

---

---

## USO OFF-LABEL DA SEMAGLUTIDA NO TRATAMENTO DE OBESIDADE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

### OFF-LABEL USE OF SEMAGLUTIDE IN THE TREATMENT OF OBESITY: A LITERATURE REVIEW

**Alexandra Cruz Pereira de Sá<sup>1</sup>; Cinthia Silva Callou<sup>1</sup>; Eduarda Joaquina Costa de Souza<sup>1</sup>; Emerson Therlley Sousa Teixeira<sup>1</sup>; Francisca Vívica Teixeira Costa<sup>1</sup>; Ana Emília Formiga Marques<sup>2\*</sup>**

1 – Discentes da Faculdade de Medicina Estácio IDOMED de Juazeiro Do Norte.

2 – Docente da Faculdade de Medicina Estácio IDOMED de Juazeiro Do Norte.

#### RESUMO:

O presente artigo discute a obesidade como uma doença crônica que tem implicações significativas para a saúde pública em todo o mundo. A obesidade está associada a complicações metabólicas, como resistência à insulina, hipertensão e dislipidemia, que podem levar a doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2. Além disso, a obesidade pode causar doença hepática gordurosa não terapêutica. Uma perda de peso modesta, entre 5% e 10%, tem sido demonstrada como capaz de reduzir as complicações relacionadas à obesidade e melhorar a qualidade de vida. No entanto, manter essa perda de peso apenas com mudanças no estilo de vida pode ser desafiador. Intervenções no estilo de vida, como atividade física, redução da ingestão calórica e terapia comportamental, são recomendadas, juntamente com opções de tratamento médico adjuvante, como o uso de agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1RA). Esses medicamentos funcionam ativando os receptores GLP-1, o que pode levar à perda de peso, além de melhorar o controle glicêmico. A semaglutida é um exemplo de GLP-1RA que foi inicialmente aprovado para o tratamento do diabetes tipo 2, mas também tem sido explorado como uma opção terapêutica promissora para a obesidade. Uma revisão sistemática dos estudos busca avaliar o efeito antiobesidade e a segurança dos agonistas do receptor GLP-1 em pacientes com sobrepeso ou obesidade, especialmente aqueles sem diabetes, para melhor compreensão de seu papel na promoção da saúde e qualidade de vida.

**Palavras-chave:** off label; semaglutida; obesidade; perda de peso.

#### ABSTRACT:

The present article discusses obesity as a chronic disease with significant implications for public health worldwide. Obesity is associated with metabolic complications such as insulin resistance, hypertension, and dyslipidemia, which can lead to cardiovascular diseases and type 2 diabetes. Additionally, obesity may cause non-alcoholic fatty liver disease. Modest weight loss, between 5% and 10%, has been demonstrated to reduce obesity-related complications and improve quality of life. However, maintaining this weight loss through lifestyle changes alone can be challenging. Lifestyle interventions such as physical activity, calorie reduction, and behavioral therapy are recommended, along with adjunct medical treatment options such as the use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA). These medications function by activating GLP-1 receptors, which can lead to weight loss and improve glycemic control. Semaglutide is an example of a GLP-1RA initially approved

for the treatment of type 2 diabetes but has also been explored as a promising therapeutic option for obesity. A systematic review of studies aims to assess the anti-obesity effect and safety of GLP-1 receptor agonists in overweight or obese patients, especially those without diabetes, for a better understanding of their role in promoting health and quality of life.

**Keywords:** off-label; semaglutide; obesity; weight loss.

## 1. INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica que impõe implicações significativas para a saúde pública em todo o mundo. Esta condição está intrinsecamente associada a complicações metabólicas, como resistência à insulina, hipertensão e dislipidemia, todas elas precursoras de doenças cardiovasculares e diabetes melitus tipo 2. Além disso, a obesidade desencadeia a doença hepática gordurosa não eficaz, um distúrbio hepático insidioso. Consequentemente, a obesidade não afeta apenas a qualidade de vida dos indivíduos, mas também reduz significativamente sua expectativa de vida (NESTOR et al., 2022).

Felizmente, estudos demonstraram que uma perda de peso modesta, entre 5% e 10%, pode resultar em reduções significativas nas complicações relacionadas à obesidade e melhorias substanciais na qualidade de vida. No entanto, é uma tarefa difícil que exige que muitos indivíduos mantenham essa perda de peso apenas com mudanças no estilo de vida. Intervenções no estilo de vida, incluindo atividade física, redução da ingestão calórica e terapia comportamental, têm sido os principais pilares no manejo da obesidade apoiados pela farmacoterapia e pela cirurgia bariátrica (BARBOZA et al., 2022).

