

Endocrinologia e Medicina Estética

Edição IX

Capítulo 6

USO DO OZEMPIC COMO ESTRATÉGIA DE CONTROLE DE VÍCIO EM BEBIDA ALCOÓLICA

GABRIELA CARMINATI LINO¹
ULYSSES RAZIA CAVALCANTI¹
ROBERTA SCHULTZ MACHADO DOS SANTOS¹
CAMILA BEATRIZ FACHINI¹
LAURA HECK ZETTERMANN¹
LAURA SCHMITT JURUENA SASSEN¹
GABRIELLE DAMIANI BRUN¹
MANUELA TIMM¹
LEONARDO AUGUSTO SCHREINER¹
ANDRÉ FELIPE HOERNIG¹
EMANUELA DALTOÉ PARIS¹
VITÓRIA FLORES DOS SANTOS¹
MARIA CLARA REIMANN¹
THEO FUTURO TELÖKEN¹

¹Discente – Medicina Na Universidade do Vale do Rio dos Sinos – UNISINOS.

Palavras-chave: Semaglutida; Transtorno por Uso de Álcool; Redução de Fissura.

DOI

10.59290/9490523252

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

O Transtorno por Uso de Álcool (TUA) representa um dos mais significativos desafios de saúde pública em escala global, impondo uma carga substancial sobre indivíduos, sistemas de saúde e economias. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o consumo de álcool foi responsável por 2,6 milhões de mortes em 2019, o que corresponde a 4,7% de todas as fatalidades anuais. Globalmente, estima-se que aproximadamente 400 milhões de pessoas vivam com TUA, com uma prevalência marcadamente maior no sexo masculino. A carga socioeconômica associada é igualmente alarmante. Nos Estados Unidos, por exemplo, os custos anuais relacionados ao uso indevido de álcool foram estimados em US\$ 249 bilhões, englobando despesas com saúde, perdas de produtividade e custos judiciais, sendo que a maior parte desses custos deriva do consumo excessivo de álcool (*binge drinking*).

Apesar da elevada prevalência e do impacto devastador do TUA, as opções de tratamento farmacológico atuais possuem eficácia limitada e taxas de resposta modestas. As terapias de primeira linha aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA incluem a naltrexona (um antagonista de receptores opioides), o acamprosato (um modulador do sistema glutamatergico) e o disulfiram (um inibidor da enzima aldeído desidrogenase). O topiramato, um anticonvulsivante, também é utilizado de forma *off-label*. No entanto, estudos e meta-análises indicam que uma proporção significativa de pacientes, estimada entre 38% e 70%, não obtém benefícios, ou apenas benefícios parciais, com esses tratamentos (FAROKHNIA, *et al.* 2025). Essa lacuna terapêutica sublinha a necessidade urgente de desenvolver novas abordagens farmacológicas que possam atender a uma popula-

ção maior de pacientes e oferecer resultados mais robustos e duradouros.

A neurobiologia da dependência de álcool é complexa, mas a desregulação do sistema de recompensa dopaminérgico cerebral é amplamente reconhecida como um mecanismo central. Este sistema, composto primariamente pelas vias mesolímbica e mesocortical, origina-se na área tegmental ventral (VTA) e projeta-se para estruturas como o núcleo accumbens (NAc) e o córtex pré-frontal (CPF). O álcool, assim como outras substâncias de abuso, aumenta agudamente a liberação de dopamina no NAc, gerando sensações de prazer e reforçando o comportamento de consumo. Com o uso crônico, ocorrem adaptações neuroplásticas que levam a um estado hipodopaminérgico, caracterizado pela diminuição da atividade do sistema de recompensa, o que contribui para a compulsão pelo álcool, a perda de controle e a vulnerabilidade a recaídas (CHUONG *et al.* 2023). A compreensão aprofundada dessas vias neurais é fundamental para a identificação de novos alvos terapêuticos. Nesse contexto, a modulação de sistemas neuroendócrinos que interagem com o circuito de recompensa, como o sistema do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), surge como uma fronteira promissora na busca por tratamentos mais eficazes para o TUA (DUGGAN *et al.* 2025).

Evidências sugerem que a obesidade e os transtornos por uso de substâncias compartilham mecanismos neurobiológicos comuns, especialmente no sistema de recompensa cerebral. Tanto o ato de comer compulsivamente quanto o uso abusivo do álcool envolvem uma ativação disfuncional das vias dopaminérgicas mesolímbicas, levando a padrões de reforço semelhantes a perda de controle sobre o consumo. A neurobiologia associa fortemente os estímulos alimentares altamente palatáveis e substâncias aditivas (STUBER, 2025), nesse caso ana-

lisando a bebida alcóolica, resultando no comportamento compulsivo. Assim, para compreender essa sobreposição entre metabolismo e recompensa, é fundamental compreender o mecanismo do vício.

