

## Impactos sistêmicos do uso off-label da semaglutida

Systemic impacts of off-label semaglutide use

Impactos sistêmicos del uso fuera de indicación de semaglutida

Gabriela Ingrácio Porto<sup>1</sup>, Caroline Laimer Davesac<sup>2</sup>, Carolina Carlesso de Freitas<sup>1</sup>, Débora Fontenele de Sá Lima<sup>3</sup>, Fabiely Barella<sup>4</sup>, Helena de Britto Hoenisch Medeiros<sup>5</sup>, Lara Carolina Duarte Orça<sup>2</sup>, Luiz Eduardo de Costa Góes<sup>1</sup>, Natália Ferrão Guimarães<sup>1</sup>, Gabriel Cabeda Spalding Alves<sup>6</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Analisar impactos sistêmicos no uso off-label da semaglutida. **Revisão bibliográfica:** A semaglutida, um análogo do GLP-1, foi inicialmente aprovada para o tratamento do diabetes tipo 2. Estudos mostram que, além de reduzir os níveis de glicose, ela promove perda de peso ao induzir saciedade e retardar o esvaziamento gástrico, fatores que diminuem a ingestão calórica. No entanto, o uso off-label para emagrecimento, sem supervisão médica, é uma prática crescente, impulsionada pela rápida perda de peso e pela popularidade do medicamento. Os efeitos adversos mais comuns incluem náuseas, vômitos e risco de coledolitíase. Complicações estéticas, como a "Ozempic Face", caracterizada por flacidez e envelhecimento facial, também têm sido relatadas. **Considerações finais:** Embora a semaglutida demonstre eficácia na perda de peso, a falta de supervisão médica no uso off-label pode acarretar riscos à saúde e efeitos indesejados. Portanto, devido aos riscos, os pacientes devem ser monitorados, e mudanças no estilo de vida devem ser integradas ao tratamento para evitar a recidiva do peso. A popularidade do uso off-label ressalta a necessidade de estudos adicionais para entender melhor os efeitos a longo prazo e para desenvolver diretrizes que orientem o uso seguro e eficaz deste medicamento.

**Palavras-chave:** Semaglutida, Emagrecimento, Complicações.

### ABSTRACT

**Objective:** Analyze systemic impacts of off-label use of semaglutide. **Literature review:** Semaglutide, a GLP-1 analog, was initially approved for the treatment of type 2 diabetes. Studies show that, in addition to lowering glucose levels, it promotes weight loss by inducing satiety and delaying gastric emptying, factors that reduce caloric intake. However, off-label use for weight loss, without medical supervision, is a growing practice driven by the drug's rapid weight-loss effect and popularity. The most common adverse effects include nausea, vomiting, and risk of cholelithiasis. Aesthetic complications, such as "Ozempic Face," characterized by facial sagging and aging, have also been reported. **Final considerations:** Although semaglutide shows

<sup>1</sup>Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre - RS.

<sup>2</sup> Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS), São Leopoldo - RS.

<sup>3</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (URI), Erechim - RS.

<sup>4</sup> ATITUS Educação, Passo Fundo - RS.

<sup>5</sup> Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo - RS.

<sup>6</sup> Hospital Divina Providência (HDP), Porto Alegre - RS.

effectiveness in weight loss, the lack of medical supervision in off-label use may lead to health risks and undesirable effects. Therefore, due to these risks, patients should be monitored, and lifestyle changes should be integrated into treatment to prevent weight regain. The popularity of off-label use highlights the need for further studies to better understand the long-term effects and to develop guidelines that ensure safe and effective use of this medication.

