinal relatado, as publicações fora do período definido e sem tradução disponível, e os trabalhos com descrição metodológica insuficiente ou dados não passíveis de verificação.

Critérios elaborados pelos autores

Esses critérios foram calibrados para conciliar amplitude de evidências e rigor metodológico. A opção por admitir relatos de caso, pouco usual em revisões sistemáticas clássicas, deveu-se à raridade de eventos como gastroparesia grave e obstrução intestinal, cuja descrição na literatura depende, em boa parte, desse tipo de publicação. Já a inclusão de documentos regulatórios como fonte complementar reflete o fato de que agências sanitárias costumam ter acesso a registros de farmacovigilância pós-comercialização não disponíveis nos artigos científicos convencionais, prática que outras revisões sobre a mesma classe farmacológica já haviam adotado.

A pesquisa no PubMed/MEDLINE, já delimitada pelo período estabelecido, retornou 207 registros. Depois de eliminadas 117 duplicatas, 90 estudos seguiram para a etapa de leitura de títulos e resumos, da qual 35 foram descartados por não atenderem aos critérios de elegibilidade elencados anteriormente. Os 55 artigos remanescentes tiveram o texto completo avaliado, etapa em que 39 foram excluídos por população fora do critério de inclusão, ausência

de braço com semaglutida, ausência de desfecho gastrointestinal relevante, descrição metodológica incompleta ou indisponibilidade de dados suficientes para extração. Restaram, assim, 16 estudos, complementados por buscas manuais nas referências de revisões correlatas e em documentos regulatórios pertinentes ao tema.

2.3. Extração e Síntese dos Dados

De cada estudo selecionado, registraram-se o delineamento e a fase do ensaio, o tamanho amostral, a dose e a via de administração da semaglutida, a frequência e a gravidade dos eventos adversos gastrointestinais e, sempre que os autores discutiam, os mecanismos fisiopatológicos propostos para explicá-los. Medidas de incidência, razões de risco e intervalos de confiança foram transcritos tal como reportados nas publicações originais, sem qualquer reprocessamento estatístico por parte desta revisão, preservando a análise estabelecida pelos autores de cada estudo primário.

Ao reunir os achados, cada estudo foi pesado por três varas de medir: o rigor do seu desenho, a relevância prática do desfecho relatado e o quanto ainda falta esclarecer sobre o tema na literatura disponível. A apresentação segue uma lógica temática: começa pelos eventos mais comuns e de menor gravidade, avança para as complicações mais raras e só então chega às estratégias de manejo, aos fatores de risco individuais e aos aspectos regulatórios, sequência que espelha, na medida do possível, o caminho percorrido pelo raciocínio clínico à beira do leito.

3. BASE FISIOPATOLÓGICA DOS EVENTOS ADVERSOS

3.1. Síntese do GLP-1 e Farmacocinética da Semaglutida

Secretado pelas células L do íleo distal e do cólon proximal, o GLP-1 é um hormônio incretínico e do cólon proximal em resposta à ingestão de nutrientes, com meia-vida nativa de poucos minutos por degradação pela dipeptidil peptidase 4. A semaglutida, modificada para resistir a essa degradação e ligada a cadeia de ácido graxo que aumenta sua afinidade pela albumina plasmática, tem meia-vida de aproximadamente uma semana, o que permite administração subcutânea semanal e exige escalonamento gradual da dose até a manutenção de 2,4 mg, estratégia concebida justamente para atenuar os eventos adversos gastrointestinais do início do tratamento.

Tabela 1. Esquema de escalonamento posológico da semaglutida subcutânea (programa STEP)

Semana	Dose semanal	Observação
1 a 4	0,25 mg	Dose de iniciação, sem finalidade terapêutica sobre o peso
5 a 8	0,5 mg	Primeiro incremento; náusea e vômito costumam se manifestar nesta etapa
9 a 12	1 mg	Segundo incremento
13 a 16	1,7 mg	Terceiro incremento
17 em diante	2,4 mg	Dose de manutenção

Fonte: elaborado pelos autores com base em Wilding et al. (2021).

O incremento é interrompido a critério clínico caso a tolerância gastrointestinal não permita avançar para a etapa seguinte, com

manutenção da última dose bem tolerada por tempo adicional antes de nova tentativa de escalonamento.

3.2. Distribuição dos Receptores e Bases Neuro-Hormonais dos Sintomas

Os receptores de GLP-1 distribuem-se pelo pâncreas, sistema nervoso central e trato gastrointestinal. No pâncreas, sua ativação estimula a secreção de insulina e suprime o glucagon de forma glicose-dependente, contribuindo para o controle glicêmico observado mesmo em pacientes sem diabetes. No sistema nervoso central, a semaglutida atinge o núcleo arqueado e a área postrema, região do tronco encefálico desprovida de barreira hematoencefálica íntegra e envolvida no reflexo do vômito, favorecendo náusea e vômito por mecanismo análogo ao de outros agentes emetogênicos que atuam sobre essa mesma estrutura.

3.3. Efeitos Sobre a Motilidade Digestiva e a Fisiologia Biliar

No trato digestivo, o retardo do esvaziamento gástrico e a redução da motilidade intestinal, mediados em parte por vias aferentes vagais, constituem a base fisiopatológica central dos eventos adversos discutidos nesta revisão: plenitude pós-prandial, distensão abdominal, constipação e, em casos extremos, gastroparesia. A perda ponderal rápida associada à semaglutida constitui, por si só, fator de risco para colelitíase, pois aumenta a secreção hepática de colesterol biliar e reduz a frequência de contração da vesícula, favorecendo a estase e a litogênese, mecanismo já descrito em contextos de perda de peso por dieta ou cirurgia bariátrica.