O eixo intestino-cérebro, por sua vez, representa uma via bidirecional de comunicação mediada por hormônios, citocinas e neurotransmissores, integrando o sistema nervoso central, o trato gastrointestinal e a microbiota intestinal. Nesse contexto, o peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) desempenha papel central. Além de regularizar a glicêmica e o esvaziamento gástrico, o GLP-1 atua sobre receptores cerebrais localizados em regiões-chave do sistema de recompensa, como o hipotálamo, VTA e NAc. A ativação desses receptores modula a liberação de dopamina, reduzindo a resposta hedônica a estímulos de reforço - incluindo o álcool - e atenuando o comportamento compulsivo (STUBER, 2025). Esses achados reforçam a ideia de que a regulação metabólica e o controle do vício estão intimamente ligados por meio do eixo intestino-cérebro, e que a modulação farmacológica desse sistema, especialmente por meio dos agonistas do receptor de GLP-1, pode apresentar uma nova e promissora via terapêutica para o transtorno por uso de álcool.

Diante desse panorama, o presente capítulo tem como objetivo analisar o potencial terapêutico da semaglutida (Ozempic), um agonista do receptor de GLP-1, como estratégia emergente no controle do Transtorno por Uso de Álcool. Busca-se compreender seus mecanismos de ação neurobiológica, as evidências clínicas disponíveis e as perspectivas futuras para sua aplicação no contexto da dependência alcóolica.

METODO

Conduziu-se uma revisão integrativa da literatura realizada entre outubro e novembro de 2025, com base na análise de artigos científicos

publicados em inglês e português, obtidos nas bases PubMed, Scopus, SciELO e *Web of Science*. As palavras-chave utilizadas na busca foram: “*semaglutide*”, “*Ozempic*”, “*GLP-1 receptor agonist*”, “*alcohol use disorder*”, “*addiction treatment*” e “*reward system*”.

Após a aplicação dos critérios de seleção, restaram 20 artigos, que foram submetidos à leitura minuciosa para coleta de dados. Os resultados foram organizados e apresentados em tabelas, gráficos e quadros, ou de forma descritiva, agrupados em categorias temáticas que abordam: os mecanismos neurobiológicos da semaglutida no sistema de recompensa cerebral, as evidências clínicas e pré-clínicas sobre redução do consumo de álcool, as implicações terapêuticas e éticas dessa abordagem, e as perspectivas futuras de uso da semaglutida no manejo de transtornos aditivos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mecanismos de Ação e Neurobiologia do Sistema GLP-1

O peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) exerce amplas ações metabólicas e neuromodulatórias por meio da ativação de seus receptores (GLP-1R). Entre as funções metabólicas conhecidas estão o estímulo à secreção de insulina, a inibição do glucagon em situações de hiperglicemia, o retardo do esvaziamento gástrico e a indução da saciedade. No sistema nervoso central (SNC), os receptores de GLP-1 estão distribuídos em áreas envolvidas na regulação do comportamento alimentar e do sistema de recompensa, como o núcleo arqueado do hipotálamo, o núcleo do trato solitário (NTS), a área tegmental ventral (VTA), o núcleo accumbens (NAc), a amígdala e o córtex pré-frontal. A expressão predominante desses receptores em neurônios GABAérgicos e, em menor proporção, em neurônios dopaminérgi-

cos e glutamatérgicos evidencia seu papel modulador na neurotransmissão inibitória e excitatória (GRAHAM *et al.*, 2021).

A nível celular, o receptor de GLP-1 é acoplado à proteína Gs, cuja ativação estimula a produção de adenosina monofosfato cíclico (AMPC) e a subsequente ativação da proteína quinase A (PKA). Essa cascata promove a fosforilação de canais iônicos e proteínas sinápticas que reduzem a excitabilidade dos neurônios dopaminérgicos da VTA e limitam a liberação de dopamina no NAc. Paralelamente, ocorre a potencialização das correntes GABAA tônicas, demonstrando o reforço da inibição neuronal mediada pelo GLP-1 (NETSYK *et al.*, 2025; CHUONG *et al.*, 2023). Esses achados reforçam que os efeitos antiaditivos dos agonistas de GLP-1 resultam tanto de ações sinápticas rápidas quanto de alterações duradouras na plasticidade neuronal.

