EFICÁCIA DA SEMAGLUTIDA SUBCUTÂNEA 2,4 MG/SEMANA NA PERDA DE PESO DE INDIVÍDUOS ADULTOS COM IMC ACIMA DE 25 KG/M² E SEM DIABETES MELLITUS TIPO 2: UMA REVISÃO NARRATIVA

EFFICACY OF SUBCUTANEOUS SEMAGLUTIDE 2.4MG/WEEK IN WEIGHT LOSS IN ADULTS WITH BMI OVER 25 KG/M² AND WITHOUT TYPE 2 DIABETES MELLITUS: A NARRATIVE REVIEW

Cintia Antunes Ferreira[1]; Maria Alice Salazar Martins[1]; Mariana Alves Battisti[1,2]; Ana Paula Taschetto[1,3]

[1]Universidade do Sul de Santa Catarina, Santa Catarina, Brasil.

[2]Universidade Estácio de Sá, Santa Catarina, Brasil.

[3]Centro Universitário para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí, Santa Catarina, Brasil.

Resumo

A semaglutida é um agonista do receptor de GLP-1 inicialmente desenvolvido para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2. Contudo, sua utilização para fins de perda de peso em indivíduos com sobrepeso ou obesidade tem ganhado destaque na prática clínica. Esta revisão narrativa teve como objetivo analisar a eficácia da semaglutida subcutânea na dosagem de 2,4 mg/semana na redução de peso corporal em adultos com índice de massa corporal (IMC) superior a 25 kg/m² e sem diabetes mellitus tipo 2. Para a análise bibliográfica, foram selecionados artigos das bases de dados PubMed e National Institutes of Health (NIH) no mês de março de 2025, utilizando os descritores “semaglutide” e “weight loss”, com período de publicação delimitado entre 2015 a 2025. Os trabalhos analisados demonstraram que a semaglutida promoveu uma perda de peso média entre 9,9% e 16% de peso corpóreo nos participantes que a receberam. Esses resultados são significativamente maiores aos observados nos grupos placebo. Ainda que os efeitos adversos, em especial os gastrointestinais, tenham sido frequentes, o fármaco demonstrou eficácia na redução de peso corporal mesmo em longo prazo. Portanto, a semaglutida parece ser uma alternativa promissora no tratamento do sobrepeso e obesidade em indivíduos não diabéticos, desde que acompanhada de intervenções multidisciplinares e monitoramento clínico contínuo.

Palavras-chave: Semaglutida; Perda de peso; Sobrepeso; Obesidade.

Abstract

Semaglutide is a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist initially developed for the treatment of type 2 diabetes. However, its use for weight loss in individuals with overweight or obesity has gained increasing prominence in clinical practice. This narrative review aimed to analyze the efficacy of subcutaneous semaglutide at a dosage of 2.4 mg per week in reducing body weight among adults with a body mass index (BMI) greater than 25 kg/m² and without type 2 diabetes mellitus. For the bibliographic analysis, articles were selected from the PubMed and National Institutes of Health (NIH) databases in March 2025, using the descriptors “semaglutide” and “weight loss”, with a publication period limited to 2015 to 2025. The studies reviewed demonstrated that semaglutide promoted a mean weight reduction ranging from 9.9% to 16% of body weight in participants receiving the drug. These results were significantly greater than those observed in the placebo groups. Although adverse events—particularly gastrointestinal—were frequent, the drug demonstrated efficacy in promoting weight loss even in the long term. Therefore, semaglutide appears to be a promising alternative for the management of overweight and obesity in non-diabetic individuals, provided it is accompanied by multidisciplinary interventions and continuous clinical monitoring.

Keywords: Semaglutide; Weight loss; Overweight; Obesity.

Recebido em: 09-05-2025 Publicado em: 29-06-2026

Autor correspondente
Mariana Alves Battisti Alves
Endereço: Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG), Unidade Divinópolis
Avenida Pedra Branca n° 25, Cidade Universitária, CEP: 88137-270, Palhoça, SC, Brasil.
Email: mariana.abattisti@gmail.com

1. Introdução

Sobrepeso e a obesidade são condições caracterizadas pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, resultante de um consumo calórico que ultrapassa o seu gasto. Em 2022, 2,5 bilhões de adultos (18 anos ou mais) estavam acima do peso. Destes, 890 milhões viviam com obesidade[1].

O Índice de Massa Corporal (IMC), calculado por meio da divisão do peso (em kg) pela altura ao quadrado (em metros), é a ferramenta utilizada para classificar os indivíduos com sobrepeso e obesidade. Indivíduos adultos entre (20 e 59 anos) com IMC entre 25 e 29,9 kg/m² são classificados com sobrepeso. Já, quando estes indivíduos apresentam IMC ≥ 30 kg/ m² são considerados obesos[1].

A obesidade é uma doença crônica multifatorial considerada como um problema de saúde pública global. Ela está associada a um risco aumentado de várias doenças, como diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemias, doenças cardiovasculares, apneia do sono, certos tipos de câncer e distúrbios osteomusculares[2,3].