**Keywords:** Semaglutide, Weight loss, Complications.

---

## RESUMEN

**Objetivo:** Analizar los impactos sistémicos del uso off-label de la semaglutida. **Revisión bibliográfica:** La semaglutida, un análogo del GLP-1, fue aprobada inicialmente para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Los estudios demuestran que, además de reducir los niveles de glucosa, promueve la pérdida de peso al inducir saciedad y retrasar el vaciado gástrico, factores que reducen la ingesta calórica. Sin embargo, el uso off-label para bajar de peso, sin supervisión médica, es una práctica en crecimiento impulsada por la rápida pérdida de peso y la popularidad del medicamento. Los efectos adversos más comunes incluyen náuseas, vómitos y riesgo de colestasis. También se han reportado complicaciones estéticas, como la "cara Ozempic", caracterizada por flacidez y envejecimiento facial. **Consideraciones finales:** Aunque la semaglutida demuestra eficacia en la pérdida de peso, la falta de supervisión médica en su uso off-label puede acarrear riesgos para la salud y efectos indeseados. Por lo tanto, debido a estos riesgos, los pacientes deben ser monitoreados y los cambios en el estilo de vida deben integrarse al tratamiento para evitar la recuperación de peso. La popularidad del uso off-label resalta la necesidad de estudios adicionales para comprender mejor los efectos a largo plazo y desarrollar guías que orienten el uso seguro y eficaz de este medicamento.

**Palabras clave:** Semaglutida, Pérdida de peso, Complicaciones.

---

## INTRODUÇÃO

A semaglutida é um análogo sintético do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), um hormônio endógeno que desempenha um papel crucial na regulação do metabolismo. Ela atua como um agonista seletivo do receptor de GLP-1, ligando-se especificamente a esses receptores e ativando-os. Essa ativação promove a liberação de insulina em resposta ao aumento dos níveis de glicose, ao mesmo tempo em que inibe a secreção de glucagon, um hormônio que eleva a glicemia. Além do controle glicêmico, a semaglutida contribui significativamente para a perda de peso ao regular o apetite e influenciar outros processos metabólicos, como o esvaziamento gástrico. Esses efeitos combinados fazem da semaglutida uma opção terapêutica eficaz para o manejo do diabetes tipo 2 (DM2) e para a promoção da perda de peso em indivíduos com obesidade (BARTEL S, et al., 2023; CHAO AM, et al., 2023).

A semaglutida, comercializada sob o nome "Ozempic," é utilizada com eficácia comprovada no tratamento do diabetes mellitus tipo 2. No contexto da obesidade, esse medicamento também demonstra resultados positivos em indivíduos com ou sem diabetes, o que explica sua ampla aceitação no meio médico, científico e, por extensão, na sociedade. Contudo, o uso *off-label*, isto é, sem prescrição e supervisão médica adequadas, tem se tornado cada vez mais comum, tanto por razões de saúde quanto estéticas.

A popularidade da semaglutida tem crescido principalmente devido à sua capacidade de reduzir o apetite e promover perda de peso de forma rápida, oferecendo praticidade em comparação a outros métodos de emagrecimento. Embora ainda sejam escassos os estudos científicos que comprovem os potenciais malefícios do uso sem prescrição médica, também conhecido como "off-label" da semaglutida, essa prática é amplamente desencorajada pela comunidade médica (WILDING J, et al., 2022; LEXCHIN J, et al., 2023).

Os análogos de GLP-1 foram inicialmente desenvolvidos para o tratamento do DM2, uma vez que as incretinas ajudam a reduzir os níveis de glicose no sangue ao estimular a secreção de insulina e inibir a liberação de glucagon. Além desse efeito sobre a glicemia, os GLP-1 promovem a perda de peso ao induzir a saciedade, o que leva à redução da ingestão calórica ao retardar o esvaziamento gástrico. Esses medicamentos também atuam no sistema nervoso central, reduzindo o apetite tanto de forma indireta, por

meio de aferências neurais, quanto de forma direta, ao atravessar a barreira hematoencefálica e estimular os centros de saciedade. Diante da crescente pandemia de obesidade, buscou-se por alternativas terapêuticas menos invasivas que a cirurgia, como mudanças no estilo de vida, terapias comportamentais e farmacológicas, que representam abordagens eficazes e menos invasivas (TAN CH, et al., 2022; BLUNDELL J, et al., 2017).