O eixo intestino-cérebro (*gutbrain axis*) é essencial para compreender os efeitos dos GLP-1RAs sobre o controle do vício em álcool e outras substâncias. Esse eixo representa um sistema de comunicação bidirecional entre o trato gastrointestinal e o SNC, integrando vias neurais, endócrinas e imunológicas. Evidências mostram que os GLP-1RAs atenuam a resposta dopaminérgica mesolímbica desencadeada por estímulos recompensadores, como bebidas alcoólicas, nicotina e opioides, reduzindo o reforço positivo associado ao consumo (MARQUEZ-MENESES *et al.*, 2025).

Estudos recentes indicam que os GLP-1RAs aumentam a neurotransmissão GABAérgica em regiões-chave, como a amígdala central e o córtex infralímbico, promovendo maior inibição neuronal e consequente redução da motivação para o consumo de álcool (NETSYK *et al.*, 2025). Esses efeitos se somam à capacidade da semaglutida de reduzir apetite, sede e ingestão calórica, sugerindo que a diminuição do consumo alcoólico envolve tanto mecanismos

neuroquímicos quanto metabólicos (CHUONG *et al.*, 2023).

Além das ações sobre o SNC, os efeitos metabólicos incluem melhora da homeostase glicêmica, redução da gliconeogênese hepática, diminuição da lipogênese e aumento da oxidação de ácidos graxos, contribuindo para a redução de esteatose hepática e melhora do perfil metabólico (AL QASSAB *et al.*, 2025). O atraso do esvaziamento gástrico e a modulação central da saciedade reforçam a redução sustentada do peso corporal e do apetite (KANOSKI *et al.*, 2016).

No contexto do transtorno por uso de álcool (TUA), os efeitos neurocomportamentais dos GLP-1RAs se destacam. Estudos clínicos demonstram que a semaglutida reduz o consumo de álcool, a intensidade do desejo, os episódios de *binge drinking* e os dias de consumo pesado (HENDERSHOT *et al.*, 2025). Essa modulação parece ocorrer via redução da liberação de dopamina no NAc e aumento da atividade GABAérgica, diminuindo o reforço positivo associado à bebida (CHUONG *et al.*, 2023; NETSYK *et al.*, 2025).

Os efeitos metabólicos e neurocomportamentais dos agonistas do receptor de GLP-1 convergem no eixo intestino-cérebro, integrando vias homeostáticas e hedônicas. Dessa forma, os GLP-1RAs influenciam simultaneamente a homeostase energética — reduzindo apetite, lipogênese e peso corporal — e o sistema de recompensa, atenuando a liberação dopaminérgica e a impulsividade associada ao consumo de álcool (KANOSKI *et al.*, 2016; CHUONG *et al.*, 2023; MARQUEZ-MENESES *et al.*, 2025).

Dessa forma, a semaglutida se destaca como abordagem terapêutica multimodal, atuando sobre aspectos metabólicos, neuroquímicos e comportamentais, ampliando as possibilidades de intervenção em transtornos aditivos. Entretanto, apesar dos resultados promissores, ainda

são necessários ensaios clínicos de larga escala para confirmar sua eficácia e segurança (MARQUEZ-MENESES *et al.*, 2025).

Evidências Clínicas Recentes

Diversos estudos clínicos e pré-clínicos recentes investigaram os efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RAs), como a semaglutida, no consumo de álcool e nos sistemas neurocomportamentais relacionados à recompensa.

Ensaios Clínicos em Humanos

O ensaio clínico randomizado publicado no JAMA *Psychiatry* em 2025 avaliou 48 participantes (34 mulheres e 14 homens), com idade média de 39,9 anos, submetidos a tratamento com semaglutida em baixa dose. Os resultados demonstraram redução significativa na quantidade de álcool consumida durante a tarefa laboratorial de auto-administração pós-tratamento, apresentando tamanhos de efeito médios a grandes tanto para os gramas de álcool consumidos ($B = -0,48$; IC 95% $-0,85$ a $-0,11$; $P = .01$) quanto para a concentração máxima de álcool no ar expirado ($B = -0,46$; IC 95% $-0,87$ a $-0,06$; $P = .03$). Além disso, a semaglutida reduziu o número de doses por dia de consumo ($B = -0,41$; IC 95% $-0,73$ a $-0,09$; $P = .04$) e o desejo semanal por álcool ($B = -0,39$; IC 95% $-0,73$ a $-0,06$; $P = .01$), prevendo maiores reduções no consumo excessivo de álcool ao longo do tempo em comparação ao placebo ($B = 0,84$; IC 95% $0,71$ a $0,99$; $P = .04$). O tratamento também se associou a reduções relativas no número de cigarros por dia em participantes com uso atual de tabaco ($B = -0,10$; IC 95% $-0,16$ a $-0,03$; $P = .005$). Esses achados sugerem que a semaglutida em baixa dose pode reduzir o desejo (*craving*) e alguns desfechos relacionados ao consumo de álcool, reforçando a necessidade de ensaios clínicos mais amplos para avaliar o potencial dos GLP-1RAs no tratamento do transtorno por uso de álcool (TUA).