Além disso, a maneira como o problema é visto pela sociedade, pode levar a estereótipos e discriminação, de forma que fica evidente como aspectos sociais e psicológicos do indivíduo podem ser afetados, para além da questão física. A Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2020 demonstrou que mais da metade dos adultos brasileiros apresentam excesso de peso (60,3%), com prevalência maior no público feminino (62,6%) em relação ao masculino (57,5%)[4].

A mudança do estilo de vida para pessoas que sofrem com o sobrepeso e a obesidade, demanda de abordagens complexas, em que os métodos de tratamento de curto prazo não garantem resultados, necessitando de estratégias contínuas e multifacetadas[5]. Em muitos casos, utilizam-se intervenções farmacológicas, uma vez que os resultados pertinentes no tratamento da perda de peso e reversão do quadro para pacientes com obesidade e sobrepeso apresentam efetividade[6].

Neste contexto, estudos recentes dissertam sobre os agonistas do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1), como uma classe de medicamentos utilizados no tratamento do diabetes tipo 2 (DM2) e da obesidade[7]. Entre os medicamentos que possuem a estrutura do GLP-1 humano estão a dulaglutida, liraglutida e semaglutida.

O princípio ativo semaglutida é um agonista do receptor de peptídeo-1 (GLP-1RA), assemelhando-se ao hormônio incretínico (expresso pelas células L do intestino delgado) glucagon-1 (GLP-1)[8]. O GLP-1RA liga-se seletivamente e ativa o receptor de GLP-1 (GLP-1R), o mesmo alvo para GLP-1 nativo. Ao ativar GLP-1R no pâncreas (descrito na Figura 1), há efeito incretínico, promovendo estimulação da secreção de insulina pelas células β-pancreáticas, reduzindo a absorção de glicose pós-prandial de forma dependente. Além disso, ocorre o retardo do esvaziamento gástrico no estômago (descrito na Figura 1), maximizando a absorção de nutrientes e contribuindo para sensação de saciedade, também, há inibição na produção de glucagon pelas células α-pancreáticas que, por fim, traz efeitos inibidores do apetite e o aumento do controle glicêmico periférico[8,9].

O GLP-1 nativo, apresenta um tempo de meia-vida plasmático muito curto (< 2 minutos), devido a degradação enzimática da alanina, que é clivada pela enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4)[10]. Com intuito de melhorar essa degradação, a semaglutida foi estruturalmente modificada e substitui-se a alanina por um ácido α-aminoisobutírico (Aib) (um aminoácido não natural), trazendo assim resistência à degradação enzimática[11]. Ao adicionar substituições dos aminoácidos, a semaglutida traz estabilidade estrutural molecular, prevenindo degradação por outras proteases e a forte afinidade de ligação ao GLP-1R[10].

Neurônios do núcleo do trato solitário (NTS) expressam GLP-1R (descrito na figura 1), ou seja, são alvos do GLP-1 natural e de GLP-1RA (semaglutida). Esses neurônios recebem, transmitem e integram os sinais periféricos e sinais do trato gastrointestinal sobre a ingestão de nutrientes, para os centros de recompensa do cérebro, para o hipotálamo, local em que ocorre a modulação da ingestão de alimentos e consumo de energia e para a amígdala central, resultando em sinais anorexígenos que acabam por regular mecanismos emocionais e motivacionais1[12-14,30].

Os estudos realizados, demonstraram que a ativação dos GLP-1R pelo GLP-1RA estimula a liberação de neurotransmissores serotoninérgicos, dopaminérgicos e gabaérgicos no NTS, promovendo efeitos positivos quanto aos transtornos depressivos, assim como, sensação de saciedade e redução da ingestão alimentar [15,16].