3.4. Panorama Farmacológico da Obesidade Antes e Depois da Semaglutida

Antes dos agonistas do receptor de GLP-1, o arsenal farmacológico para obesidade era limitado: a sibutramina foi retirada do mercado em diversos países por risco cardiovascular, a fentermina tem uso restrito por efeitos simpatomiméticos, e o orlistate apresenta eficácia modesta e efeitos colaterais gastrointestinais próprios. Nesse contexto histórico de opções limitadas, a semaglutida representa mudança de paradigma, mas sua tolerabilidade digestiva permanece o principal desafio para sustentar o tratamento em longo prazo, o que justifica a atenção dedicada ao tema por esta revisão.

3.5. Persistência Plasmática e Implicações Práticas

A semaglutida, note-se, mantém-se em circulação por cerca de cinco semanas após a última dose, em razão de sua meia-vida prolongada. Essa característica farmacocinética explica por que sintomas gastrointestinais podem persistir por algumas semanas mesmo após a suspensão do fármaco, informação relevante tanto para o aconselhamento do paciente quanto para o planejamento de procedimentos cirúrgicos ou endoscópicos eletivos.

4. ACHADOS CLÍNICOS E CONDUTA PRÁTICA

4.1. Panorama Geral e Sintomas Mais Frequentes

No estudo STEP 1, distúrbios gastrointestinais foram relatados por 74,2% dos pacientes tratados com semaglutida 2,4 mg/semana, contra 47,9% no grupo placebo (n=1306 e n=655, respectivamente), estudo que também fundamentou parte dos critérios de elegibilidade descritos na seção 2.2. Náusea foi o sintoma isolado mais prevalente (44,2%), seguida por diarreia (31,5%), vômito (24,8%) e constipação (23,4%) (WILDING et al., 2021). Os dados completos, por

evento e por braço do estudo, estão sistematizados na Tabela 2 e no Gráfico 1.

Uma metanálise em população não diabética identificou razão de risco de eventos adversos totais de 1,05 (IC95%: 1,01–1,09) e, para eventos adversos graves, razão de risco de 1,33 (IC95%: 1,08–1,63) (KOMMU et al., 2024). Esse contraste é relevante: a maioria dos eventos gastrointestinais é leve e transitória, mas um subgrupo de pacientes experimenta complicações de maior gravidade, o que justifica seleção criteriosa e monitoramento contínuo ao longo de todo o tratamento.

Achados semelhantes foram reproduzidos no seguimento de 104 semanas do estudo STEP 5, com 82,2% dos pacientes tratados relatando eventos gastrointestinais contra 53,9% no placebo, indicando que, embora concentrados no início do tratamento, esses eventos não desaparecem por completo ao longo do seguimento (GARVEY et al., 2022). A magnitude do efeito também parece dose-dependente: doses mais altas de semaglutida, atualmente em investigação, associam-se a frequência ainda maior de eventos gastrointestinais, achado com implicações práticas relevantes à medida que essas doses são eventualmente incorporadas à prática clínica em busca de maior eficácia na redução de peso.

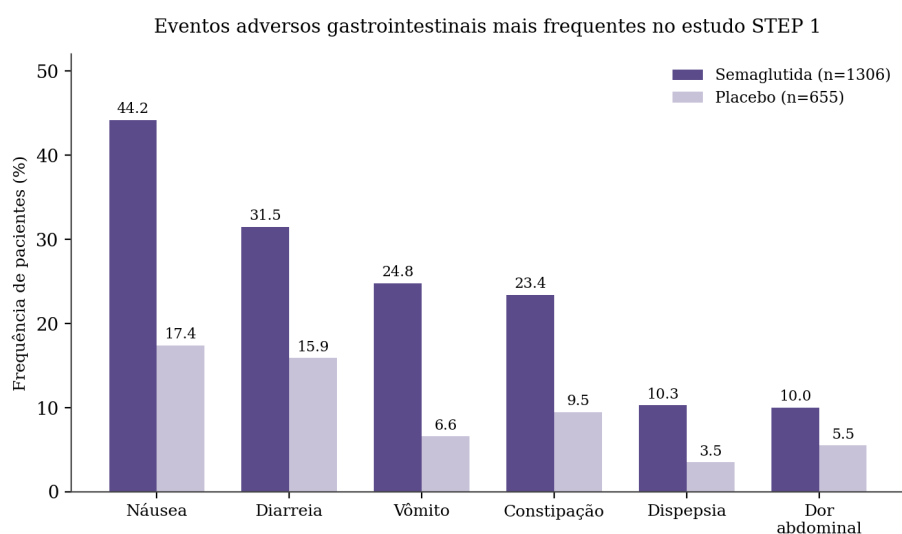
Tabela 2. Frequência de eventos adversos gastrointestinais no estudo STEP 1 (semaglutida 2,4 mg/semana versus placebo)

Evento adverso	Semaglutida (N=1306) %	Placebo (N=655) %
Náusea	44,2	17,4
Diarreia	31,5	15,9

Vômito	24,8	6,6
Constipação	23,4	9,5
Dispepsia	10,3	3,5
Dor abdominal	10,0	5,5
Distúrbios gastrointestinais (total)	74,2	47,9
Colelitíase	1,8	0,6

Fonte: adaptado de Wilding et al. (2021).

