

EFICÁCIA E SEGURANÇA DO USO OFF-LABEL DE AGONISTAS DE GLP-1 EM ADULTOS COM OBESIDADE OU SOBREPESO SEM DIABETES

Fernanda Kelly de Sousa Leal¹, Guilherme de Vasconcelos Kanegae¹, Ana Beatriz Barbosa Portela¹, Tuane Carolina de Souza Ferreira¹, Gildecley da Silva Almeida¹, Gabriel Ferreira Alves¹, Lucas Henrique de Amorim Lima¹, Luciana Marinho e Silva Silvestre¹, Livia Salvador da Silva², Kecyani Lima dos Reis², Priscila Caroline Lopes³.



<https://doi.org/10.36557/2674-9432.2026v5n6p88-110>

Artigo recebido em 4 de Junho e publicado em 4 de Agosto de 2026

REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO

Esta revisão sistemática teve como objetivo primordial avaliar a eficácia e a segurança do uso *off-label* de agonistas de GLP-1 (como Semaglutida e Tirzepatida) em adultos com obesidade ou sobrepeso que não possuem diagnóstico de *diabetes mellitus*. A metodologia incluiu a análise de oito estudos publicados entre 2017 e 2025, abrangendo ensaios clínicos randomizados (ex: programas SELECT e SURMOUNT) e estudos de mundo real. Os resultados indicam que esses agentes promovem redução de peso expressiva e sustentada, com a Tirzepatida alcançando perdas médias de até 25,3% em 88 semanas, e a Semaglutida mantendo -10,2% após 208 semanas. Além da perda ponderal, o tratamento demonstrou benefícios cardiometabólicos secundários cruciais, como a redução de 73% no risco de progressão para diabetes bioquímica e a melhoria de biomarcadores como pressão arterial e perfil lipídico. O perfil de segurança é considerado favorável para uso crônico, sendo os eventos adversos mais comuns de natureza gastrointestinal (náuseas, diarreia, vômitos), tipicamente leves, transitórios e manejáveis. A interrupção da terapia resulta em substancial reganho de peso, confirmando a necessidade de manejo crônico e contínuo da obesidade. Conclui-se que os agonistas de GLP-1 e co-agonistas são alternativas terapêuticas eficazes e seguras para essa população.

Palavras-chave: Agonistas de GLP-1, Uso Off-Label, Obesidade, Sobrepeso.

ABSTRACT

This systematic review focused on evaluating the efficacy and safety of the off-label use of GLP-1 receptor agonists (such as Semaglutide and Tirzepatide) in adults with obesity or overweight who do not have a diagnosis of *diabetes mellitus*. The methodology included the analysis of eight studies published between 2017 and 2025, encompassing randomized clinical trials (e.g., the SELECT and SURMOUNT programs) and real-world studies. The results consistently indicate that these agents promote expressive and sustained weight reduction. Tirzepatide achieved average total losses of up to 25.3% over 88 weeks, while Semaglutide maintained a reduction of -10.2% after 208 weeks (nearly 4 years). Beyond weight loss, the treatment demonstrated crucial secondary cardiometabolic benefits, such as a 73% reduction in the risk of progression to biochemical diabetes over 156 weeks and the improvement of biomarkers like blood pressure (e.g., SBP reduced by -6.3 mmHg) and the lipid profile (e.g., triglycerides reduced by -38.4 mg/dL). The safety profile is deemed favorable for chronic use, with the most common adverse events being gastrointestinal in nature (nausea, diarrhea, vomiting), typically mild, transient, and manageable. The discontinuation of therapy results in substantial weight regain (approximately 14% of lost weight recovered upon cessation), reinforcing the need for chronic and continuous management of obesity. It is concluded that GLP-1 agonists and co-agonists are effective and safe therapeutic alternatives for this population

Keywords: GLP-1 Agonists, Off-Label Use, Obesity, Overweight.

Instituição afiliada – Universidade do Estado do Pará, Faculdade de Ciências Médicas do Pará, Universidade Federal do Maranhão.

Autor correspondente: *Fernanda Kelly de Sousa Leal* – *fernandakellydesousa@gmail.com*

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica caracterizada pelo excesso de tecido adiposo que prejudica a saúde e afeta cerca de 650 milhões de adultos em todo o mundo. É clinicamente definida por um Índice de Massa Corporal (IMC) ≥ 30 kg/m². Esta condição aumenta o risco de múltiplas complicações metabólicas, incluindo diabetes tipo 2 (DT2) e doenças cardiovasculares. A prevalência global de sobrepeso (IMC 24–27,9 kg/m²) e obesidade tem aumentado drasticamente (Kong *et al.*, 2025; Melson *et al.*, 2024).

Os agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1 RAs) surgiram como uma classe terapêutica importante para o manejo da DT2 e da obesidade. Esses agentes imitam os efeitos do GLP-1 endógeno e promovem a perda de peso primariamente por meio da supressão do apetite, aumento da saciedade e retardo do esvaziamento gástrico, resultando em menor consumo calórico. Atualmente, agentes como Semaglutida e Tirzepatida estão aprovados para o tratamento crônico do peso (Moiz *et al.*, 2025; Kong *et al.*, 2025; Melson *et al.*, 2024; Wu; Cengiz; Lawley, 2025).

As diretrizes clínicas nos Estados Unidos endossam o uso de GLP-1 RAs como tratamentos adjuvantes à dieta de redução calórica e atividade física em adultos com IMC ≥ 30 kg/m² ou IMC ≥ 27 kg/m² na presença de pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso (Moiz *et al.*, 2025). No entanto, devido à sua eficácia evidente, muitos GLP-1 RAs estão sendo cada vez mais prescritos de forma não autorizada (off-label), sendo utilizados por pacientes com IMC < 27 kg/m², muitas vezes por razões cosméticas (Han *et al.*, 2023; Oyama *et al.*, 2025). Este aumento na demanda, impulsionado por imagens corporais atraentes divulgadas nas mídias sociais, tem levantado preocupações globais sobre o uso indevido e o abuso dos GLP-1 RAs. Embora a proporção de prescrições off-label em relação ao total possa ter diminuído em algumas regiões, o número absoluto de prescrições off-label aumentou, sendo a Semaglutida e a Tirzepatida utilizadas, especialmente em mulheres mais jovens (Siudak *et al.*, 2025; Oyama *et al.*, 2025).