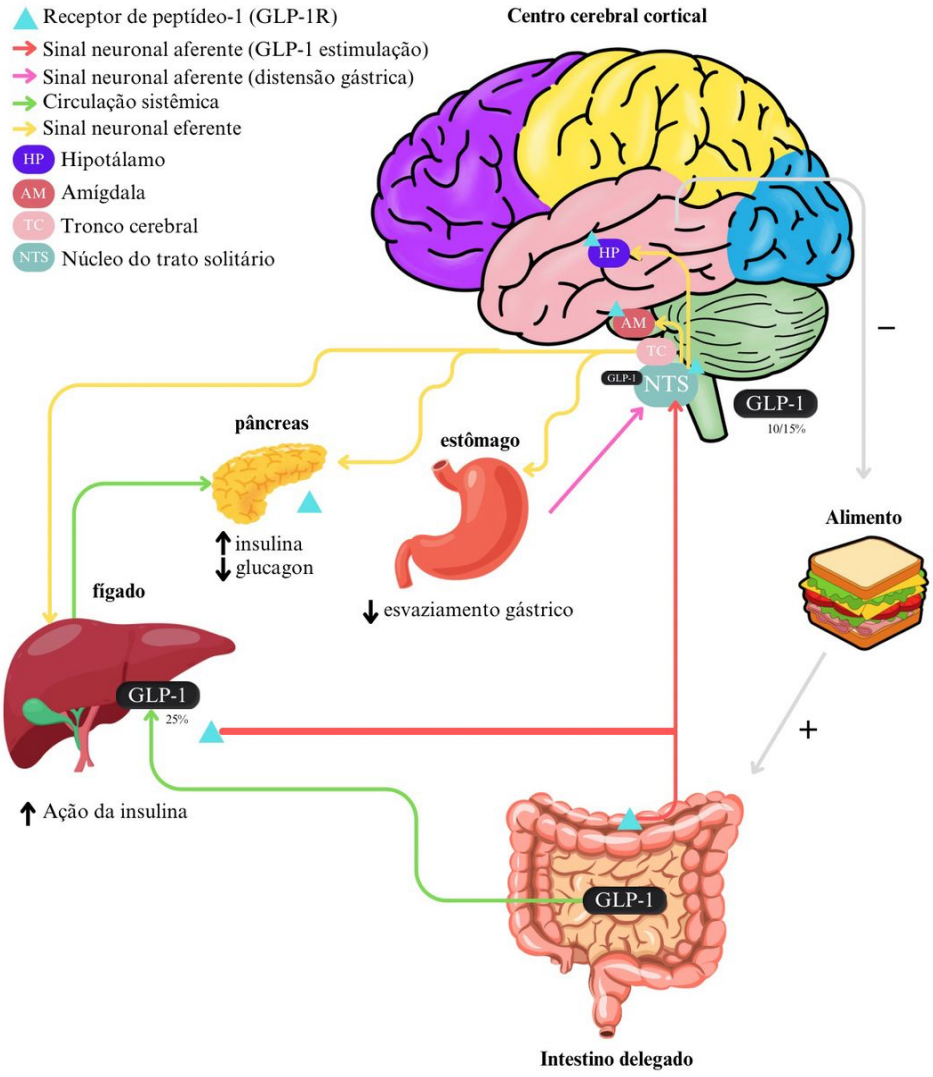

FIGURA 1 - Mecanismo de ação do GLP-1
Fonte: autoral (2025)
Legenda: Mecanismos de ação do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) no controle metabólico e neurológico do apetite. O GLP-1 é secretado pelo intestino delgado em resposta à ingestão alimentar, ativando múltiplas vias que regulam a homeostase glicêmica e o controle do apetite. No trato gastrointestinal, promove a redução do esvaziamento gástrico e estimula o pâncreas a aumentar a secreção de insulina e reduzir a liberação de glucagon. Além disso, o GLP-1 atua no fígado, potencializando a ação da insulina. A nível central, o GLP-1 atua através da sinalização neuronal aferente via nervo vago (seta rosa) e da circulação sistêmica (seta verde), alcançando regiões encefálicas

envolvidas no controle do apetite e comportamento alimentar, como o hipotálamo (HP), amígdala (AM), tronco cerebral (TC) e núcleo do trato solitário (NTS). A estimulação desses centros resulta em modulação da saciedade e diminuição do apetite. A imagem destaca a distribuição de receptores de GLP-1 (GLP-1R, triângulo azul) nos órgãos-alvo e as vias neurais envolvidas na mediação dos efeitos periféricos e centrais do hormônio. A interação entre os sinais periféricos e centrais contribui para o controle integrado da ingestão alimentar e da homeostase energética.

Tendo em vista o aumento do uso da semaglutida objetivando a perda de peso e a desassociação de sua utilização apenas em indivíduos que possuem diabetes tipo 2, assim como a popularidade do medicamento *Wegovy®*, que consiste em uma apresentação farmacêutica injetável desenvolvida recentemente para promover a perda de peso em indivíduos com obesidade e sobrepeso[17]. Este estudo teve como objetivo analisar a eficácia da semaglutida subcutânea 2,4 mg/semana na perda de peso de indivíduos adultos com IMC acima de 25 kg/m² e sem diabetes mellitus tipo 2.

2. Metodologia

O presente artigo consiste em uma revisão narrativa, baseada em ampla análise da literatura, sobre a eficácia da semaglutida na redução de peso em adultos com IMC superior a 25 kg/m² e sem diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. Para a análise bibliográfica, foram selecionados artigos das bases de dados PubMed e National Institutes of Health (NIH) no mês de março de 2025, utilizando os descritores *"semaglutide"* e *"weight loss"*, com período de publicação delimitado entre 2015 a 2025.

Os critérios utilizados para inclusão das publicações eram estudos clínicos que deveriam ter os termos descritores utilizados no título ou nas palavras-chaves, ou ainda, ter explicitado no resumo que o texto era sobre o uso da semaglutida na perda de peso. Além disso, os artigos deveriam deixar claro a dosagem da semalgutida (2,4 mg semanal), e a população, cujos indivíduos deveriam ter mais de 18 anos, estar com o IMC acima de 25kg/m², e não possuir diabetes mellitus tipo 2. Os artigos excluídos foram aqueles que não obedeciam aos critérios de inclusão, ou que abordavam uma população muito específica.

Todos os estudos selecionados são ensaios clínicos randomizados duplo-cegos e todos publicados na língua inglesa em revistas de relevante impacto no meio científico.

3. Resultados

Para as buscas realizadas na literatura para a construção desta revisão, foram identificados cerca de 200 estudos que investigavam a perda de peso associada ao uso de semaglutida. Destes, aproximadamente 195 estudos foram excluídos da análise, principalmente por se concentrarem em populações muito específicas. Assim, apenas 5 artigos atenderam a todos os critérios de inclusão.