Outro estudo, publicado no JCI Insight em 2023, examinou os efeitos da semaglutida em camundongos e ratos, considerando tanto o consumo de álcool quanto a neurotransmissão inibitória e o comportamento motor. Em camundongos que consumiam álcool doce, a semaglutida reduziu significativamente a ingestão em todas as doses testadas, sem diferenças entre machos e fêmeas. Para o álcool não doce, a redução ocorreu com doses $\geq 0,003$ mg/kg, sendo as fêmeas mais propensas a beber, sem interação significativa entre dose e sexo. Em ratos dependentes de álcool, a semaglutida reduziu a auto-administração de álcool não doce apenas na dose mais alta (0,1 mg/kg), sem alterar a ingestão de água. O estudo também demonstrou redução do consumo de soluções doces não alcoólicas (glicose+sacarina, sacarina) e de soluções calóricas não alcoólicas (malto-dextrina, óleo de milho) em todas as doses testadas, assim como diminuição da ingestão de água e ração em camundongos que consumiam álcool não doce, sugerindo efeito de supressão de consumo geral.

No nível neurofisiológico, em ratos não dependentes, a semaglutida aumentou a frequência de correntes inibitórias espontâneas mediadas por GABA (sIPSCs) em neurônios do núcleo central da amígdala (CeA) e do córtex infralímbico (ILC), indicando aumento da liberação pré-sináptica de GABA. Em ratos dependentes de álcool, os efeitos foram heterogêneos, com aumento de GABA em alguns neurônios e diminuição em outros. Quanto ao comportamento motor, a semaglutida na dose de 0,1 mg/kg reduziu a locomoção espontânea em camundongos, mas não alterou a coordenação motora nem a ataxia induzida pelo álcool. Nos ratos dependentes, não houve alterações significativas na locomoção. De forma geral, os efeitos da semaglutida foram dependentes da dose, sendo mais eficazes em doses mais altas, com

redução do consumo de álcool e calorias sem prejuízo da coordenação motora.

Efeitos sobre Craving, Consumo Médio Semanal e Binge Drinking

No ensaio do JAMA *Psychiatry*, os efeitos da semaglutida sobre o número de doses por dia do calendário não foram significativos, mas foram observadas reduções no número de doses por dia de consumo e nos dias de consumo excessivo (*binge drinking*), além da diminuição dos episódios de craving ao longo do tempo. O estudo de JCI *Insight* confirmou que a semaglutida reduz o consumo de álcool em padrão de *binge drinking* tanto em camundongos quanto em ratos, sem diferenças significativas entre os sexos. Os resultados sugerem que os efeitos da semaglutida em suprimir comportamentos de consumo não são específicos para o álcool, sendo parcialmente mediados pela redução do apetite, da sede e pela influência sobre a palatabilidade de soluções doces e calorias.

Efeitos Colaterais

No JAMA *Psychiatry*, a semaglutida foi associada a uma redução média de peso de aproximadamente 5% em relação ao placebo (5,05% [SD 3,56] vs +0,18% [SD 2,5]; interação tempo-tratamento: $\beta = 0,07$; IC 95% 0,08 a 0,05; $P < 0,001$). Não foram observados eventos adversos graves, interações adversas com álcool ou descontinuações relacionadas ao tratamento, nem efeitos significativos sobre HbA1c, pressão arterial ou escores de depressão. Já nos estudos pré-clínicos do JCI *Insight*, a semaglutida reduziu a locomoção espontânea apenas na dose mais alta, sem alterar coordenação motora ou ataxia induzida por álcool, mas diminuiu ingestão de água e ração, sugerindo efeito de supressão geral do consumo. Há discussão sobre a possibilidade de esses efeitos estarem relacionados a mal-estar visceral ou náusea, efeito comum a análogos de GLP-1.

Estudos Adicionais em Humanos

Evidências adicionais indicam que os efeitos dos GLP-1RAs extrapolam o controle metabólico, podendo influenciar o consumo de substâncias como álcool. Um ensaio clínico de 2022 testou a exenatida, agonista de GLP-1 de primeira geração, que não reduziu significativamente o número de dias de consumo excessivo na análise geral, mas apresentou redução significativa em participantes com obesidade. Revisões sistemáticas, como a de Subhani *et al.*, mostraram resultados similares com exenatida e dulaglutida, enquanto pessoas com IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$ poderiam apresentar aumento do consumo alcoólico.