Gráfico 1. Comparação visual dos principais eventos gastrointestinais entre semaglutida e placebo



Fonte: elaborado pelos autores com base em Wilding et al. (2021).

Como ilustram a Tabela 2 e o Gráfico 1, o padrão de excesso de risco é consistente para todos os eventos gastrointestinais avaliados, com diferenças absolutas entre 5 e 27 pontos percentuais em relação ao placebo, a depender do sintoma. A náusea apresenta a maior diferença absoluta (26,8 pontos percentuais), seguida por diarreia e vômito, achado que orienta a priorização clínica: são justamente esses três sintomas que devem ser objeto de aconselhamento

antecipatório mais detalhado na consulta que precede o início do tratamento.

Entre os eventos isolados, a náusea é o mais relatado, com prevalências entre 20% e 40%, podendo superar 30% em populações sem diabetes associado; o vômito acomete entre 5% e 20% dos pacientes (WHARTON et al., 2022). Esses sintomas concentram-se na fase de escalonamento posológico, período de maior exposição farmacológica relativa, o que fundamenta a recomendação praticamente universal de que qualquer aumento de dose seja precedido pela estabilização adequada da dose anterior.

Do ponto de vista neurobiológico, a ativação de receptores de GLP-1 na área postrema desencadeia sinalização para o núcleo do trato solitário, circuito compartilhado por outras classes de fármacos com potencial emetogênico, como quimioterápicos e opioides. Isso explica por que estratégias de manejo antiemético originalmente desenvolvidas para outros contextos clínicos têm sido eventualmente extrapoladas, com evidência ainda limitada, para casos de náusea refratária à semaglutida.

Sob estimulação farmacológica sustentada, esse circuito pode ultrapassar o limiar de tolerância individual do paciente, o que explica a heterogeneidade de resposta entre indivíduos submetidos ao mesmo esquema posológico. O sexo feminino e a ausência de diabetes mellitus associado têm sido relacionados a maior intensidade desses sintomas em diferentes estudos, achado discutido com mais detalhe adiante, na seção 4.5.

Casos de vômito intratável, embora incomuns, associam-se a escalonamento excessivamente rápido, uso concomitante de outras

substâncias que afetam a motilidade digestiva ou comorbidades funcionais não identificadas antes do tratamento. Daí a importância de uma anamnese digestiva cuidadosa antes da prescrição, particularmente em pacientes com histórico de doenças motoras do trato gastrointestinal.

Presente em 13% a 32% dos pacientes, a diarreia relaciona-se a alterações na secreção enzimática pancreática e biliar e a modificações na motilidade do intestino delgado, ao passo que a constipação, presente em 10% a 24% dos casos, decorre do retardo do trânsito colônico secundário à ativação de receptores de GLP-1 na musculatura lisa intestinal. Ambos os quadros, aliás, podem ocorrer no mesmo paciente em momentos distintos do tratamento, o que confirma tratar-se não de um mecanismo único, mas de disfunções motoras distintas ao longo do tubo digestivo.

Ambas respondem bem a medidas simples: ajuste de hidratação e fibras, fracionamento das refeições e, em casos persistentes, uso transitório de antidiarreicos ou laxativos osmóticos, sempre como suporte transitório e não como substituto de um ajuste adequado da titulação.

4.2. Complicações Graves e Menos Frequentes

Entre as complicações da classe, a gastroparesia é a que mais tem preocupado clínicos e reguladores. A Food and Drug Administration atualizou a bula da semaglutida para incluir advertência sobre retardo do esvaziamento gástrico e casos raros de aspiração pulmonar em procedimentos sob sedação, recomendando avaliação de risco pré-procedimento e possível suspensão temporária do fármaco (PHARMACY TIMES, 2026). Relatos de caso associam a

gastroparesia a escalonamento posológico rápido, mas estudos observacionais de maior porte não estabeleceram relação causal definitiva, já que a maioria dos casos ocorre em pacientes diabéticos de longa data, população já predisposta a neuropatia autonômica independente do uso de GLP-1RA (GASTROENTEROLOGY ADVISOR, 2025).

Confirmar o diagnóstico exige demonstração objetiva de retardo do esvaziamento gástrico, classicamente por cintilografia com refeição padronizada, associada à exclusão de causas mecânicas por endoscopia digestiva alta. A conduta inicial diante da suspeita clínica é a suspensão do fármaco, com reavaliação em duas a quatro semanas, prazo compatível com a depuração plasmática da semaglutida; persistindo os sintomas, torna-se necessária investigação adicional para afastar outras etiologias de gastroparesia, como diabetes de longa data ou sequelas de cirurgia gástrica prévia.

Até que o quadro se resolva, o manejo sintomático apoia-se em fracionamento da dieta, redução do teor de gorduras e fibras insolúveis, que retardam ainda mais o esvaziamento gástrico, e, quando necessário, uso criterioso de procinéticos sob supervisão especializada, em razão do perfil de efeitos adversos e das restrições ao uso prolongado associadas a essa classe de medicamentos.

Cerca de 1,6% dos pacientes tratados com semaglutida desenvolvem colelitíase, contra 0,7% no placebo, e a colecistite em 0,6% contra 0,2%. O mecanismo relaciona-se à velocidade da perda de peso, e não a efeito litogênico direto do fármaco sobre a bile: a mobilização acelerada de gordura corporal aumenta a secreção hepática de

colesterol, ao passo que a redução da ingestão calórica diminui a frequência de contração vesicular, favorecendo a estase biliar.