O estudo conduzido por Domenica Rubino e colaboradores[18], constitui-se de um ensaio clínico randomizado duplo-cego que introduziu o uso de

semaglutida por 20 semanas a 902 participantes, dos quais 803 conseguiram chegar à dose de 2,4 mg semanais, obtendo uma média de perda de 10,6 % de massa corporal. Após 20 semanas, os indivíduos que alcançaram a dosagem de 2,4 mg semanal foram randomizados em uma proporção de 2:1 em um estudo que iria durar mais 48 semanas, totalizando o tempo de 68 semanas do estudo, e, durante este período, os participantes incapazes de tolerar semaglutida 2,4 mg/semana foram autorizados a receber 1,7 mg/semana a critério do investigador responsável.

Esse mesmo estudo incluiu uma fase randomizada com os 803 participantes, que possuíam idade média de 46,0 anos, peso corporal médio de 107,2 kg, IMC médio de 38,4 e circunferência da cintura média de 115,3 cm. Constatou-se que com aconselhamento mensal por profissionais de saúde qualificados, prescrição de uma dieta de calorias reduzidas (déficit de 500 kcal/d em relação ao gasto energético estimado calculado na semana 0) e aumento da atividade física (150 min/semana), os pacientes em uso de semaglutida tiveram uma perda média de peso corporal de 7,9% da semana 20 a 68, enquanto os indivíduos em uso do placebo tiveram um ganho médio de peso corporal de 6,9%[18].

Em outro ensaio clínico randomizado duplo-cego conduzido por Thomas Wadden e colaboradores [19], foi realizada a aplicação semaglutida 2,4 mg semanal (ou 1,7 mg em casos em que o paciente não tolerasse a dose de 2,4 mg, a critério do investigador responsável) em 611 participantes, dos quais 407 receberam o fármaco e 204 receberam placebo. Dos 611 participantes randomizados 495 eram mulheres (representando 81,0% do total). A idade média dos participantes era de 46 anos, a média de peso corporal era 105,8 kg e índice de massa corporal médio era 38,0. Concluíram o estudo 567 participantes (92,8%) e 505 (82,7%) estavam recebendo tratamento no final do estudo[19].

Em outro estudo realizado por Thomas Wadden e colaboradores [19], os autores empregaram um protocolo em que, nas primeiras 8 semanas os participantes receberam dieta de baixa caloria (1000-1200 kcal/dia) e nas 60 semanas restantes uma dieta hipocalórica (1200-1800 kcal/dia). Os participantes também receberam a prescrição de 100 minutos de atividade física por semana (distribuídos por 4-5 dias), que foram aumentados em 25 minutos a cada 4 semanas, para atingir 200 min/semana. Ainda, os pacientes participaram de 30 consultas de terapia comportamental intensiva ao longo de 68 semanas. Ao fim das 68 semanas, os autores verificaram que os participantes que usaram semaglutida obtiveram uma perda média de 16% de massa corporal no final do estudo, enquanto o grupo placebo obteve uma perda média de 5,7% de massa corporal.

Um ensaio clínico de fase 1, randomizado, duplo-cego, Friedrichsen e colaboradores[20], empregando semaglutida 2,4 mg semanal (com início de dosagens gradativas) por um período de 20 semanas e composto por 72 participantes, maioria homens (61,1%), com idade média de 42,8 anos, peso corporal médio de 105,5 kg e IMC de 34,4 kg/m. Neste estudo, os participantes foram separados em dois grupos: um grupo composto de 36 participantes que fizeram o uso do fármaco e outro grupo também composto de 36 participantes que fizeram uso de placebo. Dos 72 participantes, 97,2% concluíram o estudo,

1 paciente do grupo semaglutida retirou o consentimento antes do final do estudo, e 1 paciente do grupo placebo foi retirado após um abscesso crônico.

Na semana 20 os autores observaram uma redução média do peso corporal de 10,4 kg (9,9%) nos pacientes que receberam semaglutida subcutânea na dose 2,4 mg/semanal. Já o grupo que recebeu placebo demonstrou uma redução média de 0,4 kg (0,4%) de peso corpóreo[20].

Um outro ensaio randomizado e duplo-cego de Donna Ryan e colaboradores [21], com duração de 4 anos e com a participação de 17.604 pacientes. Neste estudo a idade média dos participantes era de 61,6 anos, 73,3 % eram homens, e o IMC médio dos participantes era 33,5 kg/m². Os participantes foram separados por uma proporção 1:1 em dois grupos, ou seja, um grupo fez uso de placebo e o outro grupo fez uso de semaglutida subcutânea 2,4 mg/semanais. Os participantes do grupo da semaglutida iniciaram o tratamento com aumentos gradativos de doses e os participantes que apresentaram eventos adversos realizaram pausas no tratamento ou manutenção em doses abaixo de 2,4 mg/semanal. Do total de 17.604 pacientes, 1.461 (16,6 %) dos pacientes do grupo semaglutida e 718 (8,2 %) dos pacientes do grupo placebo descontinuaram sua permanência no estudo, por efeitos adversos, por fim, 97,1 % do grupo semaglutida e 96,8 % do grupo placebo completaram o teste.