Apesar de a Semaglutida demonstrar resultados significativos em termos de perda de peso em ensaios clínicos randomizados, ainda existem preocupações quanto ao seu perfil de segurança em pacientes obesos, devido aos efeitos colaterais associados ao seu uso. Além disso, estudos indicam uma má adesão ao tratamento, frequentemente resultante de eventos adversos que levam os pacientes a interromper o uso do medicamento. Entre os efeitos colaterais mais comuns estão náuseas, vômitos, constipação e diarreia, os quais impactam diretamente a continuidade do tratamento (GHUSN W, et al., 2024; CHRISTOU GA, et al., 2019).

Sendo assim, o presente estudo teve como objetivo analisar o uso da Semaglutida na promoção da perda de peso, destacando os potenciais efeitos adversos e complicações decorrentes de sua prática off-label, em detrimento da avaliação de sua eficácia no tratamento do DM2. Essa abordagem permite investigar não só o impacto que o uso não regulamentado pode ter sobre a saúde dos indivíduos, mas também os riscos associados a essa prática. Portanto, almeja-se compreender de maneira abrangente os impactos e os desafios que emergem com a adoção dessa terapia.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### Semaglutida

A semaglutida pertence à classe dos agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon, uma classe de medicamentos desenvolvida inicialmente para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2. O GLP-1 endógeno, ou peptídeo-1 semelhante ao glucagon, é um hormônio produzido e liberado pelas células L do intestino delgado em resposta ao aumento da glicose no sangue, especialmente após a ingestão de alimentos. Este peptídeo desempenha um papel multifuncional na regulação metabólica ao se ligar a receptores específicos, localizados em várias regiões do corpo, como o trato gastrointestinal, o pâncreas e o sistema nervoso central. No pâncreas, o GLP-1 é fundamental para o controle glicêmico ao estimular as células beta a liberar insulina. Simultaneamente, inibe a liberação de glucagon pelas células alfa, prevenindo a elevação da glicose, o que resulta em um controle mais estável dos níveis glicêmicos.

Além de suas funções no pâncreas, o GLP-1 também atua no sistema digestivo, onde retarda o esvaziamento gástrico, ou seja, faz com que o alimento permaneça mais tempo no estômago. Isso, combinado com a promoção da distensão da musculatura lisa do estômago e a redução da secreção de ácido gástrico, prolonga a sensação de saciedade. Esses efeitos não só auxiliam no controle do apetite, mas também ajudam a regular a ingestão calórica (MAILHAC A, et al., 2024; LINCOFF AM, et al., 2023).

Da mesma maneira, no sistema nervoso central os receptores de GLP-1 estão presentes em áreas que regulam o apetite e a ingestão de alimentos. Quando ativados, esses receptores enviam sinais que contribuem para a sensação de saciedade, reduzindo a fome e a ingestão alimentar. Essa ação combinada no pâncreas, sistema digestivo e cérebro torna o GLP-1 um hormônio essencial no controle metabólico, sendo também um alvo importante no tratamento de condições como a diabetes tipo 2 e a obesidade (BUTUCA A, et al., 2024; RYAN DH, et al., 2024).

Com base nesses mecanismos, a “Novo Nordisk”, uma farmacêutica dinamarquesa, investiu no desenvolvimento de análogos sintéticos do GLP-1 com maior estabilidade e meia-vida prolongada. O primeiro grande avanço foi a liraglutida, aprovada em 2010 para o tratamento do diabetes tipo 2 e, posteriormente, para a obesidade. Contudo, a pesquisa continuou em busca de um análogo com ação ainda mais prolongada, resultando no desenvolvimento da semaglutida. Essa molécula possui modificações estruturais, incluindo a ligação a um ácido graxo, o que aumenta sua afinidade pela albumina e retarda sua degradação, permitindo uma meia-vida prolongada e possibilitando a administração semanal. Com uma similaridade estrutural de

94% em relação ao GLP-1 humano, a semaglutida representa um avanço terapêutico significativo, oferecendo eficácia e praticidade no tratamento do diabetes tipo 2 e da obesidade (BARTEL S, et al., 2023; SILLASSEN CDB, et al., 2024).