Estudos de coorte retrospectivos, como o de Wang *et al.* (2024), indicaram que em pacientes com obesidade, o uso de semaglutida reduziu 56% o risco de novo diagnóstico de TUA e 75% o risco de recorrência, comparado a naltrexona ou topiramato, com efeitos consistentes em indivíduos com diabetes tipo 2. Revisões sobre tirzepatida, agonista duplo de GLP-1 e GIP, sugerem associação semelhante em pessoas com comorbidades metabólicas, mas os efeitos em indivíduos sem essas condições ainda não são conhecidos. Lähteenvuori *et al.* (2024) observaram que semaglutida e liraglutida reduziram hospitalizações por TUA em 36% e 28%, respectivamente, enquanto naltrexona e topiramato apresentaram redução de apenas 2%, sem associação com hospitalizações por tentativa de suicídio.

Evidências em Populações Específicas

Estudos focados em obesos mostraram resultados mais robustos. Qudus *et al.* (2023) demonstraram que indivíduos com IMC ≥ 30 em uso de semaglutida ou tirzepatida apresentaram redução significativa do consumo médio de álcool, episódios de *binge drinking* e escores AUDIT, com atenuação de efeitos sedativos e esti-

mulantes da intoxicação. Grandes bancos de dados, como o de Witzel *et al.* (2023), indicaram redução de 33-66% no risco de diagnóstico ou recaída de TUA em pacientes com diabetes tipo 2, sugerindo benefício para essa comorbidade. Entretanto, lacunas permanecem para idosos, pessoas com TUA sem comorbidades e indivíduos com doença hepática alcoólica, sendo necessários ensaios clínicos randomizados adicionais para validação.

Em resumo, os GLP-1RAs, especialmente a semaglutida, mostram potencial promissor para redução do consumo de álcool, integrando efeitos metabólicos, neuroquímicos e comportamentais, mas a confirmação da eficácia e a definição de diretrizes clínicas dependem de estudos futuros

Comparação entre Terapias Tradicionais e a Nova Abordagem com Agonistas de GLP-1

Nas últimas décadas, o tratamento do transtorno por uso de álcool (AUD) tem se apoiado principalmente em terapias que visam reduzir o desejo e prevenir recaídas, mas com resultados limitados. Medicamentos como naltrexona, acamprosato e disulfiram apresentam eficácia comprovada, mas muitos pacientes têm resposta parcial ou dificuldade de adesão devido aos efeitos adversos e à necessidade de abstinência prévia (LIRA *et al.*, 2025). Além disso, essas farmacoterapias permanecem subutilizadas, com prescrições *off-label* e acesso limitado a menos de 2% dos pacientes (LIRA *et al.*, 2025). Nesse cenário, surge o interesse pelos agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RAs), que atuam de maneira distinta ao influenciar tanto o metabolismo quanto os circuitos cerebrais ligados à recompensa, integrando o tratamento metabólico e o controle do comportamento aditivo (PETRIE & MAYO, 2025).

Os GLP-1RAs, como a semaglutida, promovem aumento da secreção de insulina, retardamento do esvaziamento gástrico e indução da saciedade, agindo como análogos do peptídeo GLP-1 com alta afinidade pelo receptor (PETRIE & MAYO, 2025). Estudos experimentais indicam que o GLP-1 modula circuitos de recompensa e controle inibitório, incluindo núcleo accumbens, área tegmental ventral, córtex infralímbico e amígdala central, regiões críticas no comportamento aditivo (CHUONG *et al.*, 2023). A ativação dos receptores de GLP-1 nessas áreas aumenta a atividade GABAérgica e reduz a liberação de dopamina, ajustando o balanço inibitório/excitatório, diminuindo o reforço positivo e o desejo de consumo de álcool.

Enquanto as terapias tradicionais dependem da abstinência total para iniciar o tratamento, os GLP-1RAs podem ser utilizados mesmo em indivíduos que ainda consomem álcool, favorecendo estratégias de redução de danos (HENDERSHOT *et al.*, 2025; PETRIE & MAYO, 2025). Essa flexibilidade pode aumentar a adesão e tornar o tratamento mais acessível a pacientes que têm dificuldade em manter abstinência prolongada. Além disso, os GLP-1RAs apresentam efeitos metabólicos adicionais, como redução do peso corporal e melhora da função hepática, sendo potencialmente benéficos para pacientes com doença hepática alcoólica (AL QASSAB *et al.*, 2025).