Ao encerrarem o estudo verificaram que o grupo de participantes que receberam semaglutida, apresentaram uma perda média de 11,7% de peso corpóreo em comparação ao grupo placebo apresentou uma perda média de 1,5% de peso corpóreo[21].

Garvey e colaboradores [22], conduziram um estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego incluindo a participação de 304 pacientes. O objetivo dos autores era avaliar os efeitos do uso de semaglutida subcutânea 2,4 mg/semanal por um período de 104 semanas. Neste estudo a maioria dos participantes era do sexo feminino (77,6 %), a idade média era de 47,3 anos, a média de peso corporal entre os participantes era de 106,0 kg e a média do IMC era 38,5 kg/m². Para a realização do estudo os participantes foram randomizados em dois grupos, com proporções de 1:1, 152 participantes compondo o grupo que recebeu placebo e 152 participantes compondo o grupo que recebeu semaglutida subcutânea 2,4 mg/semanal. Em relação aos pacientes que receberam semaglutida, foi seguido o protocolo de 4 semanas com dose inicial e progressão gradual até atingir a dose de manutenção 2,4 mg. Para os pacientes que não conseguiram tolerar a dosagem de 2,4 mg/semanais foram utilizadas dosagens mais baixas.

Ao longo do desenvolvimento do estudo 9 participantes do grupo semaglutida e 7 participantes do grupo placebo descontinuaram sua participação por conta dos efeitos adversos. Além disso, foi relatada a morte de um dos participantes que compunha o grupo semaglutida, que foi atribuída a eventos externos ao estudo. O estudo também forneceu apoio psicológico e nutricional a cada 4 semanas por meio de visitas pessoais ou telefônicas, buscando auxiliá-los na adesão à dieta com redução calórica (déficit de 500 kcal por dia em relação ao gasto energético)[22]. Ao fim do estudo, os autores puderam verificar que o grupo que recebeu tratamento com semaglutida 2,4mg/semanal obteve uma perda média de 15,2 % de peso corpóreo,

enquanto os pacientes que receberam placebo apresentaram uma perda média de 2,6 % de peso corpóreo[22].

O Quadro 1 faz uma síntese dos resultados obtidos pelos estudos que compõem a presente revisão.

QUADRO 1 - Comparação entre a massa corporal com uso de semaglutida e a massa corporal com uso de placebo

Autores	Tempo de Estudo	Massa corporal dos participantes em uso de semaglutida 2,4mg/semanal	Massa corporal dos participantes em uso de placebo
RUBINO *et al*., 2021	68 semanas (1 ano e 3 meses).	Primeiras 20 semanas: perda média de 10,6%	Primeiras 20 semanas: nenhum participante utilizou placebo
		Semana 20 à semana 68: perda média de 7,9%	Semana 20 à semana 68: ganho médio de 6,9%
WADDEN *et al*., 2021	68 semanas (1 ano e 3 meses)	Perda média de 16%	Perda média de 5,7%
FRIEDRICHSEN *et al*., 2021	20 semanas (5 meses)	Perda média de 9,9%	Perda média de 0,4%
RYAN *et al*., 2024	208 semanas (4 anos)	Perda média de 10,2%	Perda média de 1,5%
GARVEY *et al*., 2022	104 semanas (2 anos)	Perda média de 15,2%	Perda média de 2,6%

Fonte: autoral

Legenda: O quadro resume os resultados de cinco ensaios clínicos que avaliaram a eficácia da semaglutida, um agonista do receptor de GLP-1, na redução de peso corporal em indivíduos com sobrepeso ou obesidade. Os estudos variaram entre 20 e 208 semanas de duração. Em RUBINO *et al*. (2021), observou-se uma perda de peso média de 10,6% nas primeiras 20 semanas e de 7,9% entre as semanas 20 e 68, sem uso de placebo no período inicial; no grupo controle, houve ganho médio de 6,9% após a 20ª semana. WADDEN *et al*. (2021) reportaram perda de 16% com semaglutida versus 5,7% com placebo. Em estudo de curta duração (20 semanas), FRIEDRICHSEN *et al*. (2021) mostraram perda de 9,9% no grupo intervenção e apenas 0,4% no controle. RYAN *et al*. (2024), com seguimento de 4 anos, observaram perda de 10,2% com semaglutida, frente a 1,5% com placebo. GARVEY *et al*. (2022) relataram redução de 15,2% versus 2,6% após 2 anos. Em todos os estudos, a semaglutida demonstrou eficácia superior ao placebo na redução de peso, com variações conforme o tempo de acompanhamento e o desenho metodológico.

4. Discussão

Ao analisar os resultados dos estudos que fizeram parte dessa revisão, pôde-se observar que houve uma variação na perda de peso corporal de 9,9% a 16% nos participantes que fizeram uso de semaglutida. Já, os participantes que

fizeram uso de placebo apresentaram uma grande variação, tendo em vista que em alguns participantes foi observada uma média de ganho de peso de 6,9% e em outros uma perda média de peso corporal de 5,7%. Esses resultados sugerem que a semaglutida parece ser realmente eficaz na perda de peso.