### **Semaglutida e Obesidade**

A obesidade é uma condição crônica e recorrente, caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, que leva a complicações clínicas graves. O tratamento da obesidade abrange diversas abordagens, incluindo intervenções cirúrgicas, como a cirurgia bariátrica, e métodos não cirúrgicos, como a modificação da dieta, terapia comportamental e tratamento farmacológico. Entre os medicamentos atualmente utilizados para tratar essa comorbidade, destaca-se a semaglutida, um agonista do peptídeo similar ao glucagon tipo 1. Já aprovada e regulamentada pela *Food and Drug Administration* (FDA), agência responsável pela regulamentação de medicamentos nos Estados Unidos, a semaglutida é indicada para o tratamento de longo prazo do diabetes mellitus tipo 2 e da obesidade.

Os agonistas de GLP-1 foram inicialmente desenvolvidos para o manejo do diabetes, uma vez que esse hormônio auxilia na diminuição da glicemia ao estimular a secreção de insulina e reduzir a liberação de glucagon. Ademais, esses agentes promovem perda de peso ao induzir a sensação de saciedade, o que resulta em menor ingestão calórica ao retardar o esvaziamento gástrico (BRONZEADO HC, et al., 2022; FRANCISQUELI FV, et al., 2015).

A semaglutida, disponível em doses de 0,5 mg a 2 mg e na dosagem de 2,4 mg, tem mostrado resultados expressivos na perda de peso quando combinada com uma dieta de baixo teor calórico e aumento da atividade física. Estudos clínicos parte do programa parte do programa clínico STEP (Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity) demonstram que, em ensaios clínicos com participantes sem diabetes tipo 2, o uso da semaglutida na dosagem de 2,4 mg resultou em uma perda de peso média de aproximadamente 15% ao longo de 68 semanas. Um desses estudos envolveu quatro ensaios clínicos randomizados, totalizando 3.613 participantes com obesidade sem diagnóstico de diabetes tipo 2.

Observou-se, contudo, que, ao término dos ensaios, os participantes que interromperam o uso da semaglutida recuperaram até dois terços do peso perdido em um ano. Isso sugere que, apesar de seu efeito significativo na redução de peso, o medicamento, quando utilizado isoladamente e sem mudanças sustentáveis no estilo de vida, pode não manter a perda de peso a longo prazo. Portanto, a integração de estratégias não invasivas, como modificações na dieta e aumento da atividade física, é essencial para evitar a recidiva da obesidade (MEDEIROS CS, et al., 2021).

### **Semaglutida e outras condições metabólicas**

Ao analisar detalhadamente os mecanismos de ação dos análogos de GLP-1, especialmente a semaglutida, observa-se que sua aplicação pode ser expandida para o tratamento de outras condições além do diabetes e obesidade, como a Esteatose Hepática e a Esteato-Hepatite Não Alcoólica. O tratamento com semaglutida tem sido estudado por sua capacidade de reduzir níveis de hemoglobina glicada e diminuir a gordura corporal total. Com a redução da hemoglobina glicada e o melhor controle glicêmico, ocorre uma inibição do processo hepático de conversão de glicose em gordura, mecanismo frequentemente observado na Esteatose Hepática e na Esteato-Hepatite Não Alcoólica.

Além disso, a resistência à insulina, comum na obesidade, aumenta a lipogênese hepática, resultando no acúmulo de triglicérides nas células hepáticas. O tratamento da obesidade com semaglutida ajuda a reduzir essa lipogênese patológica, contribuindo para a diminuição do acúmulo de gordura hepática e, conseqüentemente, dos riscos associados a essas doenças (LI R, et al., 2022; CORTES TM, et al., 2023).