Diante de dor em hipocôndrio direito, a ultrassonografia abdominal é o exame de escolha direito, por sua sensibilidade elevada, baixo custo e ampla disponibilidade na rede assistencial brasileira. Achados como espessamento da parede vesicular e sinal de Murphy positivo corroboram a suspeita de colecistite; a colecistectomia deve ser individualizada conforme a gravidade do quadro, e não é indicada de forma rotineira apenas pela presença assintomática de cálculos. Fatores de risco adicionais para litíase biliar, como sexo feminino, idade superior a quarenta anos e história familiar de colelitíase, merecem atenção redobrada nesse subgrupo, já que a perda ponderal acelerada proporcionada pelo tratamento pode representar risco cumulativo relevante ao longo do primeiro ano.

Permanece controversa a relação entre semaglutida e pancreatite aguda. No estudo STEP 1, três casos ocorreram no grupo semaglutida e nenhum no placebo (WILDING et al., 2021), mas uma metanálise atualizada sobre diferentes regimes posológicos não confirmou aumento consistente do risco (NOGUEIRA, 2024).

De forma paradoxal, uma coorte retrospectiva com mais de 250 mil pacientes mostrou menor recorrência de pancreatite aguda entre usuários de semaglutida e tirzepatida com histórico prévio do evento, em comparação a outras classes de hipoglicemiantes (NASSAR et al., 2024). A revisão sobre GLP-1RA e pancreatite descreve esse contraste como uma "divórcia reconciliável" entre o sinal de alerta inicial e a evidência de segurança acumulada em coortes de vida real (MEHTA; LOMELI; PANTALONE, 2025).

Dor abdominal característica, elevação de amilase ou lipase acima de três vezes o limite superior da normalidade e achados de imagem compatíveis sustentam o diagnóstico. A recomendação prática diante da suspeita é de suspensão definitiva do fármaco associada ao manejo de suporte padrão; para pacientes com histórico de pancreatite idiopática ou recorrente, a avaliação cuidadosa antes do início do tratamento, com orientação clara sobre sinais de alarme, é indicada como medida de cautela individualizada.

Rara, mas potencialmente grave, a obstrução intestinal costuma estar associada a aderências abdominais prévias em que o retardo generalizado da motilidade atua como fator precipitante, e não necessariamente como causa isolada e independente da obstrução. Diante de dor em cólica, distensão, vômitos persistentes e parada de eliminação de gases e fezes, a avaliação de urgência com exames de imagem é obrigatória, e a suspensão do agonista de GLP-1 integra o manejo inicial.

Revisão sobre efeitos gastrointestinais da classe também descreve conteúdo gástrico residual inesperado mesmo após jejum pré-procedimento adequado, circunstância que torna indispensáveis protocolos específicos de preparo endoscópico e anestésico nesses pacientes, incluindo consideração de suspensão temporária do fármaco antes de procedimentos eletivos sob sedação (MAYO CLINIC PROCEEDINGS, 2025).

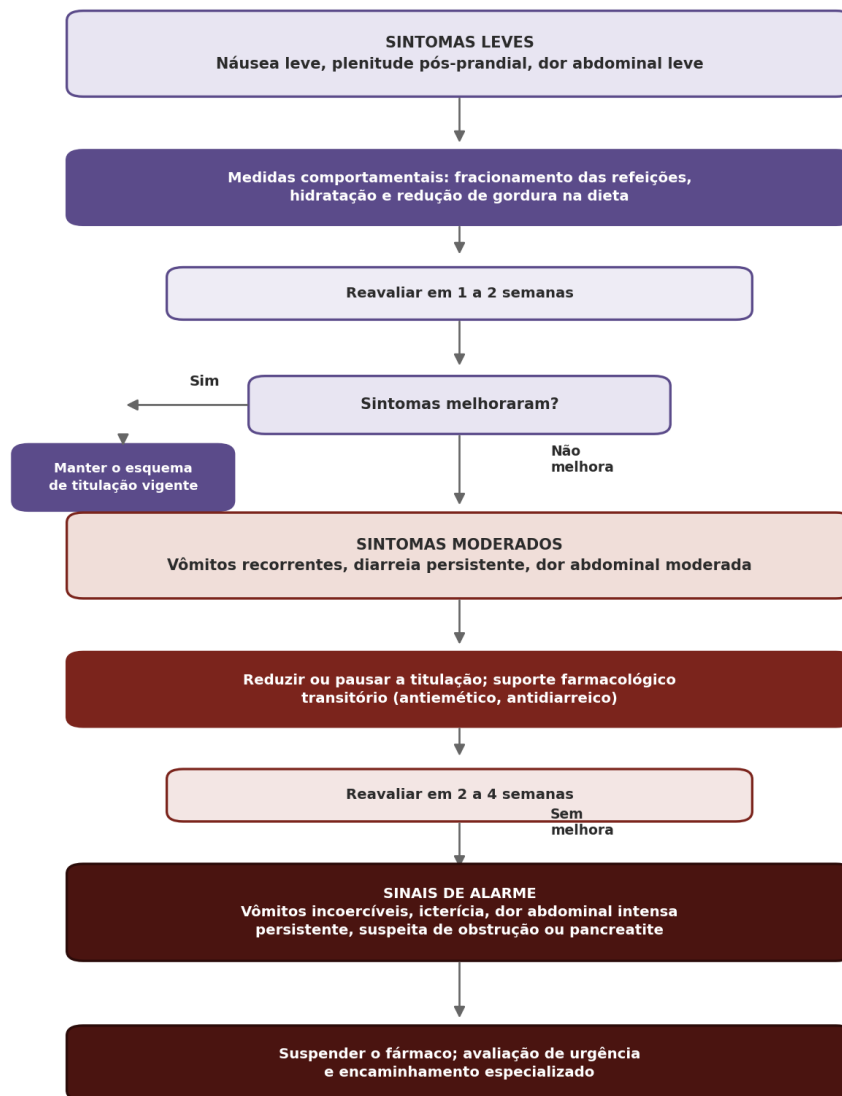
Ainda que esses eventos sejam individualmente raros, seu caráter potencialmente fatal justifica que constem explicitamente do termo de orientação entregue ao paciente no início do tratamento, ao lado dos sintomas mais comuns e esperados, para que ele reconheça