Estudos clínicos e retrospectivos reforçam essa abordagem. Ensaios com semaglutida mostraram redução significativa na quantidade de álcool ingerida por episódio e menor *craving* semanal, com magnitude de efeito moderada a alta, mesmo em doses inferiores às utilizadas para diabetes ou obesidade (HENDERSHOT *et al.*, 2025). Dados observacionais indicam reduções expressivas em diagnósticos incidentes e recorrentes de AUD, bem como em hospitalizações relacionadas ao álcool (LIRA *et al.*, 2025).

A redução do consumo parece mais expressiva em indivíduos com maior ingestão de álcool e não está necessariamente relacionada ao peso corporal, embora os efeitos sejam mais evidentes em pessoas com IMC ≥ 30 (PETRIE & MAYO, 2025).

Em contraste, a naltrexona, antagonista dos receptores μ -opioides, reduz o prazer associado ao consumo de álcool, mas sua eficácia depende de períodos prévios de abstinência e adesão rigorosa (LIRA *et al.*, 2025). O acamprosato atua na homeostase glutamatérgica, atenuando sintomas de abstinência e *craving*, mas apresenta resposta limitada em usuários que mantêm consumo ativo (PETRIE & MAYO, 2025). Assim, os GLP-1RAs diferem por não se restringirem a um único alvo neurotransmissor, promovendo modulação neuroendócrina e metabólica integrada.

Essa abordagem também abre espaço para o uso preventivo ou de redução de consumo em indivíduos que não buscam tratamento para AUD, podendo ser aplicada como estratégia de promoção de qualidade de vida (PETRIE & MAYO, 2025). Estudos sugerem que o GLP-1RAs apresenta eficácia mais duradoura em comparação às medicações tradicionais, embora os mecanismos precisos que sustentam a redução do consumo de álcool ainda estejam em investigação (LIRA *et al.*, 2025; PETRIE & MAYO, 2025).

Em resumo, os agonistas do receptor de GLP-1 representam uma inovação no manejo do AUD, ao combinarem efeitos metabólicos e neuropsiquiátricos em uma única intervenção. Essa abordagem desafia a prática tradicional centrada na abstinência, propondo uma visão mais integrada do tratamento do vício e alinhando-se a estratégias contemporâneas de redução de danos. Embora sejam necessários ensaios clínicos de maior duração para confirmar segurança e eficácia, os dados atuais indicam

que medicamentos como a semaglutida podem transformar a compreensão e a prática do tratamento de AUD, promovendo mudança de paradigma e melhores resultados (LIRA *et al.*, 2025; PETRIE & MAYO, 2025).

Perspectivas Futuras e Pesquisas em Andamento

Nos últimos anos, o uso de agonistas do receptor de GLP-1, como a semaglutida (Ozempic®), tem sido investigado como possível estratégia para reduzir o consumo de álcool. Estudos preliminares, como o ensaio clínico conduzido por Hendershot *et al.* (2024), demonstraram redução significativa no desejo e na ingestão alcoólica em pacientes com transtorno por uso de álcool tratados com semaglutida. Ensaios clínicos em andamento, buscam confirmar esses achados e definir a dose e duração ideais do tratamento (*ClinicalTrials.gov* – NCT0552-0775, NCT06015893, NCT058956-43). Revisões recentes também apontam que o efeito da semaglutida sobre o sistema de recompensa cerebral pode repensar uma nova abordagem terapêutica para o alcoolismo, embora sejam necessários estudos mais amplos e de longo prazo para consolidar sua eficácia e segurança.

Além do potencial uso da semaglutida no controle do consumo de álcool, estudos recentes investigam os efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1 em outros transtornos de adição, como dependência de nicotina, opioides, cocaína e compulsão alimentar. Pesquisas pré-clínicas sugerem que esses fármacos reduzem a ativação dos circuitos de recompensa dopaminérgicos, diminuindo o impulso por substâncias e comportamentos aditivos. Ensaios com roedores e humanos indicam que a semaglutida e outros análogos do GLP-1 podem atenuar o desejo por nicotina e reduzir episódios de alimentação compulsiva, embora a evidência clínica ainda seja limitada. Esses achados reforçam o interesse crescente em explorar o papel dos

agonistas de GLP-1 como moduladores gerais do comportamento aditivo, com potencial aplicação em múltiplas formas de dependência.

O avanço no desenvolvimento de agonistas duplos, como os que atuam simultaneamente nos receptores de GLP-1 e GIP (ex.: tirzepatida) ou nos receptores de GLP-1 e GCGR, tem despertado interesse quanto aos seus efeitos sobre o comportamento aditivo. Estudos experimentais indicam que esses compostos podem exercer ação mais ampla sobre os circuitos de recompensa cerebral, potencializando a redução do desejo por substâncias e alimentos altamente palatáveis. Pesquisas recentes sugerem que a tirzepatida, por exemplo, pode diminuir o consumo de álcool e alimentos em modelos animais, embora evidências clínicas em humanos ainda sejam incipientes (JERLHAG & LARSSON, 2024; ZHANG *et al.*, 2024).

