

SEMAGLUTIDA E BENEFÍCIOS MEDICAMENTOSOS NO CONTEXTO CARDIOMETABÓLICO

SEMAGLUTIDE AND DRUG BENEFITS IN THE CARDIOMETABOLIC CONTEXT

Janielle de Carvalho Benfatti^{1*}, Gabriela Dutra Siqueira¹, Isabella Barros Rocha¹,
Heloisa Ladeia Despato¹, Flávio Fontes Pirozzi¹.

¹Faculdade de Medicina, União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO, São José do
Rio Preto, SP, Brasil.

[*Autor correspondente: janicarvalho83@gmail.com]

RESUMO

Data de publicação: 15 de setembro de 2025

A semaglutida, aprovada em 2018, é um medicamento que mimetiza o GLP-1 humano. Seu uso é indicado no tratamento da diabetes tipo 2 em adultos, além de reduzir o risco de eventos e doenças cardiovasculares. Estudos demonstraram também que a semaglutida apresenta efeitos cardioprotetores ao reduzir a pressão arterial sistólica quanto os níveis de colesterol (LDL). Além disso, o medicamento tem se mostrado eficaz no tratamento da obesidade devido ao seu modo de ação anorexígeno, mediada pelo esvaziamento gástrico, aumento de saciedade e consequentemente diminuição da ingesta calórica, com uma redução média de peso de até 16% em pacientes obesos, trazendo benefícios relevantes no contexto cardiometabólicos. Quanto aos efeitos indesejados, foram observados, principalmente junto ao trato gastrointestinal, porém, com quadros autolimitados e leves. Dada a necessidade de monitoramento contínuo e uma prescrição cuidadosa, seu uso deve ser realizado com cautela para evitar riscos relacionados ao uso indiscriminado. Esta revisão narrativa da literatura, baseada em publicações selecionadas entre os anos de 2019 e 2024, tem como objetivo avaliar criticamente a eficácia da semaglutida injetável no tratamento da obesidade. Os estudos selecionados demonstraram não apenas perda ponderal significativa e sustentada, mas também melhora expressiva de parâmetros cardiometabólicos e efeitos benéficos em órgãos-alvo, como fígado, rins e sistema cardiovascular, inclusive em pacientes com diabetes. Em termos estatísticos e relevantes, com base nesta pesquisa, a semaglutida 2,4 mg com uso semanal, demonstrou eficácia na redução de peso corporal (até -16% em 68 semanas) em adultos com sobrepeso ou obesidade sem diabetes, superando placebo e outros agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1RAs), como a liraglutida e a dulaglutida bem como melhora de parâmetros metabólicos (glicemia, HbA1c, PA, LDL) e redução de eventos cardiovasculares em 20% através do estudo SELECT.

PALAVRAS-CHAVE

Semaglutida; Obesidade; Perda de peso; Agonistas do Receptor de GLP-1; Eventos
Cardiovasculares; Terapia Farmacológica da Obesidade.

ABSTRACT

Semaglutide, approved in 2018, is a medication that mimics human glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Its use is indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in adults for reducing the risk of cardiovascular events and disease. Clinical studies have also demonstrated its cardioprotective effects, including reductions in systolic blood pressure and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels. In addition, semaglutide has proven effective in the treatment of obesity due to its anorexigenic mechanism of action, which includes delayed gastric emptying, increased satiety, and consequently reduced caloric intake. These mechanisms result in an average weight reduction of up to 16% in obese patients, bringing significant cardiometabolic benefits. Regarding adverse effects, the most frequently observed were related to the gastrointestinal tract, though typically mild and self-limiting. Given the requirement for continuous monitoring and careful prescription, semaglutide should be used cautiously to prevent risks associated with indiscriminate or off-label use. This narrative literature review, based on selected publications from 2019 to 2024, aims to critically evaluate the efficacy of injectable semaglutide in the treatment of obesity. The selected studies demonstrate not only significant and sustained weight loss, but also notable improvements in cardiometabolic parameters and beneficial effects on target organs such as the liver, kidneys, and cardiovascular system, including in non-diabetic individuals. Statistically significant results show that semaglutide 2.4 mg once weekly led to a body weight reduction of up to 16% over 68 weeks in adults with overweight or obesity and without diabetes. It outperformed placebo and other GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs), such as liraglutide and dulaglutide, in both weight loss and metabolic improvement (including blood glucose, HbA1c, blood pressure, and LDL cholesterol), and was associated with a 20% reduction in cardiovascular events, as demonstrated by the SELECT trial.

KEYWORDS

Semaglutide; Obesity; Weight Loss; GLP-1 Receptor Agonists; Cardiovascular
Events; Pharmacological Obesity Treatment.

INTRODUÇÃO

A semaglutida é um análogo do peptídeo¹ semelhante ao glucagon (GLP-1), disponível nas formas oral e injetável, aprovada inicialmente para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2)¹. Sua ação se dá por meio da estimulação da secreção de insulina pelas células beta-pancreáticas e da inibição da liberação de glucagon pelas células alfa, ambos de forma dependente da glicose. Além disso, promove o retardo do esvaziamento gástrico e aumento da saciedade, contribuindo para a redução do apetite e ingestão calórica, o que amplia suas aplicações terapêuticas para além do controle glicêmico. Devido a sua capacidade de regular a saciedade, este medicamento tem demonstrado eficácia também no controle do peso corporal, sobretudo em pacientes com obesidade.^{1,2}

A formulação injetável da semaglutida tem sido preferencialmente utilizada no tratamento medicamentoso da obesidade pois contribui para a redução do peso corporal e da massa de gordura corporal ao diminuir a necessidade de ingestão de energia³.

Os efeitos na perda de peso foram acompanhados de certos eventos adversos, entre os mais comuns na bula, destacam-se os eventos gastrointestinais como náuseas, vômitos, diarreia, dispepsia ou estresse⁴.