É importante ressaltar que no estudo de Rubino e colaboradores [18], ao retirar parte dos participantes do grupo da semaglutida após 20 semanas de uso e inseri-los no grupo placebo, os participantes deixaram de perder peso e começaram a ganhar novamente massa corporal, reforçando a ideia de que a semaglutida foi o fator determinante para perda de peso, pois houve reganho de peso independentemente da dieta hipocalórica e das atividades físicas praticadas pelo grupo placebo.

Outros pontos que precisam ser destacados e que podem ter corroborado no processo de perda de peso, é que em alguns dos estudos aqui apresentados além da terapia farmacológica com semaglutida também foram prescritas dietas hipocalóricas, atividades físicas e até mesmo aconselhamento terapêutico. É importante notar que nestes estudos, o grupo placebo também apresentou perda de peso corpóreo, todavia esta perda foi significativamente menor quando comparada ao grupo que recebeu semaglutida[19-22]. Evidenciando, desta forma, o potencial do fármaco na perda de peso.

Apesar da semaglutida trazer benefícios, há também riscos envolvidos no seu uso. Rubino e colaboradores [18] relatam que 84,3 % dos participantes apresentaram eventos adversos durante o período de adaptação (primeiras 20 semanas), e 71,4% apresentaram distúrbios do trato gastrointestinal. Esse mesmo estudo informa que durante o período de adaptação 5,3% dos participantes desistiram principalmente em razão dos efeitos no trato gastrointestinal, e no período randomizado, momento após as 20 semanas de adaptação em que houve a divisão de todos os participantes em grupo semaglutida e grupo placebo, 2,4% dos participantes em uso de semaglutida desistiram por causa dos efeitos adversos.

Corroborando os achados de Rubino et al.[18], o estudo conduzido por Garvey et al.[22], também evidenciou que os principais efeitos adversos da semaglutida foram de natureza gastrointestinal, uma vez que 82,2% dos participantes do grupo em uso da medicação relataram esses eventos e 3,9% descontinuaram o tratamento devido a tais efeitos. De forma similar, o estudo conduzido por Friedrichsen e colaboradores[20] demonstrou que 80,6 % dos participantes do grupo em uso de semaglutida relataram eventos adversos, 69,4 % informaram eventos adversos do trato gastrointestinal, mais comumente náuseas e diarreia.

Ainda, Wadden e colaboradores[19] relataram que 6,8 % dos participantes em uso de semaglutida desistiram do estudo devido a efeitos adversos. Similarmente, Ryan e colaboradores[21] referiram que 16,6 % dos pacientes em uso de semaglutida descontinuaram o tratamento devido a efeitos adversos.

Um ponto notável dos estudos é o fato de que os participantes em uso de semaglutida possuem valores similares de perda de massa corporal independente do tempo de tratamento, o que sugere que, em longo prazo, a perda de peso não se mantenha na

mesma proporção observada na fase inicial do tratamento com semaglutida. Essa informação mostra-se de extrema relevância, considerando a escassez de estudos na literatura sobre o impacto da semaglutida na perda de peso corporal em longo prazo.

Nesse sentido, é importante destacar que o medicamento foi aprovado para uso em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, uma vez que a perda de peso inicial possibilitava a redução da hiperglicemia, contribuindo diretamente para a estabilização da doença e, além disso, para a prevenção de complicações decorrentes do diabetes mellitus não controlado[23]. Portanto, é de suma importância que novos estudos sejam conduzidos em pacientes com sobrepeso e obesidade, mas que não sejam diabéticos para que novos protocolos de tratamento com GLP-1RA sejam pensados e minimizem a estagnação da perda de peso em longo prazo.

Outra questão importante é que esses fármacos apresentam modificações estruturais de aminoácidos da cadeia peptídica do GLP-1 nativo, objetivando aumentar a resistência quanto a degradações enzimáticas, principalmente pela dipeptidil peptidase-4 (DPP-4)[24]. Assim, os GLP-1RAs apresentam maior estabilidade e biodisponibilidade na circulação periférica, em comparação ao GLP-1 endógeno, no qual sua biodisponibilidade é limitada (cerca de 10-20%) devido a clivagem da DPP-4[25'26]. Essa maior estabilidade, permite forte ligação aos receptores de GLP-1 (GLP-1R)[27]. Entretanto, essa estimulação contínua e crônica pode levar à dessensibilização dos receptores, como um mecanismo de adaptação para proteção do organismo.

Esse processo envolve a ativação de quinases, no qual fosforila os receptores de GLP-1 facilitando o reconhecimento por proteínas β-arrestinas[28]. As β-arrestinas promovem o acoplamento do receptor da proteína G, resultando na inativação de sua função[26]. Além disso, a internalização dos receptores por endocitose mediada por endossomos contribui para a redução da sensibilidade ao agonista[29]. Por fim, esse mecanismo de dessensibilização pode em longo prazo comprometer a eficácia do GLP-1RA na perda de peso.