Nos últimos anos, a utilização de técnicas avançadas de neuroimagem funcional, como ressonância magnética funcional (fMRI) e tomografia por emissão de pósitrons (PET), tem permitido compreender de forma detalhada os efeitos centrais da semaglutida sobre o cérebro. Esses métodos vêm sendo aplicados em estudos que buscam mapear alterações na atividade e na conectividade de regiões relacionadas ao sistema de recompensa, incluindo estriado ventral, córtex pré-frontal e amígdala — áreas envolvidas na motivação, impulsividade e controle do comportamento aditivo. Evidências preliminares indicam que o uso de agonistas de GLP-1 pode reduzir a resposta neural a estímulos associados ao álcool e a alimentos hipercalóricos, sugerindo um efeito modulador sobre os mecanismos de reforço dopaminérgico.

Um estudo conduzido por Hendershot *et al.* (2025) demonstrou que indivíduos tratados com semaglutida apresentaram menor ativação do estriado diante de imagens de bebidas alcoóli-

cas, em comparação com o grupo controle, reforçando a hipótese de uma ação central na regulação do desejo e do consumo. Além disso, investigações em modelos animais utilizando PET têm mostrado alterações na liberação de dopamina e na sinalização mesolímbica, o que pode explicar parte dos efeitos observados clinicamente (VAN ZESSEN & JERLHAG, 2024). Essas abordagens baseadas em neuroimagem são fundamentais para elucidar o mecanismo de ação cerebral da semaglutida e para identificar alvos específicos de intervenção.

Outra linha de investigação promissora refere-se à busca por biomarcadores de resposta à semaglutida em pacientes com transtornos de adição. Esses biomarcadores — que podem incluir moléculas inflamatórias circulantes e medidas de conectividade cerebral — têm o potencial de prever a eficácia terapêutica e individualizar o tratamento. Pesquisas iniciais indicam que a modulação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α , pode estar associada à melhora do controle de impulsos e à redução do *craving*, sugerindo uma ligação entre os efeitos metabólicos e neuropsiquiátricos da medicação. Além dos marcadores inflamatórios, alterações em peptídeos intestinais como GLP-1, peptídeo YY e GIP vêm sendo estudadas por seu papel na comunicação entre intestino e cérebro — o chamado “eixo intestino-cérebro” —, que parece ter relevância direta nos comportamentos de recompensa e compulsão. Por outro lado, estudos de neuroimagem multimodal associam padrões específicos de conectividade funcional a respostas terapêuticas mais favoráveis, levantando a possibilidade de uso desses parâmetros como preditores objetivos de sucesso terapêutico (JERLHAG, 2025).

No conjunto, essas pesquisas sinalizam uma tendência crescente em integrar dados clínicos, neurofuncionais e moleculares para compreen-

der de maneira abrangente os efeitos da semaglutida sobre o comportamento aditivo. A identificação de biomarcadores confiáveis poderá, futuramente, permitir uma medicina de precisão no tratamento das dependências, orientando a escolha de pacientes que mais se beneficiariam com o uso de agonistas de GLP-1 ou de novos fármacos da mesma classe (HENDERSHOT *et al.*, 2025; VAN ZESSEN & JERLHAG, 2024; JERLHAG, 2025; MOGHADAM *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

O uso de agonistas do receptor de GLP-1, como a semaglutida, inaugura uma nova era na compreensão e no tratamento dos transtornos por uso de álcool. Esses achados demonstram de forma robusta que os circuitos metabólicos e os sistemas de recompensa cerebral estão interligados, funcionando como dimensões de um mesmo eixo neurobiológico. Pela primeira vez, uma classe de fármacos desenvolvida para controle glicêmico e obesidade revela potencial para modular também o comportamento aditivo, integrando metabolismo e neurociência do vício (FAROKHNIA *et al.*, 2025).

Essa integração rompe paradigmas tradicionais e impulsiona uma mudança de perspectiva: o alcoolismo deixa de ser visto apenas sob uma ótica moral ou comportamental e passa a

ser compreendido como transtorno neurobiológico multifatorial. Nesse contexto, os agonistas do receptor de GLP-1 emergem como agentes transdiagnósticos, capazes de modular múltiplos sistemas metabólico, emocional e aditivo, oferecendo uma perspectiva terapêutica integrada (DUGGAN *et al.*, 2025).