precocemente sinais que exigem procura imediata por atendimento de urgência, e não apenas reavaliação ambulatorial de rotina.

4.3. Conduta Clínica Frente aos Sintomas

Converge a literatura para a abordagem dos três "E": educação e explicação, escalonamento adequado da dose e manejo efetivo dos sintomas (WHARTON et al., 2021). O Gráfico 2 sintetiza a lógica de conduta por gravidade, e a Tabela 3 resume as principais condutas por tipo de sintoma.

Gráfico 2. Fluxograma de conduta clínica por gravidade dos eventos gastrointestinais



Fonte: elaborado pelos autores com base em Wharton et al. (2021).

Medidas não farmacológicas simples, como fracionamento das refeições e redução de alimentos gordurosos, resolvem a maioria dos casos leves; quando insuficientes, antieméticos, inibidores de bomba de prótons ou redução temporária da dose podem ser considerados, sempre por período limitado. Na fase inicial de titulação, recomenda-se contato clínico frequente para consolidar as orientações e ajuste precoce do escalonamento; na manutenção, o acompanhamento pode ser espaçado, com atenção a sinais de alarme como dor abdominal intensa persistente, icterícia ou vômitos incoercíveis. Equipes multiprofissionais, incluindo nutricionistas e farmacêuticos clínicos, favorecem a identificação precoce de sintomas de alarme e maiores taxas de adesão.

Tabela 3. Estratégias de manejo clínico por tipo de sintoma gastrointestinal

Sintoma	Medida não farmacológica	Conduta se refratário
Náusea/vômito	Refeições pequenas e frequentes; evitar gordurosos	Reduzir/pausar titulação; antiemético transitório
Diarreia	Hidratação; ajuste de fibras	Antidiarreico transitório; reavaliar titulação
Constipação	Fibras solúveis; atividade física leve	Laxativo osmótico; reavaliar titulação
Dor epigástrica/DRG E	Fracionamento alimentar; evitar decúbito pós-prandial	IBP ou bloqueador H2 por período limitado
Distensão/saciedade precoce	Redução do volume das refeições	Investigar esvaziamento gástrico se persistente

Fonte: elaborado pelos autores com base em Wharton et al. (2021).

A lógica comum às condutas descritas na Tabela 3 é a gradação: sempre que possível, esgotar as medidas comportamentais antes de recorrer a fármacos de suporte, e considerar a redução ou pausa da titulação antes de cogitar a descontinuação definitiva da semaglutida. Essa hierarquia evita tanto a exposição desnecessária a medicações sintomáticas de uso prolongado quanto a perda precoce dos benefícios metabólicos já conquistados pelo paciente.

Nesse acompanhamento, o farmacêutico clínico ocupa posição privilegiada, representando com frequência o primeiro ponto de contato do paciente diante de sintomas gastrointestinais entre consultas médicas regularmente agendadas. Sua atuação na

orientação sobre a técnica de aplicação da injeção subcutânea, na consolidação das medidas dietéticas e na identificação de sinais que justifiquem encaminhamento médico urgente contribui para reduzir as taxas de descontinuação precoce, consolidando o caráter interdisciplinar que deve caracterizar o manejo farmacológico da obesidade.

4.4. Persistência Terapêutica e Comparação Entre Agentes da Classe

Estudos de vida real revelam distância importante entre a eficácia dos ensaios clínicos e a efetividade observada na prática. Levantamento de gestora de benefícios farmacêuticos identificou persistência de apenas 15% ao final de dois anos entre usuários de GLP-1RA sem diabetes (PRIME THERAPEUTICS, 2025), e dados apresentados no encontro anual da European Association for the Study of Diabetes mostraram que mais da metade dos pacientes interrompe o uso de GLP-1RA dentro do primeiro ano, em contraste com a alta adesão observada nos ensaios clínicos controlados (MEDSCAPE, 2025). O Gráfico 3 ilustra essa diferença.