A eficácia e a segurança do uso off-label de GLP-1 RAs para perda de peso em indivíduos com sobrepeso ou obesidade sem diabetes permanecem desconhecidas devido à escassez de dados clínicos específicos para essa população (Moiz *et al.*, 2025; Kong *et al.*, 2025; Oyama *et al.*, 2025). Embora em indivíduos sem diabetes os GLP-1 RAs aprovados demonstrem uma eficácia de 6,1–17,4% de perda de peso (Kong *et al.*,

2025), o monitoramento constante do uso e dos efeitos colaterais na prática clínica em ambientes não regulamentados é crucial (Siudak *et al.*, 2025). Foram documentados alertas recentes sobre possíveis novas complicações e efeitos colaterais durante a terapia com GLP-1 RA.

Os eventos adversos mais comuns são de natureza gastrointestinal, como náuseas, diarreia e vômitos, mas o uso para gerenciamento de peso tem sido associado a um risco aumentado de distúrbios gastrointestinais graves, como pancreatite, obstrução intestinal e gastroparesia. A falta de supervisão no contexto do uso off-label pode estar relacionada a altas taxas de eventos adversos (Siudak *et al.*, 2025; Melson *et al.*, 2024; Oyama *et al.*, 2025).

Dada a crescente popularidade e o uso não regulamentado desses medicamentos em indivíduos com sobrepeso ou obesidade sem DT2 (Moiz *et al.*, 2025), e a lacuna de evidências clínicas sobre sua eficácia e perfil de segurança a longo prazo nessa população (Oyama *et al.*, 2025), o propósito desta revisão é avaliar sistematicamente os dados disponíveis sobre a eficácia e segurança do uso off-label de agonistas de GLP-1 em adultos com obesidade ou sobrepeso que não possuem diagnóstico de diabetes mellitus.

2 METODOLOGIA

Esta revisão sistemática baseou-se em dados qualitativos e quantitativos publicados em artigos entre os anos de 2015 e 2025, seguindo as recomendações e os critérios descritos nos itens do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (Prisma) e Cochrane Handbook (Higgins *et al.*, 2024). O protocolo foi registrado no International Prospective Register of Systematic Review (PROSPERO, número CRD420251166860).

ESTRATÉGIAS DE BUSCA NA LITERATURA

Foram selecionadas bases de dados amplamente utilizadas na área da saúde: Cochrane Library, SciELO, PubMed via Medline, Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Embase e Web of Science. A coleta de dados eletrônica ocorreu durante o período de julho a agosto de 2025. A estratégia de busca envolveu o cruzamento de

palavras-chave selecionadas com base no Medical Subject Headings (Mesh) e nos Descritores de Ciências da Saúde (Decs).

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DE ESTUDOS

Os critérios de elegibilidade foram estabelecidos a partir do modelo PICO (Participantes- População [P] = adultos sem diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2; Intervenção [I] = uso off-label de agonistas do receptor de GLP-1, como semaglutida e tirzepatida; Comparação [C] = nenhuma intervenção ou outras terapias para controle de peso/apetite. e Resultados esperados [O] = eficácia na perda de peso, melhora de parâmetros metabólicos, segurança no tratamento, efeitos adversos.) que gerou a questão: “Qual é a eficácia e a segurança do uso off-label de agonistas de GLP-1 em adultos sem diabetes para redução de peso e controle metabólico?”.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: artigos originais - foram incluídos ensaios clínicos randomizados e não randomizados, além de estudos observacionais que apresentaram seus conteúdos de forma completa -, publicados entre os anos de 2015 e 2025, cuja população seja composta por adultos sem diagnóstico de diabetes mellitus. Por outro lado, foram excluídos: (i) estudos anteriores a 2015; (ii) estudos secundários, como revisões narrativas ou integrativas; (iii) estudos que incluem apenas participantes com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 ou 2; (iv) estudos focados em outras doenças que não sejam obesidade ou sobrepeso.

EXTRAÇÃO DE DADOS

O material obtido na busca de dados foi exportado para a plataforma Rayyan®, e os resultados foram resumidos em um diagrama de fluxo PRISMA (Figura 1 – Fluxograma PRISMA). Dois pesquisadores independentes (FKSL e GVK) selecionaram títulos e resumos, e avaliaram os textos completos quanto aos critérios de elegibilidade, selecionando possíveis artigos a serem incluídos na compilação final. Nos casos em que houve divergências, um terceiro pesquisador (ABBP) resolveu as discrepâncias. Em sequência à triagem inicial, os artigos selecionados por dois dos três revisores foram avaliados com relação aos critérios de inclusão e exclusão.

Para a extração dos dados, três pesquisadores independentes (ABBP, FKSL e

GVK) usaram uma planilha preestabelecida no programa Microsoft Excel® para coletar informações sobre características dos estudos: dados do estudo (autor e ano de publicação) e informações metodológicas (objetivo do estudo, desenho, tamanho da amostra, fármaco e desfecho geral).

AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS

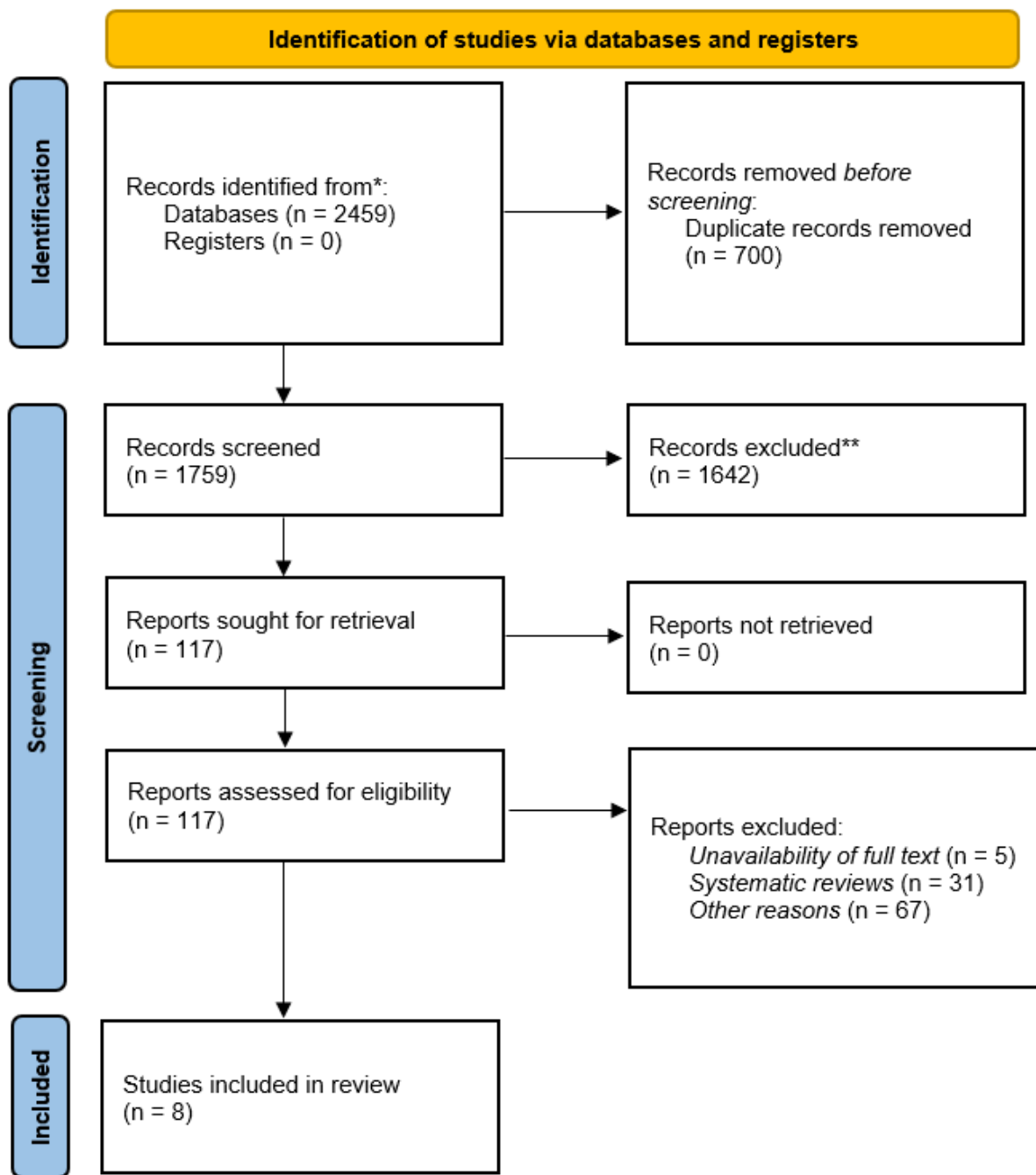
Todos os estudos incluídos foram avaliados quanto à qualidade da evidência. Para os ensaios clínicos randomizados, foi utilizada a ferramenta RoB 2 (Sterne et al., 2019); para os ensaios clínicos randomizados; para a avaliação de estudos retrospectivos, aplicou-se a escala de Newcastle-Ottawa (Bitencourt et al., 2021). Cada instrumento contemplou critérios próprios, como seleção, risco de viés e validade dos desfechos. Os resultados dessas avaliações foram organizados em tabelas, de modo a facilitar a análise comparativa e a interpretação crítica.

3 RESULTADOS e DISCUSSÃO

ETAPAS DA SELEÇÃO DOS ARTIGOS

A busca sistemática nas bases de dados e a aplicação de filtros referentes ao período de publicação resultou na seleção de 2459 artigos para leitura de títulos e resumos. Na sequência, procedeu-se à remoção das duplicatas, o que reduziu o total para 1759 estudos elegíveis para a etapa de triagem. Na análise por título, 1642 artigos foram excluídos por não apresentarem relação direta com a temática, restando 117 trabalhos para avaliação em texto completo. A leitura dos resumos e textos integrais, incluindo aqueles obtidos por busca manual, resultou na exclusão de 107 artigos, sendo 5 por indisponibilidade do texto completo, 60 por não abordarem o tema de interesse, 5 por envolverem estudos em animais e 31 por se tratarem de revisões sistemáticas e 2 por apresentarem baixa qualidade na avaliação da qualidade metodológica. Ao final do processo, 8 estudos preencheram todos os critérios de elegibilidade e foram incluídos na síntese qualitativa.

Figura 1 - Fluxograma representativo da busca dos artigos.



Fonte: Elaborado pelos autores (2025).

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

No Quadro 1 estão sintetizados os oito estudos incluídos na síntese qualitativa, publicados entre 2017 e 2025, contemplando diferentes desenhos metodológicos, como ensaios clínicos randomizados, ensaios de fase cruzada e estudos de mundo real (real-world).

Os estudos de intervenção direta foram predominantes. Entre eles, destaca-se o ensaio clínico randomizado de retirada (randomized withdrawal clinical trial) SURMOUNT-4, que investigou a manutenção da perda de peso com tirzepatida. Além disso, os ensaios mecanicistas de fase cruzada conduzidos por Blundell *et al.* (2017) e Hjerpsted *et al.* (2018) incluíram amostras pequenas ($n = 30$), com foco na avaliação do consumo energético e do metabolismo.

Em contraste, os estudos observacionais retrospectivos e descritivos em contexto de mundo real envolveram amostras maiores e bases de dados extensas. O estudo SCOPE 12 months (Ruseva *et al.*, 2025) contou com $n = 4.424$ pacientes nos Estados Unidos, enquanto o estudo de Hankosky *et al.* (2025) incluiu $n = 4.177$ indivíduos na coorte geral, sendo $n = 200$ utilizados para análise de eficácia. No extremo oposto, quanto ao tamanho amostral, encontram-se os ensaios do programa SELECT (Ryan *et al.*, 2024; Kahn *et al.*, 2024), que avaliaram $n = 17.604$ participantes com sobrepeso ou obesidade, sem diagnóstico de diabetes tipo 2.

Todos os estudos analisaram populações adultas com obesidade ou sobrepeso, sem evidência de diabetes tipo 2 (T2D). Os fármacos investigados foram agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1 RAs) — semaglutida (2,4 mg ou 1,0 mg) — e o agonista duplo GIP/GLP-1, tirzepatida (10 mg e 15 mg).

Os objetivos principais dos estudos incluídos podem ser agrupados em três eixos temáticos: (1) eficácia e manutenção do peso, voltada à avaliação da redução do peso corporal e da manutenção da perda ponderal em longo prazo, como observado no estudo SURMOUNT-CN, que investigou a eficácia e segurança da tirzepatida em adultos chineses; (2) mecanismos de ação, com foco na investigação dos efeitos da semaglutida sobre o apetite, a ingestão energética, o controle alimentar e seu impacto sobre o

metabolismo glicêmico e lipídico pós-prandial, além do esvaziamento gástrico; e (3) resultados cardiometabólicos e glicêmicos, que buscaram avaliar a melhoria de biomarcadores cardiometabólicos e a possível atenuação da progressão da glicemia em indivíduos com doença cardiovascular (DCV) preexistente, conforme evidenciado no SELECT Trial.