Nesse contexto, as diretrizes clínicas recomendam a atenção às terapias médicas adjuvantes, especialmente para adultos com um índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 30, ou aqueles que apresentam comorbidades relacionadas à obesidade com um IMC de 27 ou mais (ALABDULJABBAR, AL-NAJIM e LE ROUX, 2022).

Uma dessas terapias médicas adjuvantes que se destacou recentemente é o uso de agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1RA). A semaglutida foi inicialmente aprovada para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2. A observação de que os análogos do GLP-1 reduzem o peso corporal levou à exploração desta classe de medicamentos como medicamentos para tratar a obesidade. Estes medicamentos funcionam ativando os receptores GLP-1, mimetizando a ação do GLP-1 natural. Eles não só aumentam a coleta de insulina e inibem a coleta de glucagon, mas também retardam o esvaziamento gástrico e suprimem o apetite de maneira central (XIE et al., 2022).

---

Assim, além de melhorar o controle glicêmico, esses agonistas têm o potencial de promover a perda de peso, tornando-se uma opção terapêutica promissora na gestão da obesidade (XIE et al., 2022).

Este artigo tem por objetivo realizar uma revisão sistemática dos estudos disponíveis para avaliar o efeito antiobesidade e a segurança dos agonistas do receptor GLP-1 em pacientes com sobrepeso ou obesidade, particularmente focando naqueles sem diabetes, contribuindo para uma melhor compreensão de seu papel na promoção da saúde e qualidade de vida.

## **2. METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão de literatura, com base em artigos científicos publicados sobre a importância do tratamento farmacológico da obesidade, com ênfase em uma droga de atual escolha médica e prescrita como off label no tratamento da perda de peso.

O estudo foi realizado coletando dados com base em pesquisas nas plataformas PubMed e SciELO usando os descritores semaglutida weight e obesidade semaglutida, foram encontrados artigos relacionados ao tema tanto na plataforma PubMed como também na plataforma SciELO, foi acrescentado filtros de análise na pesquisa relacionado ao tempo de publicação, usando para o estudo artigos publicados nos últimos cinco anos.

Os critérios de exclusão foram artigos duplicados, que não tenham publicação em português e em inglês, e trabalhos que não tenham sido publicados em periódicos indexados, além de revisões de literatura.

Como critérios de inclusão da pesquisa foram considerados requisitos satisfatórios a seleção dos artigos científicos publicados entre 2016 e 2023 e que abordem como tema central a obesidade, a perda de peso ou mecanismo de ação e efeitos colaterais ou adversos da semaglutida, dessa forma, foram selecionados 18 artigos e com o filtro de publicação nos últimos cinco anos, ficaram 13 artigos que contemplaram todos os critérios de inclusão para o estudo.

## **3. RESULTADOS**

As pesquisas foram realizadas nas plataformas PubMed e SciELO. Inicialmente foram localizados 739 artigos relacionados ao tema, reduzido para 68 artigos ao limitar para as publicações dos últimos 05 anos. Os critérios de inclusão na seleção dos artigos

científicos publicados entre 2016 e 2023 foram a obesidade como tema central, a perda de peso e efeitos colaterais da semaglutida, dessa forma, foram localizados 18 artigos no estudo e restaram 13 artigos com o filtro de publicação no ano de 2016 a 2023. Destes, foram excluídos os que haviam sido fundamentados exclusivamente em revisão sistemática de literatura, restando 09 artigos.

**Tabela 1: Fluxograma referente às etapas de exclusão dos artigos científicos encontrados nos acervos digitais.**

Total de artigos encontrados	739
Filtro dos últimos 05 anos	68
Filtro de inclusão	18
Filtro entre 2016 e 2013	13
Filtro não ser exclusivamente revisão	09

Fonte: Autoria Própria (2023)

Na tabela 2 registra-se os autores de cada artigo, a temática abordada, a síntese da eficácia e dos efeitos colaterais da semaglutida relacionadas a perda de peso.

**Tabela 2: Principais características das obras selecionadas, publicados no ano de 2016 a 2023.**

Autor/Ano	Título	Eficácia	Eventos adversos
MARSO et al. (2016)	Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes	A semaglutida demonstrou menor chances de desenvolver infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral quando comparados aos outros pacientes que não fazem o uso da mesma.	Efeitos gastrointestinais e aumento nas complicações da retinopatia.
WILDING et al. (2021)	Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity	A semaglutida demonstrou perda de mais de 20% do peso basal, assemelhando pós cirúrgico de mais de um ano em pacientes com cirurgia bariátrica. Com redução em níveis de hemoglobina glicada e perfil lipídico.	Efeitos gastrointestinais como náuseas e diarreias que diminuíam com o tempo.
CARRARA (2022)	La semaglutida es efectiva para el tratamiento de la obesidad y el sobrepeso / Semaglutide is effective for the treatment of obesity and overweight	A semaglutida 2,4mg administrada subcutânea uma vez na semana demonstrou maior eficácia na perda de peso quando comparada a liraglutida 3mg, por via subcutânea uma vez ao dia.	Distúrbios gastrointestinais.