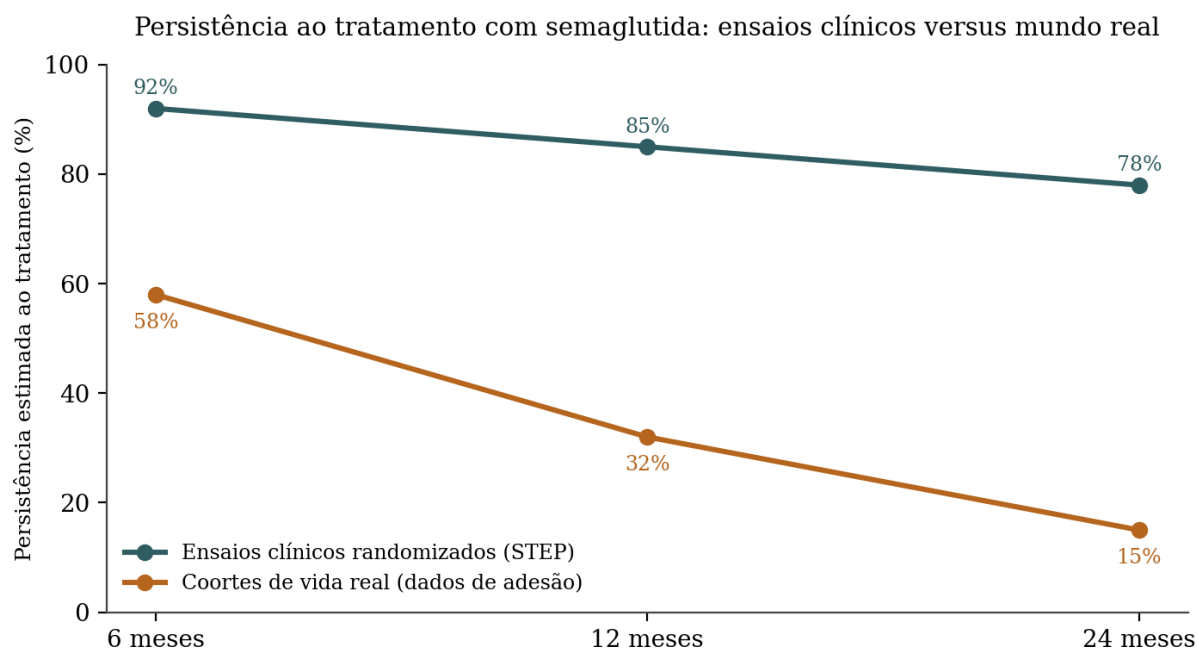
Embora os motivos de descontinuação sejam multifatoriais, incluindo barreiras financeiras e desabastecimento, os eventos adversos gastrointestinais figuram entre as razões mais citadas pelos próprios pacientes. Sintomas persistentes, ainda que classificados como leves ou moderados, podem gerar impacto substancial sobre a rotina diária e a vida social, especialmente quando náusea ou plenitude pós-prandial limitam a participação em refeições em família ou eventos sociais, circunstância que torna indispensável uma comunicação clara sobre expectativas realistas de tratamento desde a primeira consulta.

Entre diferentes agonistas da classe, metanálises em rede mostram perfis distintos de tolerabilidade: liraglutida e semaglutida associam-se a maior risco de constipação, ao passo que a tirzepatida, agonista duplo GLP-1/GIP, tende a apresentar menor incidência relativa desse sintoma, sem grandes diferenças em náusea e vômito entre os dois agentes. Diante de intolerância significativa a um agente específico, a substituição por outro representante da classe pode constituir estratégia razoável antes da descontinuação completa da terapia baseada em incretinas.

Essas diferenças interagentes provavelmente refletem variações na afinidade e seletividade de ligação aos receptores de GLP-1 em diferentes tecidos, bem como diferenças farmacocinéticas relacionadas à velocidade de instalação e à duração do efeito de cada molécula. Ainda assim, a decisão de trocar de agente deve ser individualizada, considerando também custo, disponibilidade e via de administração, fatores que pesam tanto quanto o perfil teórico de tolerabilidade na adesão real do paciente ao tratamento em longo prazo.

No contexto brasileiro, o custo elevado da semaglutida e sua cobertura ainda limitada pela maioria dos planos de saúde suplementar somam-se aos eventos adversos gastrointestinais como barreira adicional à persistência terapêutica, circunstância que evidencia a importância de programas estruturados de acompanhamento farmacêutico e nutricional para otimizar o custo-efetividade do tratamento em cada ciclo de prescrição.

Gráfico 3. Persistência ao tratamento com semaglutida: ensaios clínicos versus mundo real



Fonte: elaborado pelos autores com base em Wharton et al. (2022) e Prime Therapeutics (2025).

4.5. Repercussões Nutricionais e Grupos de Maior Vulnerabilidade

Os eventos gastrointestinais guardam relação direta com o padrão de composição corporal observado durante o tratamento, na medida em que náusea persistente e saciedade precoce podem comprometer a adequação proteica e calórica da dieta, favorecendo perda desproporcional de massa magra. Estudos de composição corporal estimam que entre 20% e 40% do peso total perdido com a semaglutida corresponda a massa muscular, proporção mais pronunciada em pacientes com ingestão cronicamente reduzida por sintomas digestivos mal controlados.

Daí decorre a importância da orientação nutricional individualizada, com ênfase na adequação proteica mesmo diante de volumes alimentares reduzidos, na eventual suplementação em casos selecionados e no incentivo à atividade física resistida, quando clinicamente apropriado, como estratégia complementar para a preservação da massa muscular. A avaliação periódica de sinais clínicos de desnutrição, como fadiga desproporcional e perda de

força, deve compor a rotina de acompanhamento de pacientes com sintomas gastrointestinais persistentes ao longo de várias semanas de tratamento.