Quadro 1 - Síntese dos estudos incluídos nos resultados.

Título do estudo	Autores/Ano	Tipo de estudo	Amostra	Objetivo do estudo	Desfecho geral/conclusão
Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial.	Aronne <i>et al.</i> , 2023.	Ensaio clínico randomizado	n = 670	Avaliar o efeito da continuação do tratamento com tirzepatida na manutenção da redução de peso inicial.	A retirada da tirzepatida levou a um reganho substancial de peso. O tratamento continuado manteve e aumentou a redução de peso inicial.
Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity	Blundell <i>et al.</i> , 2017.	Ensaio clínico randomizado	n = 30	Investigar o mecanismo de ação para perda de peso corporal com semaglutida.	Após 12 semanas, a semaglutida reduziu significativamente a ingestão energética em comparação ao placebo, resultando em perda de peso corporal, principalmente por redução de gordura. O efeito está relacionado à diminuição do apetite, sem aumento do gasto energético.

Tirzepatide for Weight Reduction in Chinese Adults With Obesity: The SURMOUNT-CN Randomized Clinical Trial.	Zhao <i>et al.</i> , 2024.	Ensaio clínico randomizado	n = 210	Avaliar a eficácia e segurança do tratamento com tirzepatida para redução de peso em adultos chineses com obesidade ou sobrepeso (excluindo diabetes).	O tratamento resultou em redução de peso estatisticamente e clinicamente significativa com um perfil de segurança aceitável em adultos chineses.
Long-term weight loss effects of semaglutide in obesity without diabetes in the SELECT trial.	Ryan <i>et al.</i> , 2024.	Ensaio clínico randomizado	n = 17604	Examinar os efeitos da semaglutida no peso e resultados antropométricos (circunferência da cintura, relação cintura-altura), segurança e tolerabilidade por IMC basal.	A semaglutida produziu perda de peso clinicamente significativa e melhorias em medidas antropométricas. A perda de peso foi sustentada por mais de 4 anos durante o ensaio.
Effect of Semaglutide on Regression and Progression of Glycemia in People With Overweight or Obesity but Without Diabetes in the SELECT Trial.	Kahn <i>et al.</i> , 2024.	Ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego, randomizado (SELECT Trial)	n = 17.604	Determinar se a semaglutida retarda a progressão da glicemia em pessoas com doença cardiovascular e sobrepeso ou obesidade, mas sem diabetes.	O tratamento de longo prazo com semaglutida aumenta a regressão para normoglicemia e reduz a progressão para diabetes bioquímica. Este efeito foi parcialmente mediado pela perda de peso (27,1% para regressão e 34,5% para prevenção de progressão).

Semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays first-hour gastric emptying in subjects with obesity.	Hjerpsted <i>et al.</i> , 2018	Ensaio de fase cruzada	n = 30	Investigar os efeitos da semaglutida nas respostas de glicose e lipídios em jejum e pós-prandiais, e no esvaziamento gástrico. O estudo reporta dados de um ensaio maior, do qual dados sobre perda de peso e apetite foram reportados separadamente.	A semaglutida melhorou o metabolismo da glicose e dos lipídios em jejum e pós-prandial. O esvaziamento gástrico geral (AUC0-5h) foi similar ao placebo, mas o atraso observado na primeira hora pode ter contribuído para uma entrada mais lenta de glicose na circulação.
Semaglutide 2.4 mg long-term clinical outcomes in patients with obesity or overweight: a real-world retrospective cohort study in the United States (SCOPE 12 months).	Ruseva <i>et al.</i> , 2025.	Estudo de coorte retrospectivo, não intervencional	n = 4424	Avaliar a eficácia da semaglutida 2.4 mg na redução de peso e melhoria de biomarcadores cardiometabólicos em 52 e 68 semanas no mundo real nos EUA.	A eficácia no mundo real foi demonstrada por reduções de peso e IMC e melhorias clinicamente significativas na pressão arterial, HbA1c e painel lipídico.
Real-world use and effectiveness of tirzepatide among people without evidence of type 2 diabetes in the United States.	Hankosky <i>et al.</i> , 2025.	Estudo retrospectivo, observacional, descritivo	n = 200	Compreender os padrões de tratamento e a eficácia da tirzepatida entre pessoas sem diabetes tipo 2 (T2D) nos EUA.	A evidência do mundo real demonstra multimorbidade entre os iniciadores, um escalonamento de dose mais lento do que em ensaios clínicos, e uma redução de peso clinicamente significativa (12,9% em 6 meses) entre aqueles que persistiram no tratamento.

RESULTADOS DA SÍNTESE

Nos estudos do programa SURMOUNT, a tirzepatida demonstrou eficácia robusta na redução e manutenção do peso corporal. No ensaio clínico SURMOUNT-CN, realizado em adultos chineses com sobrepeso ou obesidade, observou-se redução média do peso de -13,6% (10 mg) e -17,5% (15 mg) após 52 semanas, comparado a -2,3% com placebo, com diferenças estatisticamente significativas. A maioria dos participantes (85,8% a 87,7%) atingiu $\geq 5\%$ de perda de peso, enquanto 46,4% (10 mg) e 61,4% (15 mg) alcançaram $\geq 15\%$.

O SURMOUNT-4, voltado à manutenção, mostrou que a interrupção do tratamento levou à recuperação de peso (+14,0% do peso perdido), enquanto a continuidade do uso resultou em perda total de 25,3% em 88 semanas, com 89,5% dos pacientes mantendo ao menos 80% da perda inicial. Em contexto de mundo real, Hankosky *et al.* (2025) reportaram redução média de 12,9% do peso corporal em 6 meses, com 69,0% dos pacientes atingindo $\geq 10\%$ de perda de peso e 73,8% mantendo o tratamento nesse período, sugerindo boa adesão e eficácia clínica.

Nos estudos mecanicistas de Blundell *et al.* (2017) e Hjerpsted *et al.* (2018), a semaglutida apresentou efeitos significativos sobre apetite, ingestão energética e metabolismo. Após 12 semanas de uso, a perda média de peso foi de -5,0 kg, principalmente de massa gorda, associada a uma redução de 24% na ingestão energética sem compensação nas refeições subsequentes. Observou-se melhor controle alimentar, menor desejo por alimentos gordurosos e redução da resposta glicêmica pós-prandial inicial devido a atraso de 27% no esvaziamento gástrico na primeira hora pós-refeição. Além disso, a semaglutida reduziu triglicerídeos (-40,7%), VLDL (-42,8%) e ApoB-48 (-49,6%) em condições pós-prandiais, demonstrando melhora no perfil lipídico.