TAN, DAMPIL e MARQUEZ (2022)	Efficacy and Safety of Semaglutide for Weight Loss in Obesity Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis	A semaglutida demonstrou grande eficácia na perda de peso basal, com redução maior que 10%.	Semaglutida demonstrou maior risco de efeitos gastrointestinais e hepatobiliares.
BAILEY, FLATT e CONLON (2023)	An update on peptide-based therapies for type 2 diabetes and obesity	A semaglutida demonstrou eficácia na redução da glicose e na redução do peso.	Meia vida curta na circulação, quando por via oral.
ALKHEZI et al. (2023)	Comparative effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the management of obesity in adults without diabetes: A network meta-analysis of randomized clinical trials	A semaglutida apresentou menor potencial de perda de peso quando comparado com tirzepatida.	Distúrbios gastrointestinais
LAFFERTY, FLATT e IRWIN (2023)	GLP-1/GIP analogs: potential impact in the landscape of obesity pharmacotherapy	A semaglutida possui terapia segura e eficaz para o controle de peso.	A aplicação a longo prazo da semaglutida na obesidade é questionada.
LOBKOVICH, KALE-PRADHAN e LIPARI (2023)	Incretin Analogs for Weight Management in Adults Without Diabetes	A semaglutida possui eficácia no controle de peso.	Efeitos colaterais gastrointestinais.
PATOULIAS et al. (2023)	Effect of semaglutide versus other glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardio-metabolic risk factors in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of head-to-head, phase 3, randomized controlled trials	Os indivíduos que receberam a semaglutida apresentaram probabilidade significativa de atingir HbA1c alvo ideal.	Eventos adversos gastrointestinais e descontinuação do tratamento.

Fonte: Autoria Própria (2023)

#### 4. DISCUSSÃO

Verificou-se que todos os autores das obras que foram objeto deste estudo registraram o impacto potencial positivo da semaglutida na promoção da saúde e da qualidade de vida, fundamentando que a semaglutida atravessa a barreira hematoencefálica e induz a ativação das vias neutras envolvidas no apetite e na sensação de saciedade, justificando os resultados positivos na perda de peso. Sob uma perspectiva contextualizada, os autores avaliaram que a semaglutida é metabolicamente bem tolerada, conforme Marso et al. (2016), há uma diminuição no risco cardiovascular, como também uma diminuição de nefropatias novas ou agravadas, porém há risco de complicações na retina. Para Wilding et al. (2021), a diminuição da circunferência da cintura, da pressão arterial, dos níveis de hemoglobina glicada e níveis lipídicos; como também uma diminuição

da proteína C reativa; complementando com mudanças no estilo de vida. Já para Carrara (2022), a eficácia da semaglutida se ver em obesos portadores de hipertensão arterial, dislipidemia, apneia obstrutiva do sono e doenças cardiovasculares que não possuem diabetes melitus. Segundo Alkhezi et al. (2023), os principais efeitos colaterais relatados foram os distúrbios do trato gastrointestinal como náusea, vômito, diarreia e constipação, que quando manifestados estão associados ao aumento da dosagem da semaglutida. Lafferty, Flatt e Irwin (2023) e Lobkovich, Kalepradhan e Lipari (2023), explicam que a semaglutida e os demais análogos do GLP1 são eficientes no tratamento do diabetes e ressaltam seu impacto positivo na farmacoterapia da obesidade, especialmente na avaliação de resultados a curto prazo. Bailey, Flatt e Conlon (2023) realiza uma atualização sobre terapias baseadas em peptídeos para diabetes tipo 2 e obesidade, corroborando a defesa eficácia da semaglutida na redução da glicose e na redução do peso, raciocínio compartilhado também por Patoulis et al. (2023), que acrescenta a contribuição da semaglutida na atenuação dos fatores de risco cardiometabólicos em pacientes com diabetes tipo 2 quando comparado a outros agonistas do receptor do peptídeo, reafirmando a probabilidade significativa de atingir HbA1c alvo ideal. Alkhezi et al. (2023), concorda com a eficiência do agonista da classe receptor GLP-1 no tratamento da obesidade em adultos sem diabetes, inovando ao destacar uma meta-análise em ensaios randomizados comparando a semaglutida e a tirzepatida, cujo resultado defende que semaglutida possui segurança e eficácia clínica, com todos os potenciais benefícios descritos pelos demais autores analisados, todavia, menor potencial de perda de peso quando especificamente comparado a tirzepatida.