A semaglutida é contraindicada em pacientes com histórico pessoal/familiar de carcinoma medular da tireoide e com síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 2, conforme observado em instruções da caixa nas informações de prescrição⁵. Cabe destacar ainda que seu uso deve ser cauteloso em pacientes com doenças pancreáticas prévias como câncer de pâncreas e episódios anteriores de pancreatite.

Cerca de 20-25% dos pacientes apresentam recuperação de peso (RP) ou perda de peso insuficiente (PPI) após cirurgia bariátrica (CB)⁶, mostrando que mesmo pacientes que se submetem a tratamentos mais invasivos, como no caso da cirurgia, ainda podem apresentar recuperação do peso.

No Brasil, o uso da semaglutida suscita discussões sobre a relação risco-benefício, especialmente considerando o uso indiscriminado diante da sua disponibilidade, qual recentemente levou à determinação e exigência de retenção de prescrição médica nas farmácias, conforme resolução da Agência Nacional de Vigilância Sanitária brasileira. A eficácia do medicamento no tratamento da obesidade é evidente; ainda assim, é fundamental fornecer aos pacientes orientações adequadas sobre seu uso. A semaglutida injetável, o seu uso para DM2, apresenta as doses de 0,25 mg, 0,5 mg e 1 mg. A semaglutida oral, deve ser feita de uso diário, em jejum e apresenta dosagens de 3 mg, 7 mg e 14 mg que correspondem as doses injetáveis. No entanto, para a perda de peso, utilizam-se doses mais elevadas, como 1,7 mg e 2,4 mg, consideradas mais eficazes para essa indicação.

Para mitigar consequências indesejáveis a longo prazo, é importante evitar o uso indevido do medicamento. Da mesma forma, é fundamental fornecer instruções sobre seu uso, o que é vantajoso em conjunto com alterações na dieta e na atividade física^{7,8}. A semaglutida é indicada para o tratamento de DM2 em adultos e para reduzir o risco de eventos cardiovasculares em pessoas com DM2 e doença cardiovascular, pois parece também ser cardioprotetor através da redução da pressão arterial e do colesterol⁹.

Antes de sua eliminação do organismo, a semaglutida passa por transformações metabólicas relevantes, como a clivagem proteolítica de sua estrutura peptídica e a oxidação progressiva da cadeia lateral do ácido graxo. Evidências sugerem que a enzima endopeptidase neutra (EEN) desempenha um papel importante nesse processo³.

A semaglutida é um medicamento semelhante ao GLP-1 humano, regula a liberação de insulina das células beta

pancreáticas no pâncreas e aumenta a sensibilidade à insulina em todo o corpo. Inibe a secreção de glucagon, visando as células alfa do pâncreas. Outro ponto relevante, é que parece influenciar o metabolismo, aumentando a oxidação das gorduras e reduzindo a gliconeogênese hepática⁹.

Connolly et al. (2025) demonstraram que os agonistas do receptor do peptídeo¹ semelhante ao glucagon (GLP-1RAs) são mais eficazes do que os inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP4) e a insulina basal no tratamento do DM2, especialmente em pacientes com doença cardiovascular (DCV) estabelecida ou alto risco cardiovascular. Além do controle glicêmico aprimorado, os GLP-1RAs mostraram benefícios na redução de eventos cardiovasculares e custos relacionados ao tratamento. Esses dados fortalecem a indicação dessa classe como alternativa de quarta linha terapêutica e apontam seu possível uso em estágios mais precoces em pacientes de maior risco¹⁰.

Estudos tem demonstrado que aqueles que receberam semaglutida observaram melhorias mais significativas nas variáveis de risco cardiometabólico e um aumento maior no funcionamento físico autorrelatado em comparação com seu estado inicial¹¹. Adicionalmente, estudos realizados recentemente apontam que, além dos possíveis benefícios na proteção cardiovascular, também apresentam benefícios de proteção renal e proteção hepática para esteatose.

No geral, entre pacientes obesos sem diabetes tipo 2, a semaglutida demonstrou ser eficaz na promoção da perda de peso, resultando numa impressionante diminuição de 11,85% em relação ao peso inicial. Isto fornece evidências que apoiam o uso de semaglutida na terapia da obesidade para fins de controle de peso. No entanto, a possibilidade de efeitos negativos no sistema gastrointestinal exige a implementação de estudos clínicos randomizados com longos períodos de observação. Esses ensaios são essenciais para avaliar a eficácia, segurança e potencial de ganho de peso a longo prazo após a interrupção da terapia¹².

Após recente autorização da semaglutida no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) com fins de tratamento para obesidade, a preocupação quanto à administração e prescrição correta deste insumo tem como maior foco o acompanhamento dos pacientes em sua correta administração e a não banalização do seu uso frente às necessidades de associações comportamentais, incluindo dieta e atividade física. Devido à recente introdução deste medicamento e ao seu uso generalizado sem supervisão médica, é crucial implementar medidas de farmacovigilância para identificar, avaliar e monitorizar potenciais eventos adversos como os supracitados sintomas gastrointestinais – náuseas, vômitos, diarreia e desidratação; pancreatite aguda, hipoglicemia e insuficiência cardíaca. É essencial garantir que os benefícios deste medicamento superem quaisquer riscos potenciais.

Nesse contexto, este artigo tem como objetivo analisar a eficácia a longo prazo da semaglutida injetável no tratamento da obesidade, considerando os benefícios terapêuticos já estabelecidos e os riscos potenciais associados ao seu uso inadequado. A partir de uma revisão narrativa da literatura, busca-se discutir criticamente os efeitos desejáveis e adversos relacionados a esse fármaco, com ênfase na segurança, uso racional e implicações clínicas de sua administração contínua.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura, que buscou responder sobre a eficácia da semaglutida como opção de tratamento a obesidade. A pesquisa ocorreu através do acesso online na base de dado National Library of Medicine (PubMed/MEDLINE) no mês de janeiro de 2024. Para a busca dos artigos científicos foram utilizados os seguintes descritores em inglês:

"Obesity", "Weight Loss", "Semaglutide", e em português: "Obesidade", "Perda de Peso", "Semaglutida".