Nesse viés, o inserir a semaglutida no tratamento de pacientes com Esteatose Hepática e Esteato Hepatite Não Alcoólica, a nível sistêmico age como agonista do receptor do GLP-1, hormônio fisiológico liberado no trato gastrointestinal que aumenta a secreção de insulina e inibe a produção hepática de glicose. Dessa forma, ao manejar o controle glicêmico reverte a lipogênese hepática e os efeitos relacionados à saciedade são mediados pelos receptores de GLP-1 no pâncreas e no cérebro. A semaglutida através do seu mecanismo

de ação envolve também um atraso no esvaziamento gástrico, com isso reduz o peso por meio do déficit calórico, promovendo uma redução do apetite de uma forma geral, além de reduzir a preferência por alimentos com alto teor de gordura (WRIGHT EE e ARODA VR, 2020; TAN HC, et al., 2022).

Nota-se, também, a nível sistêmico que o acúmulo de tecido adiposo aumenta a constância de diversos processos inflamatórios crônicos de baixo grau. Em pacientes com obesidade, o acúmulo de células adiposas em excesso é alarmante na região visceral, pois esse tecido é metabolicamente ativo e por seu aumento anormal é causa de estresse metabólico na região circundante, e libera proteínas ativas com ações pró-inflamatórias como interleucina 6 (IL-6) e proteína C-reativa. Além disso, há ação de macrófagos e células do sistema imunológico tentando reverter e defender a cascata de respostas inflamatórias encadeadas pelas citocinas liberadas. Tais fatores predispõem resistência à insulina, e podem induzir a formação de placas ateroscleróticas e conseqüentemente um infarto (GHUSN W, et al., 2024; WILDING JPH, et al., 2022).

### Riscos e efeitos adversos

Os efeitos da semaglutida, direcionados ao receptor de GLP-1, são principalmente aqueles que promovem a redução dos níveis de glicose no sangue. Sendo assim, qualquer efeito que não esteja diretamente ligado à regulação glicêmica pode ser considerado um efeito adverso. Entre os efeitos adversos mais comuns associados ao uso da semaglutida estão os de natureza gastrointestinal, como náuseas, vômitos, diarreia e constipação. A frequência e intensidade desses sintomas geralmente são dose-dependentes, tornando-se mais acentuados com doses mais elevadas do medicamento. Na maioria dos casos, tais sintomas apresentam intensidade leve a moderada e tendem a diminuir com a continuidade do tratamento. No entanto, sintomas gastrointestinais ainda representam a principal causa de interrupção do tratamento com semaglutida (SMITS MM e VAN RAALTE DH, 2021; GAO X, et al., 2022).

Além disso, o uso de altas doses de semaglutida foi associado a um risco elevado de complicações na vesícula biliar, especialmente a colelitíase, uma vez que o GLP-1 pode afetar a motilidade da vesícula, levando à estase biliar e, assim, aumentando o risco de formação de cálculos biliares. Também é conhecido que a semaglutida, devido à sua ação sobre a liberação de insulina, pode causar hipoglicemia; contudo, episódios graves são raros, especialmente quando o fármaco é utilizado em monoterapia (SMITS MM e VAN RAALTE DH, 2021). Outros efeitos adversos incluem reações no local da aplicação subcutânea, como prurido, eritema, induração, hematoma e dor (ARODA VR, 2023).

Com base em um estudo randomizado envolvendo 3.379 pacientes, que comparou o efeito placebo com o uso de semaglutida 2,4 mg por um período de 68 semanas, verificou-se que os efeitos adversos gastrointestinais foram mais frequentes entre os pacientes que utilizaram a semaglutida na dosagem de 2,4 mg. Os sintomas mais comuns incluíram náusea (43,9%), diarreia (29,7%), vômito (24,5%) e constipação (24,2%). Além disso, constatou-se que a semaglutida também aumenta o risco de colelitíase, embora a incidência desse efeito adverso seja inferior à dos sintomas gastrointestinais mencionados (WHARTON S, 2022).

Em relação ao possível aumento de incidência de pancreatite e câncer de pâncreas, ensaios clínicos não demonstraram um risco significativamente elevado de doenças pancreáticas com o uso de semaglutida em comparação com outros tratamentos. No entanto, são necessários mais estudos para confirmar ou descartar essa hipótese. A FDA recomenda a suspensão imediata do uso de semaglutida caso haja suspeita de pancreatite, sendo que o medicamento não deve ser retomado se o diagnóstico de pancreatite for confirmado (SMITS MM e VAN RAALTE DH, 2021).