5. Conclusão

Conclui-se, portanto, que a semaglutida subcutânea na dose de 2,4 mg/semana apresenta-se como uma alternativa eficaz e promissora para a perda de peso em indivíduos com IMC acima de 25 kg/m² e sem diabetes mellitus tipo 2. Entretanto, a sua utilização deve ser pautada por uma abordagem individualizada, multidisciplinar e sustentada por evidências científicas atualizadas, considerando não apenas os benefícios terapêuticos, mas também os riscos associados ao tratamento, o manejo dos efeitos adversos, e a necessidade de estratégias para a manutenção dos resultados em longo prazo.

Ainda, é importante ressaltar que a busca por artigos para a presente revisão narrativa evidenciou a escassez de pesquisas robustas com foco exclusivo em indivíduos não diabéticos, o que limita a generalização dos achados. Dessa forma, é imprescindível o desenvolvimento de novos estudos de longa duração que considerem aspectos como manutenção da perda de peso após a suspensão do medicamento,

segurança do uso prolongado da semaglutida, e impacto sobre outros desfechos clínicos relevantes.

6. Declaração de conflito de interesses

Os autores do artigo afirmam que não se encontram em situações de conflito de interesse que possam influenciar o desenvolvimento do trabalho, tais como emissão de pareceres, propostas de financiamento, promoções ou participação em comitês consultivos ou diretivos, participação em estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados; atuação como palestrante em eventos patrocinados; participação em conselho consultivo ou diretivo; comitês normativos de estudos científicos; recebimento de apoio institucional; propriedade de ações; participação em periódicos patrocinados, assim como qualquer relação financeira ou de outra natureza com pessoas ou organizações que possam influenciar o trabalho de forma inapropriada.

7. Referências

1. World Health Organization. **Obesity and overweight** [Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2025 May 7]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight.

2. HASLAM DW, JAMES WPT. **Obesity**. The Lancet [Internet]. 2005 Oct; 366 (9492): 1197–209. Available from: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(05)67483-1/fulltext

3. NG M, FLEMING T, ROBINSON M, THOMSON B, GRAETZ N, MARGONO C, et al. **Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis**. Lancet. 2014 Aug 30; 384 (9945): 766–81. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.

4. IBGE | Biblioteca | Detalhes | **Pesquisa nacional de saúde: 2019: atenção primária à saúde e informações antropométricas : Brasil / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento, [Ministério da Saúde]** [Internet]. biblioteca.ibge.gov.br. Available from: https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=2101758

5. MARCHESINI G, MONTESI L, EL GHOCH M, BRODOSI L, CALUGI S, DALLE GRAVE R, et al. **Long-term weight loss maintenance for obesity: a multidisciplinary approach**. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy [Internet]. 2016 Feb; 9:37–46. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4777230/

6. APOVIAN CM, ARONNE LJ, BESSESEN DH, MCDONNELL ME, MURAD MH, PAGOTTO U, et al. **Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline**. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015 Feb; 100 (2): 342–62.

7. COLLINS L, COSTELLO RA. **Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: new strategies and perspectives**. Front Pharmacol. 2024; 15: 1396656. doi:10.3389/fphar.2024.1396656.

8. D D. **The Structure and Function of the Glucagon-Like peptide-1 Receptor and Its Ligands** [Internet]. British journal of pharmacology. 2012. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21950636/

9. GÓRRIZ JL, SOLER MJ, NAVARRO-GONZÁLEZ JF, GARCÍA-CARRO C, PUCHADES MJ, D'MARCO L, et al. **GLP-1 Receptor Agonists and Diabetic Kidney Disease: A Call of Attention to Nephrologists**. Journal of Clinical Medicine. 2020 Mar 30; 9 (4): 947.

10. GUPTA V. **Glucagon-like peptide-1 analogues: An overview**. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2013; 17 (3): 413.

11. DEACON CF, KNUDSEN LB, MADSEN K, WIBERG FC, JACOBSEN O, HOLST JJ, et al. **Dipeptidyl peptidase IV resistant analogues of glucagon-like peptide-1 which have extended metabolic stability and improved biological activity**. Diabetologia. 1998 Feb 16; 41 (3): 271–8.

12. DONG Y, CARTY J, GOLDSTEIN N, HE Z, HWANG E, CHAU D, et al. **Time and metabolic state-dependent effects of GLP-1R agonists on NPY/AgRP and POMC neuronal activity in vivo**. Molecular Metabolism [Internet]. 2021 Dec 1; 54: 101352. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221287782100199X.

13. MOIZ A, FILION KB, TSOUKAS MA, YU OHY, PETERS TM, EISENBERG MJ, et al. **Mechanisms of GLP-1 receptor agonist-induced weight loss: A review of central and peripheral pathways in appetite and energy regulation**. The American Journal of Medicine [Internet]. 2025 Jan 31; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934325000592?via%3Dihub

14. LÓPEZ-OJEDA W, HURLEY RA. **Glucagon-Like Peptide 1: An Introduction and Possible Implications for Neuropsychiatry**. The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences/The journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences. 2024 Apr 1; 36 (2): A4-86.

15. KIM YK, KIM OY, SONG J. **Alleviation of Depression by Glucagon-Like Peptide 1 Through the Regulation of Neuroinflammation, Neurotransmitters, Neurogenesis, and Synaptic Function**. Frontiers in Pharmacology. 2020 Aug 14; 11.