Como critérios de inclusão, foram considerados relatos de casos clínicos sobre o tema proposto, artigos contendo estudos experimentais conduzidos em humanos, ensaio clínicos e revisões. Outros critérios de inclusão foram: artigos escritos em inglês ou português, artigos publicados no período de 2019 a 2024, e artigos que permitissem o acesso integral ao conteúdo. Os critérios de exclusão foram: artigos de resumos, artigos escritos em outras línguas que não fosse inglês e português e que não abordassem o tema discutido.

A estratégia de seleção dos artigos seguiu as seguintes etapas: busca na base de dado; leitura dos títulos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles que não abordavam o assunto; leitura crítica dos resumos dos artigos e leitura na íntegra dos artigos selecionados nas etapas anteriores. Assim, foram identificados inicialmente 268 artigos na base citada. Após avaliação e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 15 artigos científicos que atendiam os critérios de inclusão e exclusão descritos anteriormente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Rubino et al.¹³ investigaram os efeitos do tratamento contínuo com 2,4 mg de semaglutida subcutânea na manutenção da perda de peso corporal em adultos com sobrepeso ou obesidade, mas sem diabetes. Um total de 803 participantes completaram um período de 20 semanas de tratamento semanal com semaglutida subcutânea, 2,4 mg, com uma perda de peso média de 10,6%, e foram randomizados para tratamento contínuo com semaglutida subcutânea em comparação ao placebo por mais 48 semanas. No final deste tempo, a alteração média de peso foi de -7,9% versus +6,9%, respectivamente, resultando uma diferença estatisticamente relevante.

Entre os participantes - adultos com sobrepeso ou obesidade, que completaram um período de adaptação de 20 semanas, observou-se que a manutenção do tratamento com semaglutida subcutânea, em comparação com a mudança para placebo, resultou em perda de peso contínua. Além da redução ponderal, observou-se melhora consistente em marcadores como glicemia de jejum, hemoglobina glicada, pressão arterial sistólica e perfil lipídico, com destaque para a redução do colesterol LDL.¹³

Ghusn et al.¹⁴ conduziram uma pesquisa sobre o tratamento com semaglutida associado a resultados de perda de peso. Neste estudo de coorte de 175 pacientes com sobrepeso ou obesidade, as porcentagens de perda total de peso corporal alcançadas foram de 5,9% em 3 meses e 10,9% em 6 meses. Verificou-se que o tratamento com semaglutida em contexto ambulatorial foi associado à perda de peso semelhante à observada em ensaios clínicos randomizados, o que sugere sua aplicabilidade no tratamento de pacientes com sobrepeso ou obesidade.

A pesquisa conduzida por Wadden et al.¹⁵ em adultos com sobrepeso ou obesidade sem diabetes, para analisar o efeito a semaglutida subcutânea, 2,4 mg, administrada uma vez por semana, verificou-se que neste ensaio clínico randomizado que incluiu 611 adultos com sobrepeso ou obesidade, o tratamento de 68 semanas com semaglutida subcutânea uma vez por semana versus placebo, combinado com terapia comportamental intensiva (e uma dieta de baixa caloria nas 8 semanas iniciais), resultou em reduções no peso corporal de 16,0% versus 5,7%, respectivamente; onde a diferença foi considerável.

Quando usado como um complemento à terapia comportamental intensiva e à dieta inicial de baixa caloria, a semaglutida subcutânea uma vez por semana produziu perda de peso maior do que o placebo durante 68 semanas em adultos com sobrepeso ou obesidade.¹⁵

Garvey et al.¹⁶, realizaram o estudo STEP 5 que avaliou a eficácia e a segurança de semaglutida subcutânea semanal 2,4 mg versus placebo (ambos mais intervenção comportamental)

para tratamento de longo prazo de adultos com obesidade ou sobrepeso com pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso, sem diabetes. Os desfechos co-primários foram a alteração percentual no peso corporal e a obtenção de perda de peso de $\geq 5\%$ na semana 104. A eficácia foi avaliada entre todos os participantes randomizados, independentemente da descontinuação do tratamento ou intervenção de resgate. De 5 de outubro de 2018 a 1 de fevereiro de 2019, 304 participantes foram aleatoriamente designados para semaglutida 2,4 mg ($n = 152$) ou placebo ($n = 152$), 92,8% dos quais concluíram o estudo (compareceram à visita de segurança de fim de estudo).

A maioria dos participantes era do sexo feminino (236 (77,6%)) e branca (283 (93,1%)), com idade média (dp) de 47,3 (11,0) anos, índice de massa corporal de 38,5 (6,9) kg m⁻² e peso de 106,0 (22,0) kg. A alteração média no peso corporal da linha de base até a semana 104 foi de -15,2% no grupo semaglutida ($n = 152$) versus -2,6% com placebo ($n = 152$), para uma diferença de tratamento estimada de -12,6 pontos percentuais (intervalo de confiança de 95%, -15,3 a -9,8; $P < 0,0001$). Mais participantes no grupo semaglutida do que no grupo placebo atingiram perda de peso $\geq 5\%$ da linha de base na semana 104 (77,1% versus 34,4%; $P < 0,0001$). Eventos adversos gastrointestinais, principalmente leves a moderados, foram relatados com mais frequência com semaglutida do que com placebo (82,2% versus 53,9%). Em resumo, em adultos com sobrepeso (com pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso) ou obesidade, o tratamento com semaglutida levou a perda de peso substancial e sustentada ao longo de 104 semanas versus placebo.¹⁶

Ryan et al.¹⁷, verificaram que no estudo SELECT cardiovascular outcomes, a semaglutida demonstrou uma redução de 20% nos principais eventos cardiovasculares adversos em 17.604 adultos com doença cardiovascular preexistente, sobrepeso ou obesidade, sem diabetes. Nesta análise pré-especificada, foram examinados os efeitos da semaglutida no peso e nos resultados antropométricos, segurança e tolerabilidade pelo índice de massa corporal (IMC) basal. Em pacientes tratados com semaglutida, a perda de peso continuou por 65 semanas e foi sustentada por até 4 anos. Em 208 semanas, a semaglutida foi associada à redução média no peso (-10,2%), circunferência da cintura (-7,7 cm) e razão cintura-altura (-6,9%) versus placebo (-1,5%, -1,3 cm e -1,0%, respectivamente; $P < 0,0001$ para todas as comparações versus placebo).