Nos ensaios de longo prazo e em estudos de mundo real, a semaglutida 2,4 mg mostrou benefícios sustentados em perda de peso e parâmetros cardiometabólicos. O SELECT Trial (Ryan *et al.*, 2024) evidenciou redução média de -10,2% do peso corporal em 208 semanas, com 44,2% dos pacientes atingindo $\geq 10\%$ de perda de peso, em

contraste com 6,9% no grupo placebo. O estudo também demonstrou redução média de -7,7 cm na circunferência da cintura e -6,9% na relação cintura-altura, além de 12,0% dos pacientes atingirem $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ em 104 semanas.

O estudo SCOPE (Ruseva *et al.*, 2025), de caráter retrospectivo, corroborou esses resultados em ambiente clínico, relatando redução média de peso de -14,5% em 52 semanas e -14,8% em 68 semanas, associada a melhorias em pressão arterial sistólica (-6,3 mmHg), diastólica (-3,1 mmHg), HbA1c (-0,4%) e triglicerídeos (-38,4 mg/dL).

Em relação ao controle glicêmico e à prevenção do diabetes, o SELECT Trial (Kahn *et al.*, 2024) demonstrou que a semaglutida 2,4 mg reduziu o risco de progressão para diabetes em 73% ao longo de 156 semanas, com $NNT = 18,5$. Observou-se ainda regressão para normoglicemia em 69,5% dos pacientes tratados, frente a 35,8% no placebo, sendo a perda de peso responsável por 34,5% desse efeito, embora benefícios glicêmicos também tenham sido verificados em indivíduos sem perda ponderal expressiva.

O perfil de segurança e tolerabilidade dos agonistas de GLP-1 foi consistente entre os estudos. Os eventos adversos gastrointestinais (náuseas, diarreia e vômitos) foram os mais comuns, de intensidade leve a moderada e transitórios. No SELECT, a semaglutida apresentou menor taxa de eventos adversos graves em comparação ao placebo, principalmente devido à redução de eventos cardiovasculares e infecciosos, embora tenha havido maior taxa de descontinuação (16,6% vs. 8,2%). A tirzepatida exibiu baixa taxa de descontinuação (<5%) nos ensaios clínicos, sem relatos de morte, pancreatite ou eventos cardiovasculares maiores (MACE) adjudicados.

EFICÁCIA PRIMÁRIA E RELEVÂNCIA CLÍNICA DA PERDA DE PESO

A avaliação da eficácia primária dos medicamentos antiobesidade, especialmente quanto à magnitude e relevância clínica da perda de peso, é fundamental para compreender seu papel no controle dessa condição complexa e na redução de seus desfechos associados.

Nesse contexto, segundo Hankosky *et al.*, é recomendado o uso dos medicamentos de manejo da obesidade (OMMs) como complemento às mudanças comportamentais e nutricionais, com o objetivo de potencializar a perda de peso e

atenuar complicações metabólicas relacionadas. De acordo com a literatura, uma redução de $\geq 5\%$ do peso corporal é considerada o limiar mínimo de eficácia terapêutica. Contudo, reduções mais expressivas, de $\geq 10\%$ ou $\geq 15\%$, estão associadas a benefícios adicionais relevantes, como melhora do controle glicêmico, redução da pressão arterial e melhora de marcadores inflamatórios (Hankosky *et al.*, 2025; Ryan *et al.*, 2024).

Desse modo, os agonistas de receptores do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e os agonistas duplos GLP-1/GIP, como a Semaglutida e a Tirzepatida, respectivamente, têm se destacado por promover reduções de peso consistentes e clinicamente significativas em diferentes populações. Ensaios clínicos demonstraram que a Tirzepatida, em doses máximas toleradas de 10 mg e 15 mg, pode gerar uma perda média de 25,3% do peso corporal após 88 semanas de tratamento, em comparação com 9,9% observados no grupo placebo (Aronne *et al.*, 2023).

Estudos retrospectivos nos Estados Unidos indicam que indivíduos que mantiveram o tratamento por pelo menos seis meses obtiveram redução média de 12,9% do peso, o que corresponde a aproximadamente 14,1 kg (Hankosky *et al.*, 2025). Em adultos chineses, após 52 semanas, a Tirzepatida proporcionou reduções médias de 13,6% (10 mg) e 17,5% (15 mg), enquanto o grupo placebo obteve apenas 2,3%, resultando em uma diferença de tratamento de 15,1% para a dose mais alta (Zhao *et al.*, 2024).

A Semaglutida também apresenta resultados expressivos. Em estudos retrospectivos com dose de 2,4 mg, observou-se uma redução média de 15,5 kg (14,5%) do peso inicial em 52 semanas, aumentando para 15,9 kg em 68 semanas (Ruseva *et al.*, 2025). O índice de massa corporal (IMC) apresentou queda média de 4,8 kg/m² no mesmo período. Ensaios clínicos de longo prazo mostraram ainda que o uso semanal de Semaglutida manteve uma redução média de 10,2% do peso após 208 semanas, chegando a 11,7% na análise de pacientes em tratamento contínuo (Ryan *et al.*, 2024).

Quanto à proporção de pacientes que atingem metas clinicamente significativas, os resultados são igualmente notáveis. No estudo de manutenção da Tirzepatida sem, 97,3% dos participantes alcançaram $\geq 5\%$ de perda de peso, 92,1% atingiram $\geq 10\%$, 84,1% $\geq 15\%$, 69,5% $\geq 20\%$, e 54,5% $\geq 25\%$, superando amplamente o grupo placebo (Aronne *et al.*, 2023). Em contextos de prática clínica, observou-se que 88,5% dos indivíduos persistentes alcançaram $\geq 5\%$ de perda em seis meses, e 69,0% atingiram

≥10% (Hankosky *et al.*, 2025). Entre adultos chineses, 87,7% (10 mg) e 85,8% (15 mg) atingiram ≥5% de perda em 52 semanas, comparados a 29,3% no grupo placebo (Zhao *et al.*, 2024).