A perda de peso rápida induzida pelo princípio ativo da semaglutida leva à eliminação de gordura em um ritmo que a pele não consegue acompanhar; isto é, a pele não se regenera e não mantém sua elasticidade tão rapidamente quanto a gordura é perdida, resultando em flacidez facial e rugas, fenômeno que tem sido chamado de "Ozempic Face". Ao contrário do que se busca geralmente com a medicação — a redução rápida de gordura em áreas como abdômen, braços e pernas —, o rosto tende a ser a primeira região a evidenciar essas conseqüências. A flacidez facial, nesse caso, não é causada diretamente pelo fármaco, mas sim pela perda acelerada de peso (ROCHA RI, et al., 2021). A diferença na morfologia facial entre pacientes que

utilizam semaglutida para emagrecer e aqueles que perdem peso com exercício físico e orientação nutricional está relacionada ao fato de que, com o uso da medicação, a pele perde colágeno e elastina em uma velocidade maior, afetando sua estrutura. Esse processo é semelhante ao envelhecimento natural, o que explica a aparência mais envelhecida associada ao “Ozempic Face” (SURAN M, 2023)

O uso da semaglutida também impacta a cirurgia plástica, especialmente na necessidade de o paciente estabilizar o peso antes de uma cirurgia para remoção de pele. É fundamental que os cirurgiões plásticos estejam informados sobre o uso da medicação por seus pacientes, ou se estes pretendem iniciar o uso após o procedimento, pois, até que o peso se estabilize, a pele ainda pode sofrer maior flacidez, o que compromete os resultados estéticos do pós-operatório. Além disso, devido à popularidade crescente da semaglutida, observa-se um aumento na procura por procedimentos dermatológicos para rejuvenescimento e manutenção da estrutura facial original (O'NEILL ES, et al, 2024).

Nesse sentido, técnicas como preenchimentos dérmicos, autoenxerto de gordura e estimulação de colágeno são recomendadas para repor o volume da pele, enquanto procedimentos como radiofrequência, microagulhamento e endurecimento cutâneo a laser ajudam a revitalizar a pele, estimulando a produção de colágeno e elastina — fibras perdidas com a perda de peso. Para reduzir rugas e remover o excesso de pele, o lifting facial e de pescoço é indicado. Estudos recentes mostram que abordagens multimodais geram maior satisfação entre os pacientes. Assim, percebe-se que a busca pela "estética perfeita", muitas vezes impulsionada pelo uso da semaglutida, representa apenas o início de uma série de intervenções médicas necessárias para minimizar os efeitos colaterais da medicação (HAN SH, et al., 2023; O'NEILL ES, et al, 2024).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de a Semaglutida oferecer benefícios significativos no controle de peso e na redução da pressão arterial, lipídios plasmáticos e melhora do controle glicêmico, o uso off-label ainda necessita de estudos futuros sobre seus efeitos sistêmicos no organismo, para entender seus efeitos a longo prazo e sua segurança em populações não diabéticas. Os efeitos adversos, como náuseas, vômitos e, em casos raros, pancreatite, demandam atenção rigorosa, especialmente quando prescrita para populações que não se enquadram nos critérios de aprovação regulatória. Além disso, é fundamental reconhecer que as terapias farmacológicas, como a semaglutida, têm maior eficácia quando associadas a mudanças no estilo de vida, intervenções nutricionais e aumento da atividade física. A popularidade do medicamento e os resultados positivos iniciais frequentemente levam à negligência dessas abordagens complementares, essenciais para o sucesso duradouro do tratamento e para minimizar o risco de efeitos rebote. Portanto, seguir orientações médicas e nutricionais é indispensável para garantir a segurança e a eficácia do tratamento, promovendo uma abordagem equilibrada e sustentável para a perda de peso e controle metabólico.