A perda de peso clinicamente expressiva, ocorreu em ambos os sexos e todas as raças, tamanhos corporais e regiões. A semaglutida foi associada a menos eventos adversos graves. Para cada categoria de IMC (<30 , 30 a <35 , 35 a <40 e ≥ 40 kg m⁻²), houve taxas mais baixas (eventos por 100 anos de observação) de eventos adversos graves com a semaglutida (43,23, 43,54, 51,07 e 47,06 para a semaglutida e 50,48, 49,66, 52,73 e 60,85 para o placebo). A semaglutida foi associada a maiores taxas de descontinuação do produto em estudo. As descontinuações aumentaram conforme a classe de IMC diminuiu. No SELECT, em 208 semanas, a semaglutida produziu perda de peso clinicamente importante e melhorias nas medidas antropométricas em comparação ao placebo. A perda de peso foi sustentada por 4 anos.¹⁷

Gibbons et al.¹⁸ avaliaram o efeito da semaglutida oral na ingestão de energia, preferência alimentar, apetite, controle da alimentação e peso corporal em indivíduos com diabetes tipo 2 (DM2). Neste ensaio randomizado, duplo- cego, controlado por placebo, cruzado de dois períodos, 15 indivíduos com DM2 receberam 12 semanas de tratamento com semaglutida oral uma vez ao dia (escalonamento de dose de 4 semanas de 3 para 7 para 14 mg) seguido de placebo, ou vice-versa. A ingestão de energia foi medida durante um almoço ad libitum, jantar e lancheira após um café da manhã padrão. As classificações de apetite foram medidas usando uma escala visual analógica após cafés da manhã

padrão e ricos em gordura. Outras avaliações incluíram controle de alimentação e desejo (usando o Questionário de Controle da Alimentação) e mudanças no peso e composição corporal.

Após um café da manhã padrão, a ingestão total diária de energia ad libitum foi menor (38,9%) com semaglutida oral versus placebo em 13 indivíduos avaliáveis (diferença estimada de tratamento, -5096,0 kJ; IC de 95% -7000,0, -3192,1; $P = 0,0001$). Após um café da manhã rico em gordura, houve diferenças significativas a favor da semaglutida oral versus placebo para medidas de saciedade, fome e para pontuação geral de apetite, sem diferenças notórias após um café da manhã padrão. Menos desejos por comida e melhor controle alimentar foram observados com semaglutida oral versus placebo. No geral, o peso corporal médio diminuiu em 2,7 kg com semaglutida oral e 0,1 kg com placebo, principalmente atribuível à perda de massa de gordura corporal¹⁸.

O estudo de Petrie et al.¹⁹ buscou determinar se a semaglutida 2,4 mg reduziu o pró-peptídeo natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP) em pacientes com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (ICFEP) relacionada à obesidade e comparar as respostas ao tratamento pelo NT-proBNP basal. Esta foi uma análise secundária pré-especificada de dados agrupados de 2 ensaios clínicos duplo-cegos, controlados por placebo e randomizados (STEP-HFpEF [Estudo de Pesquisa para Investigar o Quão Bem a Semaglutida Funciona em Pessoas que Vivem com Insuficiência Cardíaca e Obesidade] e STEP-HFpEF DM [Estudo de Pesquisa para Analisar o Quão Bem a Semaglutida Funciona em Pessoas que Vivem com Insuficiência Cardíaca, Obesidade e Diabetes Mellitus Tipo 2]) testando os efeitos da semaglutida em pacientes com HFpEF relacionada à obesidade. Os principais resultados foram a mudança no NT-proBNP em 52 semanas e a mudança nos desfechos primários duplos do Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score e peso corporal pelo NT-proBNP basal.

No total, 1.145 pacientes foram randomizados. A semaglutida comparada ao placebo reduziu o NT-proBNP em 52 semanas (razão estimada de tratamento: 0,82; IC de 95%: 0,74-0,91; $P = 0,0002$). As melhorias no estado de saúde foram mais pronunciadas naqueles com NT-proBNP basal mais alto versus mais baixo (diferença estimada: tercil 1: 4,5 pontos, IC de 95%: 0,8-8,2; tercil 2: 6,2 pontos, IC de 95%: 2,4-10,0; tercil 3: 11,9 pontos, IC de 95%: 8,1-15,7; interação $P = 0,02$; NT-proBNP basal como uma variável contínua: interação $P = 0,004$). As reduções no peso corporal foram consistentes em todos os níveis basais de NT-proBNP (interação $P = 0,21$). Verificou-se que m pacientes com HFpEF relacionada à obesidade, a semaglutida reduziu o NT-proBNP. Participantes com NT-proBNP basal mais alto tiveram um grau semelhante de perda de peso, mas experimentaram maiores reduções nos sintomas relacionados à HF e limitações físicas com a semaglutida do que aqueles com NT-proBNP mais baixo¹⁹.

Xie et al.²⁰ verificaram a eficácia e segurança de liraglutida e semaglutida na redução de peso em pessoas com obesidade ou sobrepeso. Pesquisas computadorizadas foram realizadas nos bancos de dados PubMed, Embase e Cochrane Library para coletar ECRs de monoterapia com injeção de Liraglutida e Semaglutida até abril de 2022, usando o software Stata 16 para Meta-Análise de Rede.