Resultados semelhantes foram observados com a Semaglutida, em um estudo retrospectivo, 87,9% dos pacientes atingiram ≥5% de perda de peso, 72,2% ≥10%, 48,8% ≥15% e 29,0% ≥20% após 52 semanas (Ruseva *et al.*, 2025). Ensaios clínicos de longa duração confirmam essa durabilidade, mostrando que após 104 semanas, 67,8% dos participantes alcançaram ≥5% e 44,2% ≥10% de perda de peso (Ryan *et al.*, 2024).

De modo geral, os achados reforçam que a Tirzepatida e Semaglutida promovem reduções de peso expressivas, sustentadas e clinicamente relevantes, permitindo que uma ampla proporção de pacientes atinja — e frequentemente supere — os limiares de eficácia terapêutica de ≥15% e ≥20% de perda ponderal (Aronne *et al.*, 2023). Esses resultados sustentam o papel promissor dos agonistas de GLP-1 e GLP-1/GIP na redefinição do tratamento farmacológico da obesidade, ampliando o potencial de controle metabólico e de melhora global da saúde.

DURABILIDADE DA PERDA DE PESO E NECESSIDADE DE TERAPIA CRÔNICA

A manutenção da perda de peso ao longo do tempo representa um dos maiores desafios no tratamento da obesidade. Assim, compreender a durabilidade dos resultados terapêuticos e reconhecer a necessidade de manutenção farmacológica prolongada são aspectos centrais para o manejo eficaz dessa condição.

A continuidade do tratamento tem se mostrado determinante para a preservação dos benefícios alcançados. Em um ensaio clínico randomizado, o uso contínuo com a dose máxima tolerada da Tirzepatida demonstrou ser eficaz para manter e, em alguns casos, aumentar a perda de peso alcançada durante o período inicial de 36 semanas. A redução média total de peso da semana 0 à semana 88 foi de 25,3% para os participantes que continuaram com a Tirzepatida, em comparação com 9,9% para aqueles que mudaram para placebo (Aronne *et al.*, 2023). Notavelmente, 89,5% dos participantes que continuaram recebendo Tirzepatida mantiveram pelo menos 80% da perda de peso obtida no período inicial.

De forma semelhante, os efeitos de perda de peso com Semaglutida 2,4 mg também demonstraram ser duráveis a longo prazo. Em um ensaio clínico randomizado,

que durou cerca de 4 anos (208 semanas), a trajetória de perda de peso continuou até a semana 65 e foi mantida pelo restante do período de estudo. Na semana 208, o Semaglutido foi associado a uma redução média de peso de 10,2% em comparação com 1,5% para o placebo (Ryan *et al.*, 2024).

A interrupção do tratamento farmacológico da obesidade tem demonstrado, de forma consistente, leva ao reganho substancial de peso e à reversão parcial dos benefícios metabólicos conquistados. No estudo de retirada da Tirzepatida, por exemplo, os participantes que foram randomizados para o grupo placebo recuperaram aproximadamente 14% do peso perdido entre a semana 36 e a semana 88. Embora tivessem mantido uma redução total de 9,9% desde o início do estudo, grande parte das melhorias iniciais nos fatores de risco cardiometabólico foi revertida após a interrupção da terapia (Aronne *et al.*, 2023). Esse padrão de resposta evidencia que, assim como em outras condições metabólicas crônicas, o manejo da obesidade requer intervenção terapêutica sustentada para manter o equilíbrio fisiológico alcançado durante o tratamento ativo.

A necessidade de tratamento contínuo também se confirma em estudos retrospectivos. Em análise de coorte, quase três quartos (73,8%) dos indivíduos que iniciaram Tirzepatida foram persistentes no tratamento por seis meses ou mais, o que indica boa aceitação e reconhecimento de seu benefício contínuo (Hankosky *et al.*, 2025). Entre os pacientes que descontinuaram a Tirzepatida, 20,0% migraram para outro medicamento agonista do receptor GLP-1 (GLP-1 RA) e 15,7% reiniciaram o Tirzepatida após a descontinuação (Hankosky *et al.*, 2025). Essa busca por terapias alternativas ou pela retomada do tratamento reforça a necessidade contínua de intervenção farmacológica para o manejo eficaz e sustentado da obesidade.

Esses achados convergem para um ponto central: a obesidade deve ser tratada de forma crônica, contínua e personalizada. Os agonistas de GLP-1 e GLP-1/GIP, ao demonstrarem durabilidade na perda de peso e capacidade de preservar benefícios metabólicos a longo prazo, consolidam-se como ferramentas essenciais nesse manejo. Mais do que promover uma perda ponderal inicial, esses agentes oferecem a possibilidade de sustentar resultados clínicos relevantes, desde que o tratamento seja mantido de forma prolongada e integrada a estratégias de acompanhamento médico e comportamental.

SEGURANÇA GERAL E EVENTOS ADVERSOS GASTROINTESTINAIS (EAGS)

A natureza crônica da obesidade e a necessidade de terapia farmacológica de longo prazo tornam o perfil de segurança e a tolerabilidade de medicamentos como a Semaglutida e a Tirzepatida um ponto de análise crucial. Este tema ganha relevância adicional à medida que essas medicações passam a ser utilizadas em populações sem diabetes, ampliando seu alcance clínico e exigindo monitoramento cuidadoso de possíveis efeitos adversos (Aronne *et al.*, 2023; Ryan *et al.*, 2024).

De forma geral, os agonistas de receptores de GLP-1 e seus co-agonistas apresentam um perfil de segurança bem estabelecido, com a maioria dos eventos adversos sendo leves a moderados e predominantemente de natureza gastrointestinal (Aronne *et al.*, 2023; Zhao *et al.*, 2024; Blundell *et al.*, 2017). Esses eventos adversos gastrointestinais (EAGs) (náusea, diarreia, constipação e vômitos) são os mais frequentemente relatados nos ensaios clínicos e costumam ocorrer com maior intensidade durante a fase inicial de escalonamento de dose (Aronne *et al.*, 2023; Zhao *et al.*, 2024).

Em ensaios clínicos com Tirzepatida, observou-se que cerca de 81% dos participantes relataram ao menos um evento adverso emergente nas primeiras 36 semanas de tratamento (Aronne *et al.*, 2023). Os EAGs mais comuns incluíram náusea (35,5%), diarreia (21,1%), constipação (20,7%) e vômito (16,3%). Entretanto, a incidência de novos EAGs tende a diminuir ao longo do tempo, conforme o organismo se adapta ao medicamento (Aronne *et al.*, 2023). No período subsequente (semana 36 a 88), os EAGs foram mais comuns no grupo Tirzepatida do que no grupo placebo, mas com incidências menores do que na fase de escalonamento (diarreia, 10,7% vs 4,8%; náusea, 8,1% vs 2,7%) (Aronne *et al.*, 2023). Em adultos chineses, as taxas de EAGs associadas a Tirzepatida foram semelhantes, com diarreia (40,0% para 10 mg e 40,8% para 15 mg) e náusea (30,0% e 32,4%), geralmente classificadas como leves a moderadas (Zhao *et al.*, 2024).