Estudos associam o sexo feminino a maior frequência de náusea e vômito relacionados a agonistas do receptor de GLP-1, padrão compartilhado por outras classes de fármacos com potencial emetogênico. A ausência de diabetes mellitus associado também parece constituir fator de risco para sintomas mais intensos, possivelmente por diferenças na neuropatia autonômica basal entre populações diabéticas e não diabéticas. A velocidade de escalonamento da dose, por ser inteiramente modificável pela equipe assistencial, permanece o determinante mais fortemente associado à intensidade dos sintomas.

Em pacientes idosos, a avaliação de risco deve considerar maior prevalência de comorbidades digestivas, polifarmácia e maior vulnerabilidade a desidratação e distúrbios hidroeletrolíticos diante de vômitos ou diarreia persistentes, recomendando-se escalonamento ainda mais gradual e monitoramento clínico e laboratorial mais frequente durante as primeiras semanas de tratamento.

Relatos envolvendo pacientes pediátricos e adolescentes em uso de semaglutida para obesidade descrevem conteúdo gástrico residual inesperado mesmo após jejum pré-procedimento adequado, o que torna necessários protocolos de preparo diferenciados nessa faixa etária, incluindo consideração de suspensão temporária do fármaco antes de procedimentos eletivos sob sedação ou anestesia geral.

4.6. Aspectos Regulatórios e Tendências Futuras

Para adultos com obesidade, ou com sobrepeso associado a pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso, a semaglutida é aprovada para o tratamento crônico do peso corporal sempre como parte de um plano que inclua dieta e atividade física, nunca como monoterapia isolada. A prática clínica contemporânea, contudo, tem testemunhado expansão do uso para contextos não formalmente aprovados, incluindo prescrição unicamente com finalidade estética, frequentemente fora do acompanhamento médico estruturado.

Esse padrão de uso off-label levanta preocupações específicas quanto à segurança gastrointestinal, na medida em que esses pacientes podem não receber orientação adequada sobre escalonamento e sinais de alarme, fatores que exercem influência direta sobre a tolerabilidade do tratamento, conforme discutido ao longo desta revisão. Cabe, portanto, recomendar que a prescrição de semaglutida seja sempre acompanhada de orientação médica estruturada e de acesso facilitado a suporte especializado, independentemente do contexto clínico específico.

Agonista duplo GLP-1/GIP, a tirzepatida já demonstrou eficácia superior à semaglutida em perda ponderal, com perfil de eventos gastrointestinais qualitativamente semelhante, mas menor incidência relativa de constipação, possivelmente por efeito contrarregulador parcial do componente GIP sobre a motilidade intestinal. Moléculas orais não peptídicas em desenvolvimento avançado, como a orforglipron, sugerem perfil de tolerabilidade ainda mais desafiador que o da própria semaglutida em análises preliminares.

Ao mesmo tempo, esquemas de titulação mais graduais e formulações de liberação modificada vêm sendo investigados

especificamente para mitigar os eventos adversos gastrointestinais, tendência que, aliada à experiência clínica acumulada desde a aprovação da semaglutida, deve favorecer protocolos de manejo cada vez mais individualizados nos próximos anos.

4.7. Limitações do Estudo

Por se tratar de revisão narrativa, não houve avaliação formal do risco de viés nem síntese estatística quantitativa dos dados; a ausência de busca sistemática exaustiva implica a possibilidade de que estudos relevantes não tenham sido contemplados, ainda que se tenha buscado priorizar as publicações de maior relevância metodológica disponíveis sobre o tema.

Grande parte da evidência sobre eventos raros, como gastroparesia grave e obstrução intestinal, deriva de relatos de caso, delineamento sujeito a viés de publicação e que não permite estimar incidência populacional real nem estabelecer relações causais definitivas. A heterogeneidade entre os estudos incluídos, quanto a critérios diagnósticos, doses e tempo de seguimento, dificulta comparações diretas entre achados de diferentes ensaios. Estudos prospectivos de maior duração, com desenho voltado especificamente a esses desfechos, permanecem necessários para consolidar o conhecimento atual sobre o tema.

5. CONCLUSÃO

Ao final desta revisão, fica evidente que os eventos adversos gastrointestinais não são um efeito colateral acessório da semaglutida, mas a contrapartida direta do mecanismo que garante sua eficácia sobre a perda de peso, o principal desafio clínico associado ao fármaco no tratamento da obesidade. Náusea, vômito,

diarreia e constipação são prevalentes, concentrados na titulação da dose e, na maioria dos casos, transitórios e manejáveis com orientação nutricional e ajuste posológico gradual.

Complicações menos frequentes, porém potencialmente graves, como gastroparesia, colelitíase, colecistite, pancreatite aguda e, ocasionalmente, obstrução intestinal, exigem vigilância clínica ativa e conduta individualizada. A relação entre semaglutida e pancreatite aguda permanece em investigação, com evidências de coortes de vida real sugerindo efeito protetor em contextos de recorrência, contrastando com o sinal de alerta inicial observado em ensaios de curta duração.

Adotar sistematicamente a abordagem dos três "E", educação, escalonamento e manejo efetivo, mostra-se essencial para otimizar a tolerabilidade e reduzir a descontinuação precoce. Os dados de vida real analisados evidenciam que a distância entre a eficácia dos ensaios controlados e a efetividade da prática cotidiana relaciona-se mais à dificuldade de sustentar o tratamento do que a limitações da própria molécula, circunstância que atesta o valor de um suporte multiprofissional estruturado, sobretudo em um país como o Brasil, onde a prevalência de obesidade segue em trajetória ascendente segundo os dados mais recentes do Vigitel.