Vinte e três estudos RCTs com 11.545 pacientes e 4 intervenções (semaglutida 2,4 mg, semaglutida 1,0 mg, liraglutida 3,0 mg e liraglutida 1,8 mg) foram finalmente incluídos. Em termos de eficácia, a semaglutida 2,4 mg (-12,47 kg) teve a melhor perda de peso, seguida pela liraglutida 3,0 mg (-5,24 kg), semaglutida 1,0 mg (-3,74 kg) e liraglutida 1,8 mg (-3,29 kg). Em termos de diminuição da HbA1c, semaglutida 2,4 mg (MD = -1,48%, IC de 95% [-1,93, -1,04]), semaglutida 1,0 mg (MD = -1,36%, IC de 95% [-1,72, -1,01]), liraglutida 1,8 mg (MD = -1,23%, IC de 95% [-1,66, -0,80]) foram mais eficazes do que o placebo. Em

termos de segurança, a incidência total de eventos adversos foi de semaglutida 2,4 mg > liraglutida 3,0 mg > liraglutida 1,8 mg > semaglutida 1,0 mg em comparação ao placebo, a incidência de eventos adversos graves foi de liraglutida 3,0 mg > liraglutida 1,8 mg > semaglutida 2,4 mg > semaglutida 1,0 mg, a incidência de eventos hipoglicêmicos foi de semaglutida 2,4 mg > liraglutida 3,0 mg > semaglutida 1,0 mg > liraglutida 1,8 mg20.

Esta meta-análise indica que todos os GLP-1RAs foram mais relevantes do que o placebo em pessoas com obesidade ou sobrepeso quanto a eficácia. A semaglutida 2,4 mg tem uma vantagem absoluta na perda de peso e na diminuição da HbA1c, mas a incidência de eventos adversos totais também é a mais alta e pode causar hipoglicemia. Além disso, embora a liraglutida 3,0 mg tenha sido menos eficaz do que a semaglutida 2,4 mg, os eventos adversos graves ainda foram os mais elevados²⁰.

O estudo de Deng et al.²¹ analisaram o efeito da semaglutida e da liraglutida em indivíduos com obesidade ou sobrepeso sem diabetes. Pesquisou-se nos bancos de dados PubMed, EMBASE, Cochrane, CNKI e Wanfang. Foram acessados estudos sobre adultos obesos/acima do peso sem diabetes tratados com liraglutida/semaglutida em comparação com outros agentes ativos ou placebos. Os desfechos primários foram as proporções de adultos com pelo menos 5% e 10% de redução média de peso. Os desfechos secundários incluíram indicadores metabólicos e eventos adversos.

Dezoito estudos com 10.938 adultos obesos/acima do peso sem diabetes foram incluídos. Quando estratificados pelas categorias de pelo menos 5% e 10% de perda de peso, os dados agrupados mostraram medianas de 27,7% e 10,3% dos grupos de controle versus 65,3% e 30,7% de liraglutida 3 mg uma vez ao dia, respectivamente; enquanto medianas de 47,6% e 20,4% dos grupos de controle versus 86,6% e 75,3% de semaglutida 2,4 mg uma vez por semana foram encontradas nas duas categorias, respectivamente. Ambos os agentes melhoraram ou não tiveram impacto nos lipídios ou na glicemia. A terapia com liraglutida ou semaglutida teve taxas de descontinuação de 2,4%-11,4% que se sobrepuseram a 0,7%-8,6% nos grupos de controle. A frequência de eventos adversos foi comparável entre os grupos de tratamento e os grupos de controle (66,5%-95,8% versus 46,9%-96,1%), que foram classificados de leves a moderados pelos estudos²¹.

Concluiu-se que a terapia com liraglutida e semaglutida levou a uma perda de peso clinicamente relevante ($\geq 5\%$) de 48,2%-88,7% entre adultos obesos/acima do peso sem diabetes. Tanto a liraglutida quanto a semaglutida estão associadas à perda de peso e são bem toleradas²¹.

Moiz et al.²² realizaram uma pesquisa para examinar a eficácia e a segurança a longo prazo do uso de semaglutida para perda de peso em pacientes com sobrepeso/obesidade e sem diabetes. MEDLINE, EMBASE e as Bibliotecas Cochrane foram pesquisadas sistematicamente para identificar ensaios clínicos randomizados que randomizaram participantes com sobrepeso/obesidade e sem diabetes para 2,4 mg de semaglutida subcutânea uma vez por semana versus placebo, com um acompanhamento de pelo menos 68 semanas. O desfecho primário foi uma mudança no peso corporal relativo da linha de base para o acompanhamento mais longo. Modelos de efeitos aleatórios com ponderação de variância inversa foram usados para estimar as diferenças médias ponderadas (WMDs) e riscos relativos (RRs) com intervalos de confiança (ICs) de 95%. Um total de 4 ensaios clínicos randomizados ($n = 3.087$) foram incluídos.

Dos 3 ensaios que forneceram índice de massa corporal por categoria ($n = 2.783$), 94,0% dos participantes tinham um índice de massa corporal basal ≥ 30 kg/m². Comparado com placebo, o uso de semaglutida foi associado a reduções substanciais no peso corporal relativo de longo prazo (WMD -12,1%, IC de 95% -13,5 a -10,7) e absoluto (WMD -12,3 kg, IC de 95% -13,6 a -11,0).

No acompanhamento mais longo, 33,4% dos participantes

randomizados para semaglutida atingiram perda de peso $\geq 20\%$ em comparação com 2,2% com placebo (RR 15,08, IC de 95% 9,31 a 24,43). O risco de eventos adversos gastrointestinais foi maior em participantes que tomaram semaglutida do que placebo (RR 1:47, IC 95% 1,28 a 1,68); no entanto, a maioria desses eventos foi transitória e de gravidade leve a moderada e não exigiu descontinuação do tratamento. Em conclusão, a semaglutida é eficaz para perda de peso sustentada em pacientes com sobrepeso/obesidade e sem diabetes²².