16. REBOSIO C, BALBI M, PASSALACQUA M, RICCIARELLI R, FEDELE E. **Presynaptic GLP-1 receptors enhance the depolarization-evoked release of glutamate and GABA in the mouse cortex and hippocampus**. BioFactors (Oxford, England) [Internet]. 2018 Mar; 44 (2): 148–57. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29265673

17. KOMMU S, WHITFIELD P. **Semaglutide** [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK603723/

18. RUBINO D, ABRAHAMSSON N, DAVIES M, HESSE D, GREENWAY FL, JENSEN C, et al. **Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial**. JAMA [Internet]. 2021 Apr 13; 325 (14): 1414–25. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777886

19. WADDEN TA, BAILEY TS, BILLINGS LK, DAVIES M, FRIAS JP, KOROLEVA A, et al. **Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial**. JAMA [Internet]. 2021 Apr 13; 325 (14): 1403–13.

Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777025

20. 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, Obesity and Metabolism. 2021 Jan 3; 23 (3): 754–62.

21. RYAN DH, LINGVAY I, DEANFIELD J, KAHN SE, BARROS E, BURGUERA B, et al. **Long-term weight loss effects of semaglutide in obesity without diabetes in the SELECT trial**. Nature Medicine [Internet]. 2024 May 13; 30: 1–9. Available from: https://www.nature.com/articles/s41591-024-02996-7

22. GARVEY WT, BATTERHAM RL, BHATTA M, BUSCEMI S, CHRISTENSEN LN, FRIAS JP, et al. **Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial**. Nature Medicine [Internet]. 2022 Oct 1; 28 (10): 2083–91. Available from: https://www.nature.com/articles/s41591-022-02026-4.

23. AHRÉN B, ATKIN SL, CHARPENTIER G, WARREN ML, WILDING JPH, BIRCH S, HOLST AG, LEITER LA, et al. **Semaglutide induces weight loss in subjects with type 2 diabetes regardless of baseline BMI or gastrointestinal adverse events in the SUSTAIN 1 to 5 trials**. Diabetes Obes Metab. 2018 Sep; 20 (9): 2210-2219. doi: 10.1111/dom.13353.

24. DRUCKER DJ. **Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1**. Cell Metabolism. 2018 Apr; 27 (4):740–56.

25. HOLST JJ. **The Physiology of Glucagon-like Peptide 1**. Physiological Reviews [Internet]. 2007 Oct; 87 (4): 1409–39. Available from: https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00034.2006

26. CAMPBELL JONATHAN E, DRUCKER DANIEL J. **Pharmacology, Physiology, and Mechanisms of Incretin Hormone Action**. Cell Metabolism. 2013 Jun; 17 (6): 819–37.

27. NAUCK M. **Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors**. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2016 Jan 5; 18 (3): 203–16.

28. MCNEILL SM, LU J, MARION C CARINO C, INOUE A, ZHAO P, SEXTON PM, et al. **The role of G protein-coupled receptor kinases in GLP-1R β-arrestin recruitment and internalisation**. Biochemical Pharmacology [Internet]. 2024 Mar 8; 222: 116119. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38461904/

29. BUENAVENTURA T, BITSI S, LAUGHLIN WE, BURGOYNE T, LYU Z, OQUA AI, et al. **Agonist-induced membrane nanodomain clustering drives GLP-1 receptor responses in pancreatic beta cells**. Titchenell P, editor. PLOS Biology. 2019 Aug 20; 17 (8): e3000097.

30. LÓPEZ-OJEDA W, HURLEY RA. **Glucagon-Like Peptide 1: An Introduction and Possible Implications for Neuropsychiatry**. The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences/The journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences. 2024 Apr 1; 36 (2): A4-86.

31. CAROLINA A, SOUZA E, DAVID

CAPACHI ALVIM, LEITE P, YEAN, CRISTINA A, et al. **Efeitos da Semaglutida na Perda De Gordura e de Massa Muscular**. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences. 2024 Feb 23; 6 (2): 2018–35.

32. COSTA IM, ALMEIDA JD DE, COSTA KM DA, JARDIM LFS, ROSA MJ DOS S, PIFANO PP, et al. **Uso de análogos de GLP-1 no tratamento da obesidade: uma revisão narrativa / Use of GLP-1 analogues in treatment of obesity: a narrative review**. Brazilian Journal of Health Review. 2021; 4 (2): 4236–47.

33. NASCIMENTO BK, et al. **Mecanismos de ação da semaglutida e contraindicações**. Zenodo; 2023 Nov 25. Available from: https://revistaft.com.br/mecanismos-de-acao-da-semaglutida-e-contraindicacoes/. doi: 10.5281/ZENODO.10205263.

34. NISSEN LP, VIEIRA LH, BOZZA LF, VEIGA LT, DA BISCAIA BFL, PEREIRA JH, et al. **Intervenções para tratamento da obesidade: revisão sistemática**. Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade. 2012 Oct 13; 7 (24): 184–90.

35. WILLARD FS, BUENO AB, SLOOP KW. **Small Molecule Drug Discovery at the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor**. Experimental Diabetes Research. 2012; 2012: 1–9.