Estudos experimentais e clínicos indicam reduções significativas no consumo e no craving, acompanhadas de alterações neuroquímicas em regiões centrais da recompensa e da saciedade (CHUONG *et al.*, 2023; HENDERSHOT *et al.*, 2025). Essas descobertas sugerem a possibilidade de uma medicina mais unificada, na qual corpo e mente são tratados como partes de um mesmo sistema regulatório.

Assim, o avanço das pesquisas com agonistas de GLP-1 representa mais do que uma nova alternativa farmacológica: simboliza uma mudança de paradigma no manejo dos transtornos aditivos. Ao integrar metabolismo, emoção e comportamento, a semaglutida e seus análogos nos convidam a repensar o conceito de vício sob uma ótica biológica e compassiva. A consolidação dessa evidência, por meio de ensaios clínicos robustos e de longa duração, poderá redefinir as fronteiras entre tratamento metabólico e psiquiátrico, marcando um passo decisivo rumo a uma medicina verdadeiramente integrativa e centrada no paciente (FAROKHNIA *et al.*, 2025; VENDRUSCOLO & LEGGIO, 2024).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL QASSAB, M. *et al.* The Expanding Role of GLP-1 Receptor Agonists: Advancing Clinical Outcomes in Metabolic and Mental Health. *Current Issues in Molecular Biology*, v. 47, n. 4, p. 285, 2025. DOI: 10.3390/cimb47040285.
- CHUONG, V. *et al.* The glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide reduces alcohol drinking and modulates central GABA neurotransmission. *JCI Insight*, v. 8, n. 12, e170671, 2023. DOI: 10.1172/jci.insight.170671.
- FAROKHNIA, M. *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor agonists, but not dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, reduce alcohol intake. *Journal of Clinical Investigation*, v. 135, n. 9, e188314, 2025. DOI: 10.1172/JCI188314.
- GRAHAM, D. L. *et al.* A novel mouse model of glucagon-like peptide-1 receptor expression: A look at the brain. *The Journal of Comparative Neurology*, v. 528, n. 14, p. 2445–2470, 2020. DOI: 10.1002/cne.24905.
- HENDERSHOT, C. S. *et al.* Once-Weekly Semaglutide in Adults with Alcohol Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, v. 82, n. 4, p. 395–405, 2025. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2024.4789.
- JERLHAG, E. GLP-1 receptor agonists as potential treatments for substance use disorders. *Frontiers in Neuroscience*, 2025. DOI: 10.1111/bcpt.70004.
- KANOSKI, S. E.; HAYES, M. R.; SKIBICKA, K. P. GLP-1 and weight loss: unraveling the diverse neural circuitry. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, v. 310, n. 10, R885–R895, 2016. DOI: 10.1152/ajpregu.00520.2015.
- LIRA, M. C.; BARRETT, E.; COFFEE, M. J. Agonistas do Receptor GLP-1: Sinais Incentivadores para o Tratamento do Transtorno por Uso de Alcool. *Journal of General Internal Medicine*, v. 40, n. 12, p. 2997–2999, 2025. DOI: 10.1007/s11606-025-09498-3.
- MARQUEZ-MENESES, J. D. *et al.* GLP-1 Analogues in the Neurobiology of Addiction: Translational Insights and Therapeutic Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, n. 11, 5338, 2025. DOI: 10.3390/ijms26115338.
- NETSYK, O. *et al.* GLP-1 selectively enhances tonic GABAA receptor-mediated currents in mouse dentate gyrus granule cells. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, v. 19, p. 1638550, 2025. DOI: 10.3389/fncel.2025.1638550.
- PETRIE, G. N.; MAYO, L. M. Agonistas do receptor GLP-1 para o tratamento do transtorno por uso de álcool. *Journal of Clinical Investigation*, v. 135, n. 9, p. e192414, 2025. DOI: 10.1172/JCI192414.
- QUDDOS, F. *et al.* Semaglutide and Tirzepatide reduce alcohol consumption in individuals with obesity. *Scientific Reports*, v. 13, n. 1, 20998, 2023. DOI: 10.1038/s41598-023-48267-2.
- VAN ZESSEN, R.; JERLHAG, E. Brain mechanisms underlying GLP-1 receptor agonist effects on reward and addiction: insights from neuroimaging studies. *Neuropsychopharmacology*, 2024. DOI: 10.3389/fphar.2022.819470.
- WITZEL, K. *et al.* Association of GLP-1 Receptor Agonists with Risk of Alcohol Use Disorder and Related Events. *Nature Communications*, v. 14, n. 1, 4300, 2023. DOI: 10.14309/ajg.0000000000003585.
- ZHANG, Y. *et al.* Tirzepatide reduces alcohol and food reward behaviors in rodents. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2024. DOI: 10.1111/dom.16453.