O estudo de Gao et al.²³ teve como objetivo explorar o efeito de perda de peso e a segurança da semaglutida como um medicamento antiobesidade convencional sistematicamente em pacientes obesos ou com sobrepeso sem diabetes. Os ensaios clínicos randomizados (ECRs) de semaglutida em pacientes obesos ou com sobrepeso sem diabetes foram recuperados do PubMed, Cochrane Library, EMBASE e ClinicalTrials.gov desde o início do banco de dados até 2 de maio de 2022. A extração de dados e a avaliação da qualidade dos estudos que atenderam aos critérios de inclusão foram realizadas, e a análise estatística foi conduzida pelo Review Manager 5.3 e Stata 14.

Oito estudos envolvendo 4.567 pacientes foram inscritos na meta-análise. Comparado com placebo, a semaglutida induziu uma perda estatisticamente significativa de peso corporal (MD: -10,09%; IC de 95%: -11,84 a -8,33; $p < 0,00001$), provocou uma redução maior no índice de massa corporal (MD: -3,71 kg/m²; IC de 95%: -4,33 a -3,09; $p < 0,00001$) e circunferência da cintura (MD: -8,28 cm; IC de 95%: -9,51 a -7,04; $p < 0,00001$), alcançou perda de peso de mais de 5, 10, 15 e 20% com uma proporção maior de participantes. A semaglutida exibiu um efeito positivo na pressão arterial, proteína C-reativa e perfis lipídicos, expressou mais efeitos adversos do que o placebo, principalmente reações gastrointestinais. Os resultados foram estáveis e confiáveis com dependência da dose²³.

Wen et al.²⁴ analisaram a semaglutida em comparação com agonistas alternativos do GLP-1 para facilitar a perda de peso e avaliou seus eventos adversos (EAs) associados em pacientes diabéticos. Uma busca sistemática seguindo as diretrizes Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) foi realizada usando PubMed, Embase e Cochrane Library para estudos comparando a semaglutida e outros GLP-1 RAs para perda de peso. Uma síntese narrativa e meta-análise usando o programa SPSS versão 29 foram realizadas para analisar as diferenças na perda de peso entre coortes. Nove estudos com 5.445 pacientes cuja idade média foi de 60,01 anos (55,5-70) e acompanhamento médio de 32,5 semanas (4-58,7) foram incluídos.

A meta-análise mostrou que a semaglutida teve uma redução média de peso maior em comparação com a liraglutida (-6,08, intervalo de confiança de 95% (IC) = -8,40, -3,75) e a dulaglutida (-2,85, IC de 95% = -5,59, 0,11). A tirzepatida teve uma perda de peso média maior em comparação com a semaglutida (-3,78, IC de 95% = -5,52, -2,04). Os EAs comuns incluíram eventos gastrointestinais menores e moderados. Em conclusão, os RAs GLP-1 mostraram eficácia na redução média do peso corporal em pacientes com DM2. Semaglutida, liraglutida, dulaglutida, tirzepatida e exenatida demonstraram reduções médias de perda de peso de 4,81 kg, 2,81 kg, 4,03 kg, 9,7 kg e 1,9 kg, respectivamente, com altas taxas de EAs de gravidade mínima a moderada. A semaglutida demonstrou aumento na perda numérica de peso em comparação com seus comparadores (dulaglutida, liraglutida e exenatida). No entanto, a tirzepatida, um agonista duplo, produziu maior perda de peso em comparação com a semaglutida. A escassez de ensaios comparativos frente a frente impede uma conclusão definitiva da superioridade de um RA GLP-1 sobre outro²⁴.

Smith et al.²⁵ compararam a semaglutida semanal de 2,4 mg com comparadores farmacológicos para controle de peso em

sobrepeso ou obesidade. A revisão sistemática da literatura (RSL) foi realizada de acordo com a lista de verificação Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA). Meta-análises de rede foram realizadas para comparar a mudança de peso para semaglutida 2,4 mg com comparadores usando dados identificados na RSL. As populações de interesse foram população total, tolerância normal à glicose, não-DM2, pré-diabetes e DM2. Os resultados incluídos foram mudança de peso em relação à linha de base (CFB,%) em 52 semanas e proporção de participantes perdendo $\geq 5\%$ do peso corporal em jejum da linha de base em 12 semanas (na dose terapêutica completa).

A RSL identificou 108 ensaios clínicos randomizados controlados por placebo examinando intervenções não cirúrgicas, dos quais 41 foram considerados para inclusão nas meta-análises de rede. Em todas as populações, a semaglutida 2,4 mg foi associada a uma porcentagem maior de peso CFB com 52 semanas de tratamento em comparação a todos os comparadores disponíveis. Em todas as populações, a semaglutida foi associada a uma probabilidade maior de os participantes perderem $\geq 5\%$ do peso corporal basal em jejum em 12 semanas em comparação a todos os comparadores disponíveis²⁵.

O estudo de Li et al.²⁶ explorou a segurança e eficácia dos GLP-1RAs no tratamento da obesidade e esclarecer o regime de tratamento ideal com GLP-1RAs. Os bancos de dados PubMed, Embase, Web of Science e Cochrane Library foram pesquisados para ensaios clínicos randomizados (RCTs) em inglês sobre GLP-1RAs no tratamento e gerenciamento da obesidade publicados antes de 18 de julho de 2023. A triagem da literatura e a extração de dados foram realizadas de forma independente por três pesquisadores. O modelo de efeito aleatório bayesiano foi usado para comparar os efeitos das intervenções. As variáveis contínuas foram expressas como diferença média com IC de 95%, e as variáveis dicotômicas foram relatadas como RR com IC de 95%.

Um total de 29 estudos com 10.333 participantes foram incluídos no presente estudo. A combinação de cagrilintida e semaglutida (abreviação de cagrANDsema) foi uma estratégia ótima para perda de peso e redução da hemoglobina glicosilada (HbA1c). Comparado ao placebo, o cagrANDsema reduziu o peso em -14,13 kg (IC de 95%: -16,49, -11,73) e a HbA1c em -0,33% (IC de 95%: -0,41, -0,25). Além disso, este estudo indicou que orforglipton e semaglutida também tiveram efeitos relativamente bons na perda de peso. Os resultados da meta-regressão indicaram que níveis de dose mais altos podem ter melhores efeitos na perda de peso²⁶.