A Semaglutida apresenta um perfil de segurança comparável. Nos estudos clínicos, os eventos adversos foram relatados com maior frequência no grupo com o medicamento do que no placebo, mas, de modo semelhante, os EAGs foram os principais eventos relatados, com intensidade leve ou moderada, e sem registro de

eventos graves atribuídos à medicação (Blundell *et al.*, 2017).

Apesar da alta incidência de sintomas gastrointestinais, as taxas de descontinuação de tratamento em razão desses eventos são relativamente baixas, o que reforça a tolerabilidade favorável dessas terapias. Em um ensaio clínico com a Semaglutida, a descontinuação permanente por eventos adversos ocorreu em 16,6% dos pacientes tratados, comparado a 8,2% no grupo placebo (Ryan *et al.*, 2024). Observou-se ainda que a taxa de descontinuação tendia a ser maior entre indivíduos com IMC basal mais baixo, o que pode refletir diferenças na sensibilidade gastrointestinal (Ryan *et al.*, 2024).

No caso da Tirzepatida, a taxa de descontinuação devido a eventos adversos foi de 7,0% durante o período inicial de escalonamento, reduzindo para 1,8% no período duplo-cego subsequente (Aronne *et al.*, 2023). Em adultos chineses, as taxas de interrupção permaneceram baixas, menos de 5% (10 mg) e 7,0% (15 mg) (Zhao *et al.*, 2024). Esses resultados indicam que, embora os EAGs sejam comuns, sua intensidade e impacto clínico são manejáveis na maioria dos casos, especialmente com o ajuste gradual das doses e acompanhamento médico adequado.

Quanto aos eventos adversos graves (SAEs), tanto a Semaglutida quanto a Tirzepatida demonstram um perfil de segurança favorável. No estudo de longo prazo com a Semaglutida, as taxas de SAEs foram menores do que no placebo, independentemente da categoria de IMC, variando de 43,23 a 51,07 eventos por 100 pacientes-ano no grupo ativo, contra 50,48 a 60,85 no grupo controle, dependendo da classe de IMC (Ryan *et al.*, 2024). Não foram identificadas diferenças significativas em SAEs hepatobiliares ou gastrointestinais graves entre os grupos. De modo semelhante, no ensaio clínico com a Tirzepatida, a ocorrência de SAEs foi baixa e equivalente entre os grupos de tratamento e placebo (3,0% em ambos), sem relatos confirmados de pancreatite (Aronne *et al.*, 2023). Esses dados reforçam que, apesar da frequência de eventos adversos leves, o perfil de segurança geral dos agonistas de GLP-1 e GLP-1/GIP é amplamente satisfatório, sustentando sua aplicabilidade em terapias prolongadas.

Em síntese, os achados disponíveis indicam que a Semaglutida e a Tirzepatida apresentam excelente segurança global e boa tolerabilidade gastrointestinal, com efeitos adversos geralmente leves, transitórios e manejáveis. Esses resultados conferem segurança ao uso prolongado desses fármacos em adultos com obesidade ou sobrepeso,

mesmo em contextos off-label, consolidando-os como alternativas terapêuticas eficazes e seguras no manejo da obesidade crônica.

EFEITOS CARDIOMETABÓLICOS SECUNDÁRIOS (ALÉM DO PESO)

A obesidade é uma condição metabolicamente complexa, frequentemente associada a disfunções cardiovasculares e metabólicas que aumentam o risco de morbimortalidade. Assim, compreender os efeitos cardiometabólicos secundários das terapias farmacológicas, aqueles benefícios que vão além da perda de peso, é essencial para avaliar o real impacto clínico de medicamentos como a Semaglutida e a Tirzepatida, especialmente no contexto de uso off-label em indivíduos sem diabetes. Essas medicações, resulta em benefícios que se estendem significativamente para além da magnitude da redução do peso corporal, abrangendo melhorias notáveis em múltiplos fatores de risco cardiometabólico e medidas antropométricas, o que é de crucial relevância clínica (Aronne *et al.*, 2023; Hankosky *et al.*, 2025).

A eficácia dessas terapias se manifesta em melhorias substanciais nas medições antropométricas centrais, as quais são importantes preditoras de risco cardiometabólico (Ryan *et al.*, 2024). O tratamento com Tirzepatida foi associado a reduções significativas e sustentadas na circunferência da cintura (WC), marcador robusto de risco cardiometabólico (Aronne *et al.*, 2023).

Em um estudo de manutenção, a redução média total da WC desde o início do estudo (semana 0 a 88) foi de -22,4 cm para a Tirzepatida (Aronne *et al.*, 2023). Em adultos chineses, a WC diminuiu progressivamente até a semana 52, com reduções médias de -11,4 cm (10 mg) e -14,5 cm (15 mg) (Zhao *et al.*, 2024). De forma semelhante, a Semaglutida foi associado a uma redução média na circunferência da cintura de -7,7 cm e na relação cintura-altura (WHtR) de -6,9% em 208 semanas (Ryan *et al.*, 2024), sendo que 41,2% dos pacientes tratados com Semaglutida com IMC <35 kg/m² caíram abaixo do ponto de corte de WC de alto risco na semana 104 (Ryan *et al.*, 2024).

Além das melhorias antropométricas, o tratamento com Semaglutida tem impacto significativo na prevenção da progressão glicêmica em indivíduos sem diabetes. De acordo com Kahn *et al.*, o tratamento de longo prazo com Semaglutida 2,4 mg reduziu a progressão para diabetes bioquímica (HbA1c ≥6.5%) em indivíduos com

sobrepeso/obesidade e doença cardiovascular (CVD) preexistente, mas sem diabetes (Kahn *et al.*, 2024; Ryan *et al.*, 2024). A Semaglutida foi associada a uma redução de 73% no risco relativo de progressão para diabetes bioquímica na semana 156 (Kahn *et al.*, 2024.; Ryan *et al.*, 2024), com uma incidência cumulativa de diabetes de apenas 1,5% no grupo Semaglutida versus 6,9% no grupo placebo na semana 156 (Kahn *et al.*, 2024). Paralelamente, o tratamento promoveu a regressão para normoglicemia ($HbA1c < 5.7\%$), atingida por 69,5% dos participantes tratados com Semaglutida versus 35,8% com placebo na semana 156 (Kahn *et al.*, 2024). A perda de peso foi um mediador importante desses resultados, sendo responsável por mediar 24,5% da progressão para diabetes e 27,1% da regressão para normoglicemia (Kahn *et al.*, 2024).