Diante da expansão contínua do uso clínico da semaglutida, tanto em indicações formalmente aprovadas quanto em contextos off-label, torna-se indispensável a capacitação de profissionais de saúde de diferentes especialidades quanto ao reconhecimento e ao manejo apropriado desses eventos, de modo a preservar a segurança e a qualidade de vida dos pacientes tratados.

Por fim, cabe assinalar que a decisão de iniciar, manter ou interromper o tratamento com semaglutida deve ser sempre compartilhada entre o profissional prescritor e o paciente, ponderando de forma individualizada os benefícios metabólicos e ponderais já alcançados, a intensidade e o impacto funcional dos sintomas gastrointestinais relatados, e as preferências pessoais do paciente quanto à continuidade do tratamento em longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAETHGE, C.; GOLDBECK-WOOD, S.; MERTENS, S. SANRA — a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Research Integrity and Peer Review*, v. 4, p. 5, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s41073-019-0064-8>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2006-2024: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde, 2025. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_2006_2023_estado_nutricional.pdf.

GARVEY, W. T. et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nature Medicine*, v. 28, n. 10, p. 2083-2091, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9556320/>.

GASTROENTEROLOGY ADVISOR. What we know about semaglutide adverse events and gastroparesis: part I. 2025. Disponível em: <https://www.gastroenterologyadvisor.com/features/what-we-know-about-semaglutide-adverse-events-and-gastroparesis-part-1/>.

KOMMU, S. et al. Efficacy and safety of once-weekly subcutaneous semaglutide on weight loss in patients with overweight or obesity without diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obesity Reviews*, v. 25, n. 9, p. e13792, 2024. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/obr.13792>.

MAYO CLINIC PROCEEDINGS. GLP1 and GIP receptor agonists: effects on the gastrointestinal tract and management strategies for primary care physicians. 2025. Disponível em: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(25\)00551-8/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(25)00551-8/fulltext).

MEDSCAPE. Real-world study finds over 50% stop GLP-1s within 1 year. 2025. Disponível em: <https://www.medscape.com/viewarticle/real-world-study-finds-over-50-stop-glp-1s-within-1-year-2025a1000obm>.

MEHTA, A. E.; LOMELI, L. D.; PANTALONE, K. M. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatitis: a reconcilable divorce. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, v. 92, n. 8, p. 483-489, 2025. Disponível em: <https://www.ccm.org/content/92/8/483>.

NASSAR, M. et al. Decreased risk of recurrent acute pancreatitis with semaglutide and tirzepatide in people with type 2 diabetes or obesity with a history of acute pancreatitis: a propensity matched global federated TriNetX database-based retrospective cohort study. *Diabetes, Metabolic Syndrome*, v. 18, n. 9, p. 103116, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39332263/>.

NOGUEIRA, J. P. Acute pancreatitis due to different semaglutide regimens: an updated meta-analysis. *Endocrinología, Diabetes y*

Nutrición, v. 71, n. 3, p. 124-132, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.endien.2024.03.012>.

PHARMACY TIMES. FDA adds delayed gastric emptying as adverse event on semaglutide label. 2026. Disponível em: <https://www.pharmacytimes.com/view/fda-adds-delayed-gastric-emptying-as-adverse-event-on-semaglutide-label>.

PRIME THERAPEUTICS. GLP-1 therapy to treat obesity among members without diabetes: three-year persistence. 2025. Disponível em: [https://www.primetherapeutics.com/documents/d/primetherapeutics/s/prime-therapeutics_glp-1-therapy-to-treat-obesity-among-members-without-diabetes_three-year-persistence](https://www.primetherapeutics.com/documents/d/primetherapeutics/prime-therapeutics_glp-1-therapy-to-treat-obesity-among-members-without-diabetes_three-year-persistence).

SODHI, M. et al. Risk of gastrointestinal adverse events associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists for weight loss. JAMA, v. 330, n. 18, p. 1795-1797, 2023. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama>.

WHARTON, S. et al. Gastrointestinal tolerability of once-weekly semaglutide 2.4 mg in adults with overweight or obesity, and the relationship between gastrointestinal adverse events and weight loss: a post hoc analysis of the STEP 1-5 trials. Diabetes, Obesity and Metabolism, v. 24, n. 1, p. 94-105, 2022. Disponível em: <https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/>.

WHARTON, S. et al. Managing the gastrointestinal side effects of GLP-1 receptor agonists in obesity: recommendations for clinical practice. Postgraduate Medicine, v. 134, n. 1, p. 14-19, 2021. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00325481.2021.2002616>.

WILDING, J. P. H. et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. The New England Journal of Medicine, v. 384, n. 11, p. 989-1002, 2021. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2032183>.

¹ Discente do Curso de Medicina da Universidade Paulista (UNIP), Campus Sorocaba. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7183-5644>.

² Médica Endocrinologista. CRM-SP 82794. RQE 21685. Docente do Curso de Medicina da Universidade Paulista (UNIP), Campus Sorocaba.

³ Médico CRM-SP 243463. Graduado pela Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD). E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7291-2928>.

⁴ Discente do Curso de Medicina da Universidade Paulista (UNIP), Campus Sorocaba. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0999-6472>.

⁵ Discente do Curso de Medicina da Universidade Paulista (UNIP), Campus Sorocaba. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0591-1988>.