A pesquisa de Katole et al.²⁷ visou fornecer evidências atuais sobre a eficácia e segurança dos GLP-1 RAs como um tratamento antiobesidade em populações pediátricas e adolescentes obesas ou com sobrepeso não diabéticas. Pesquisou-se em bancos de dados eletrônicos desde o início até janeiro de 2024 por ensaios clínicos randomizados (ECRs) que analisaram o efeito da perda de peso dos agonistas do receptor GLP-1 em adolescentes com obesidade ou sobrepeso sem diabetes mellitus. Os resultados da pesquisa foram examinados e estudos elegíveis foram incluídos para realizar uma revisão sistemática e meta-análise usando o programa de computador Review Manager (RevMan) versão 5.4.1 (The Cochrane Collaboration, 2020) com um modelo de efeitos aleatórios. Os desfechos primários de eficácia foram mudanças no peso corporal, IMC e escore Z do IMC, enquanto os desfechos secundários foram a incidência de eventos adversos gastrointestinais, taxa de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos e incidência de eventos adversos graves. A diferença média, razão de chances e intervalo de confiança (IC) de 95% foram usados para apresentar os resultados da meta-análise. O viés de publicação foi visualizado usando um gráfico de funil. A qualidade dos estudos foi analisada usando a ferramenta Risk of Bias (RoB2) da Cochrane.

Um total de sete ECRs com 576 participantes adolescentes

foram incluídos na análise. Os RAs GLP-1 alcançaram maior redução média de peso do que o placebo, com uma diferença média de -4,98 kg (-8,49, -1,46), $I^2 = 99\%$, $p = 0,006$. A análise de subgrupos mostrou que a semaglutida teve o efeito antiobesidade mais pronunciado (diferença média de -17,70 kg (-18,89, -16,51), $p < 0,00001$), em comparação com a liraglutida (diferença média de -2,26 kg (-5,17, 0,65), $I^2 = 99\%$, $p = 0,13$) e exenatida (diferença média de -3,17 kg (-4,45, -1,90), $I^2 = 0\%$, $p < 0,0001$). Resultados semelhantes foram obtidos para outros parâmetros de eficácia, como IMC e escore z do IMC. No entanto, o GLP-1 RA foi associado a mais eventos adversos gastrointestinais (como náusea e vômito) do que o placebo (3,06 (2,12, 4,42), $I^2 = 0\%$, $p < 0,00001$), com incidência comparável entre todos os GLP-1 RAs na análise de subgrupo. O risco geral de viés entre os estudos incluídos foi de 'alguma preocupação' ou 'alto risco'²⁷.

A meta-análise demonstrou que os RAs GLP-1 tiveram um efeito antiobesidade superior em comparação ao placebo ou à modificação do estilo de vida em adolescentes não diabéticos obesos ou com sobrepeso²⁷.

Diante da análise dos principais estudos clínicos, a semaglutida mostra-se uma intervenção farmacológica eficaz e segura no manejo da obesidade, com efeitos positivos adicionais sobre a saúde cardiovascular mais pronunciado do que a liraglutida e a exenatida, com efeitos adversos gastrointestinais toleráveis²⁷.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A obesidade é uma condição crônica com uma fisiopatologia definida associada a várias comorbidades. Esta revisão evidencia que a semaglutida configura-se como uma intervenção farmacológica eficaz no manejo da obesidade, promovendo perda ponderal média superior a 15% e favorece melhorias expressivas nos desfechos cardiometabólicos, como pressão arterial, perfil lipídico e controle glicêmico. Os principais ensaios clínicos randomizados analisados demonstraram consistência metodológica e resultados reprodutíveis, o que reforça a robustez das evidências atuais.

Apesar da ocorrência de efeitos adversos gastrointestinais, estes mostraram-se, em sua maioria, leves e autolimitados, não comprometendo a segurança do tratamento sob prescrição e acompanhamento médico. A análise crítica dos dados reforça a necessidade de regulamentação rigorosa diante do uso indiscriminado do fármaco para fins estéticos, o que acarreta riscos à saúde pública e exige atenção das autoridades sanitárias.

Este estudo contribui ao consolidar a semaglutida como uma estratégia promissora e segura no tratamento da obesidade e na prevenção de eventos cardiovasculares, desde que inserida em contexto clínico adequado, respaldada por protocolos científicos atualizados e conduzida sob orientação profissional. Torna-se imprescindível, portanto, a integração entre evidência científica, conduta ética e políticas públicas para garantir o uso racional do medicamento.