As melhorias também se estendem aos indicadores hemodinâmicos e lipídicos. A Tirzepatida foi associada a melhorias significativas na pressão arterial sistólica (SBP) e diastólica (DBP) (Aronne *et al.*, 2023), além de contribuir para a melhora dos fatores cardiometabólicos (Zhao *et al.*, 2024). Em um estudo de mundo real retrospectivo com Semaglutida 2,4 mg, foram observadas melhorias estatisticamente significativas na pressão arterial em 52 semanas: a SBP diminuiu em média $-6,3$ mmHg e a DBP em $-3,1$ mmHg (Ruseva *et al.*, 2025).

No que diz respeito ao perfil lipídico, ambos os agentes demonstraram resultados expressivos. A Tirzepatida demonstrou melhorias significativas nos níveis de lipídios, incluindo colesterol não-HDL (Aronne *et al.*, 2023). A Semaglutida 2,4 mg, em estudos retrospectivos, levou a reduções médias de $-8,1$ mg/dL no LDL colesterol e de $-38,4$ mg/dL nos triglicerídeos em 52 semanas (Ruseva *et al.*, 2025). Além disso, a Semaglutida demonstrou melhorar o metabolismo lipídico pós-prandial, reduzindo as concentrações pós-prandiais (iAUC_{0–8h}) de triglicerídeos (redução de $-40,7\%$), VLDL ($-42,8\%$) e ApoB-48 ($-49,6\%$) (Hjerpsted *et al.*, 2018). Essa redução de triglicerídeos não-jejum é clinicamente relevante, pois está associada à diminuição do risco de infarto do miocárdio e de doenças isquêmicas do coração (Hjerpsted *et al.*, 2018).

Assim, os agonistas de GLP-1 e co-agonistas como a Tirzepatida não apenas promovem perda de peso expressiva, mas atuam de forma integrada sobre o eixo cardiometabólico, conferindo um perfil protetor abrangente. Esses achados consolidam a noção de que o tratamento farmacológico da obesidade, quando bem indicado e mantido a longo prazo, pode modificar o curso natural da doença e reduzir o risco global

de morbimortalidade cardiovascular, ampliando significativamente os horizontes terapêuticos para indivíduos com obesidade e sobrepeso sem diabetes.

4 CONCLUSÃO

O propósito central desta revisão sistemática foi avaliar a eficácia e a segurança do uso *off-label* de agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1 RAs) em adultos com obesidade ou sobrepeso que não possuem diagnóstico de *diabetes mellitus*. Diante da crescente popularidade e do uso não regulamentado desses medicamentos em indivíduos com sobrepeso ou obesidade sem diabetes tipo 2 (DT2), esta análise consolidou os dados disponíveis sobre sua aplicação nessa população.

Em síntese, os dados revisados consolidam o papel dos agonistas de GLP-1 e co-agonistas como ferramentas terapêuticas essenciais para o manejo crônico da obesidade em adultos sem diabetes. Os achados reforçam que a obesidade é uma condição crônica que requer intervenção sustentada, visto que a interrupção do tratamento leva a um reganho substancial de peso e à reversão parcial dos benefícios metabólicos. Portanto, o uso desses fármacos, mesmo no contexto *off-label* em indivíduos com sobrepeso ou obesidade, é suportado por uma robusta evidência de eficácia na perda de peso e de benefícios cardiometabólicos secundários, desde que o tratamento seja realizado de forma contínua e sob rigorosa supervisão médica.

5 REFERÊNCIAS

1. BITENCOURT, F. V.; OLIVEIRA, L. B.; MASSIGNAN, C.; STEFANI, C. M.; CANTO, G. L. Análise da qualidade metodológica de estudos observacionais (coorte e caso-controle) com a ferramenta Newcastle-Ottawa Scale (NOS). In: CANTO, G. L.; STEFANI, C. M.; MASSIGNAN, C. (org.). *Risco de viés em revisões sistemáticas: guia prático*. Florianópolis: Centro Brasileiro de Pesquisas Baseadas em Evidências – COBE UFSC, 2021. Cap. 10.
2. HAN, S. H. *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*, [S.l.], v. 44, n. 1, p. 60-67, dez. 2023. DOI: 10.1093/asj/sjad211.
3. HIGGINS, J. P. T.; THOMAS, J.; CHANDLER, J.; CUMPSTON, M.; LI, T.; PAGE, M. J.; WELCH, V. A. (ed.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024.

4. KONG, Y. *et al.* Obesity: pathophysiology and therapeutic interventions. *Molecular Biomedicine*, [S.l.], v. 6, n. 25, p. 1-41, 2025. DOI: 10.1186/s43556-025-00264-9.
5. MELSON, E. *et al.* What is the pipeline for future medications for obesity? *International Journal of Obesity*, [S.l.], v. 49, n. [?], p. 433–451, 2024. DOI: 10.1038/s41366-024-01473-y.
6. MOIZ, A. *et al.* Mechanisms of GLP-1 Receptor Agonist-Induced Weight Loss: A Review of Central and Peripheral Pathways in Appetite and Energy Regulation. *The American Journal of Medicine*, [S.l.], v. 138, n. 6, p. 936-940, jun. 2025.
7. OYAMA, R. *et al.* Quality Assessment of Medical Institutions' Websites Regarding Prescription Drug Misuse of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists by Off-Label Use for Weight Loss: Website Evaluation Study. *JMIR Formative Research*, [S.l.], v. 9, n. [?], e68792, 2025. DOI: 10.2196/68792.
8. SIUDAK, Z. *et al.* The extent and predictors of off-label use of GLP-1 receptor agonists for weight loss management. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, [S.l.], v. 27, n. 6, p. 3509-3511, 2025. DOI: 10.1111/dom.16313.
9. STERNE, J. A. C. *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, v. 366, l4898, 2019. DOI: 10.1136/bmj.l4898.
10. WU, C. C.; CENGIZ, A.; LAWLEY, S. D. Less frequent dosing of GLP-1 receptor agonists as a viable weight maintenance strategy. *Obesity*, [S.l.], 2025. DOI: 10.1002/oby.24302.