## 5. CONCLUSÃO

Os estudos clínicos analisados demonstraram que o uso da semaglutida prescrita na dose usual off label (2,4 mg semanal) tem se mostrado eficaz, demonstrando resultados satisfatórios no tratamento da obesidade, juntamente com os seus concomitantes efeitos cardioprotetores, melhora nos alvos de HbA1c, que conseqüentemente proporciona impacto na melhora da qualidade de vida. É importante salientar sobre o risco de hipoglicemias no uso desse análogo do GLP-1RA e a incidência de efeitos adversos gastrointestinais que podem surgir com o aumento das doses. É imperioso mais estudos que comprovem cada vez mais sua eficácia e seguridade, em pacientes portadores e não-portadores de diabetes, trazendo, portanto, resultados promissores no tratamento da obesidade.

---

## 6. REFERÊNCIAS

ALABDULJABBAR, Khaled; AL-NAJIM, Werd; LE ROUX, Carel W. The Impact Once-Weekly Semaglutide 2.4 mg Will Have on Clinical Practice: A Focus on the STEP Trials. *Nutrients*, v. 14, n. 11, p. 2217, 26 maio 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35684020/>. Acesso em: 30 ago. 2023.

ALKHEZI, Omar S. et al. Comparative effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the management of obesity in adults without diabetes: A network meta-analysis of randomized clinical trials. *Obesity Reviews*, v. 24, n. 3, mar. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36579723/>. Acesso em: 13 set. 2023.

BAILEY, Clifford J.; FLATT, Peter R.; CONLON, J. Michael. An update on peptide-based therapies for type 2 diabetes and obesity. *Journal Abbreviation*, v. 161, mar. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36608818/>. Acesso em: 13 set. 2023.

BARBOZA, Joshuan J. et al. Efficacy of Liraglutide in Non-Diabetic Obese Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Clinical Medicine*, v. 11, n. 11, p. 2998, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/11/2998>. Acesso em: 30 ago. 2023.

CARRARA, Carolina. La semaglutida es efectiva para el tratamiento de la obesidad y el sobrepeso / Semaglutide is effective for the treatment of obesity and overweight. *Evidencia Actual en Práctica Ambulatoria*, v. 25, n. 3. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/fr/biblio-1398898>. Acesso em: 06 set. 2023.

LAFFERTY, Ryan A.; FLATT, Peter R.; IRWIN, Nigel. GLP-1/GIP analogs: potential impact in the landscape of obesity pharmacotherapy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 24, n. 5, p. 587-597, abr. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36927378/>. Acesso em: 13 set. 2023.

LOBKOVICH, Alison; KALE-PRADHAN, Pramodini; LIPARI, Melissa. Incretin Analogs for Weight Management in Adults Without Diabetes. *Annals of Pharmacotherapy*, 31 jul. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37522468/>. Acesso em: 13 set. 2023.

MARSO, Steven P. et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 375, n. 19, p. 1834-1844, 10 nov. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27633186/>. Acesso em: 03 set. 2023.

NESTOR, John J. et al. Effects of ALT-801, a GLP-1 and glucagon receptor dual agonist, in a translational mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. *Scientific Reports*, v. 12, n. 1, p. 6666, 23 abr. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35461369/>. Acesso em: 30 ago. 2023.

PATOULIAS, Dimitrios et al. Effect of semaglutide versus other glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardio-metabolic risk factors in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of head-to-head, phase 3, randomized controlled trials. *Journal of Diabetes and its Complications*, v. 37, n. 8, ago. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37301063/>. Acesso em: 13 set. 2023.

TAN, Hanna Clementine; DAMPIL, Oliver Allan; MARQUEZ, Maricar Mae. 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*, v. 37, n. 2, p. 65-72, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36578889/>. Acesso em: 13 set. 2023.

WILDING, John P. H. et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *New England Journal of Medicine*, v. 384, n. 11, p. 989-1002, 18 mar. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33567185/>. Acesso em: 03 set. 2023.

XIE, Zeyu et al. Efficacy and Safety of Liraglutide and Semaglutide on Weight Loss in People with Obesity or Overweight: A Systematic Review. *Clinical Epidemiology*, 2022, v. 14, n. 6, p. 1463-1476. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36510488/>. Acesso em: 30 ago. 2023.

**\*Autor(a) para correspondência:**

**Ana Emília Formiga Marques**

**Email: [anaemiliaformiga@hotmail.com](mailto:anaemiliaformiga@hotmail.com)**

**Faculdade de Medicina Estácio IDOMED de Juazeiro Do Norte**

**RECEBIDO: 16/11/2023 ACEITO: 26/03/2024**