CONFLITOS DE INTERESSE

Não existem conflitos de interesse em relação a este artigo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferraresi EL, Farias GS, Oliveira DF. Semaglutida – uma alternativa no tratamento da obesidade?. *Braz. J. Nat. Sci [Internet]*. 2023;5(1):E1752023 – 1.
2. Christou GA, Katsiki N, Blundell J, Fruhbeck G, Kiortsis DN. Semaglutide as a promising antiobesity drug. *Obes Rev*. 2019 Jun;20(6):805-815.
3. European Commission. Ozempic: EPAR - Todas as apresentações autorizadas. 2018. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180208139833/anx_139833_pt.pdf
4. Seijas-Amigo J, Salgado-Barreira Á, Castelo-Domínguez R, Pereira-Pía M, Rodríguez-Mañero M, González-Juanatey JR. Semaglutida versus agonistas GLP-1. Efectividad, seguridad y calidad de vida en pacientes con diabetes mellitus 2. Estudio SEVERAL. *Farmacia Hospitalaria*. 2022;46(6), 372-379.
5. Brunton SA, Mosenzon O, Wright EE Jr. Integrating oral semaglutide into clinical practice in primary care: for whom, when, and how? *Postgrad Med*. 2020 Nov;132(sup2):48-60.
6. Lautenbach A, Wernecke M, Huber TB, Stoll F, Wagner J, Meyhöfer SM, Meyhöfer S, Aberle J. The Potential of Semaglutide Once-Weekly in Patients Without Type 2 Diabetes with Weight Regain or Insufficient Weight Loss After Bariatric Surgery—a Retrospective Analysis. *Obes Surg*. 2022 Oct;32(10):3280-3288.
7. Santos KP dos, Silva GE da, Modesto KR. PERIGO DOS MEDICAMENTOS PARA EMAGRECER. *Rev Inic Cient Ext [Internet]*. 17º de junho de 2025 [citado 24º de julho de 2025];2(1):37-45. Disponível em: <https://reicen.emnuvens.com.br/revista/article/view/135>.
8. Wright E, Aroda V. Clinical review of the efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes considered for injectable GLP-1 receptor agonist therapy or currently on insulin therapy. *Postgrad Med*. 2020;132(sup2):26-36.
9. Phillips A, Clements JN. Clinical review of subcutaneous semaglutide for obesity. *J Clin Pharm Ther*. 2022 Feb;47(2):184-193.
10. Connolly D, Collins E, Ren H, Ming SWY, Davidson J, Bain S. Real-world comparisons between glucagon-like peptide-1 receptor agonists and other glucose-lowering agents in type 2 diabetes: retrospective analyses of cardiovascular and economic outcomes in England. *Diabetes Ther*. 2025. doi:10.1007/s13300-025-01715-w.
11. Lingvay I, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide for cardiovascular event reduction in people with overweight or obesity: SELECT study baseline characteristics. *Obesity*. 2022 Dec 10;31(1):111-22.
12. Tan HC, Dampil OA, Marquez MM. Efficacy and Safety of Semaglutide for Weight Loss in Obesity Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J ASEAN Fed Endocr Soc*. 2022;37(2):65-72.
13. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, Lingvay I, Mosenzon O, Rosenstock J, Rubio MA, Rudofsky G, Tadayon S, Wadden TA, Dicker D; STEP 4 Investigators. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1414-1425.
14. Ghuss W, De la Rosa A, Sacoto D, Cifuentes L, Campos A, Feris F, Hurtado MD, Acosta A. Weight Loss Outcomes Associated With Semaglutide Treatment for Patients With Overweight or Obesity. *JAMA Netw Open*. 2022 Sep 1;5(9):e2231982.
15. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, Lingvay I, O'Neil PM, Rubino DM, Skovgaard D, Wallenstein SOR, Garvey WT; STEP 16. 3 Investigators. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1403-1413.
17. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, Jódar E, Kandler K, Rigas G, Wadden TA, Wharton S; STEP 5 Study Group. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med*. 2022 Oct;28(10):2083-2091.
18. Ryan DH, Lingvay I, Deanfield J, Kahn SE, Barros E, Burguera B, Colhoun HM, Cercato C, Dicker D, Horn DB, Hovingh GK, Jeppesen OK, Kokkinos A, Lincoff AM, Meyhöfer SM, Oral TK, Plutzky J, van Beek AP, Wilding JPH, Kushner RF. Long-term weight loss effects of semaglutide in obesity without diabetes in the SELECT trial. *Nat Med*. 2024 Jul;30(7):2049-2057.
19. Gibbons C, Blundell J, Tetens Hoff S, Dahl K, Bauer R, Baekdal T. Effects of oral semaglutide on energy intake, food preference, appetite, control of eating and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Feb;23(2):581-588.
20. Petrie MC, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, Kitzman DW, Shah SJ, Verma S, Jensen TJ, Einfeldt MN, Liisberg K, Perna E, Sharma K, Ezekowitz JA, Fu M, Melenovský V, Ito H, Lelonek M, Kosiborod MN; STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Semaglutide and NT-proBNP in Obesity-Related HFpEF: Insights

1. From the STEP-HFpEF Program. *J Am Coll Cardiol*. 2024 Jul 2;84(1):27-40.
2. Xie Z, Yang S, Deng W, Li J, Chen J. Efficacy and Safety of Liraglutide and Semaglutide on Weight Loss in People with Obesity or Overweight: A Systematic Review. *Clin Epidemiol*. 2022 Dec 6;14:1463-1476. doi: 10.2147/CLEP.S391819. PMID: 36510488; PMCID: PMC9738168.
3. Deng Y, Park A, Zhu L, Xie W, Pan CQ. Effect of semaglutide and liraglutide in individuals with obesity or overweight without diabetes: a systematic review. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022 Jul 4;13:20406223221108064.
4. Moiz A, Levett JY, Filion KB, Peri K, Reynier P, Eisenberg MJ. Long-Term Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide for Weight Loss in Patients Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Cardiol*. 2024 Jul 1;222:121-130.
5. Gao X, Hua X, Wang X, Xu W, Zhang Y, Shi C, Gu M. Efficacy and safety of semaglutide on weight loss in obese or overweight patients without diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol*. 2022 Sep 14;13:935823.
6. Wen J, Nadora D, Bernstein E, How-Volkman C, Truong A, Akhtar M, Prakash NA, Puglisi J, Frezza E. Semaglutide Versus Other Glucagon-Like Peptide-1 Agonists for Weight Loss in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2024 Sep 9;16(9):e69008.
7. Smith I, Hardy E, Mitchell S, Batson S. Semaglutide 2.4 Mg for the Management of Overweight and Obesity: Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022 Dec 17;15:3961-3987.
8. Li H, Yu G, Huang Q, Yang B, Nie J, Liu Y, Tu X. Efficacy and safety of GLP- 1RAs for people with obesity: A systematic review based on RCT and Bayesian network meta-analysis. *Biomed Pharmacother*. 2024 Feb;171:116150.
9. Katole NT, Salankar HV, Khade AM, Kale JS, Bankar NJ, Gosavi P, Dudhe B, Mankar N, Noman O. The Antiobesity Effect and Safety of GLP-1 Receptor Agonist in Overweight/Obese Adolescents Without Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2024 Aug 6;16(8):e66280.