## REFERÊNCIAS

1. ARODA VR, et al. Safety and tolerability of semaglutide across the SUSTAIN and PIONEER phase IIIa clinical trial programmes. *Diabetes Obes Metab*, 2023; 25(5): 1385-1397.
2. BARTEL S, et al. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in eating disorder populations. *The international journal of eating disorders*, 2024; 57(2): 286–293.
3. BLUNDELL J, et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes, obesity & metabolism*, 2017; 19(9): 1242–1251.
4. BUTUCA A, et al. An assessment of semaglutide safety based on real world data: From popularity to spontaneous reporting in EudraVigilance database. *Biomedicines*, 2024; 12 (5): 1124.
5. CHAO AM, et al. Semaglutide for the treatment of obesity. *Trends in cardiovascular medicine*, 2023; 33(3): 159–166.

6. CHRISTOU GA, et al. Semaglutide as a promising antiobesity drug. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 2019; 20(6): 805–815.
7. CORTES TM, et al. Effect of semaglutide on physical function, body composition, and biomarkers of aging in older adults with overweight and insulin resistance: Protocol for an open-labeled randomized controlled trial. *JMIR research protocols*, 2024; 13: 62667.
8. FRANCISQUELI FV, et al. Obesidade, inflamação e complicações metabólicas. *Nutrire*, 2015; 81-89.
9. GAO X, et al. 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. *Frontiers*, 2022; 10: 3389.
10. GHUSN W, et al. Weight loss and cardiovascular disease risk outcomes of semaglutide: a one-year multicentered study. *Int J Obes*, 2024; 48: 662–667.
11. HAN SH, et al. Public interest in the off-label use of glucagon-like peptide 1 agonists (Ozempic) for cosmetic weight loss: A Google Trends analysis. *Aesthetic surgery journal*, 2023; 44(1): 60–67.
12. LEXCHIN J, et al. Semaglutide: a new drug for the treatment of obesity. *Drug and therapeutics bulletin*, 2023; 61(12): 182–188.
13. LINCOFF AM, et al. Semaglutida e desfechos cardiovasculares na obesidade sem diabetes. *New England Journal of medicine*, 2023; 389(24): 2221–2232.
14. MAILHAC A, et al. Semaglutide (Ozempic®) use in Denmark 2018 through 2023 – user trends and off-label prescribing for weight loss. *Clinical epidemiology*, 2024; 16: 307–318.
15. O'NEILL ES, et al. Injectable weight loss medications in plastic surgery: What we know, perioperative considerations, and recommendations for the future. *Plastic and reconstructive surgery. Global open*, 2024; 12(1): 5516.
16. ROCHA RI, et al. Skin changes due to massive weight loss: Histological changes and the causes of the limited results of contouring surgeries. *Springer*, 2021; 10:1007.
17. RYAN DH, et al. Long-term weight loss effects of semaglutide in obesity without diabetes in the SELECT trial. *Nature medicine*, 2024; 30(7): 2049–2057.
18. SILLASSEN CDB, et al. Adverse effects with semaglutide: a protocol for a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ open*, 2024; 14(6): 84190.
19. SMITS MM e VAN RAALTE DH. Safety of semaglutide. *Frontiers in endocrinology*, 2021; 12: 645563.
20. SURAN M. As Ozempic's popularity soars, here's what to know about semaglutide and weight loss. *American Medical Association*, 2023.
21. TAN HC, et al. Efficacy and safety of semaglutide for weight loss in obesity without diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies*, 2022; 10: 15605.
22. TIMO, et al. Uso de semaglutina no tratamento da obesidade. *Brazilian Journal of Health Review*, 2022; 5(3): 10430–10440.
23. 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. *Diabetes Obes Metab*, 2022; (1): 94-105.
24. WILDING JPH, et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. *Diabetes, obesity & metabolism*, 2022; 24(8): 1553–1564.
25. WRIGHT JR e ARODA VR. 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. *Postgraduate Medicine*, 2020; 132(2): 26-36.