

Endocrinologia e Medicina Estética

Edição XI

Capítulo 4

USO INDEVIDO DE ANÁLOGOS DE GLP-1 E GIP

ANA CLARA EZEQUIEL SOARES FERREIRA¹
ÁUREA MARIA FELÍCIA TRINDADE CLAUDIO¹
CAROLINE FRÖHLICH MACHADO¹
FELIPE SAATH¹
GABRIELLE DE JESUS LEMOS¹
LUAN DANIEL NASCIMENTO GUERRES¹
MARESSA MADJA BATISTA NÓBREGA¹
MARIA FERNANDA ALVES CASTRO²
MARIA LUIZA TORRI¹

¹Discente – Medicina na Universidade Federal da Fronteira Sul.

²Discente – Medicina da Universidade Federal do Rio Grande.

Palavras-chave: Redução de Peso; Tratamento de Obesidade; Perda de Peso Estética

DOI

10.59290/0302653300

P EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

Contextualização da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2 como desafios globais de saúde

A obesidade e o Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) configuram importantes epidemias metabólicas globais e apresentam relação fisiopatológica estreita e bidirecional. A obesidade, definida como acúmulo excessivo de gordura corporal que oferece risco à saúde, favorece resistência à insulina, inflamação crônica de baixo grau e disfunção metabólica progressiva (CHOO *et al.*, 2026), contribuindo diretamente para o desenvolvimento do DM2, condição caracterizada por hiperglicemia persistente, resistência periférica à insulina e deficiência relativa de secreção insulínica.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a obesidade é definida por IMC ≥ 30 kg/m², sendo que, em 2019, cerca de 5 milhões de mortes por doenças não transmissíveis foram atribuídas a níveis elevados de IMC. Paralelamente, estima-se que cerca de 366 milhões de pessoas vivam com diabetes no mundo, com projeções de aumento para 552 milhões até 2030 (DAMANIK & YUNIR, 2021). Esses dados reforçam não apenas a magnitude do problema, mas também a necessidade de compreender os mecanismos fisiológicos que interligam obesidade e DM2, a fim de direcionar estratégias terapêuticas mais eficazes.

Desenvolvimento dos agonistas de GLP-1 e dos agonistas duplos GLP-1/GIP

Nesse cenário, destaca-se o papel do eixo intestino-pâncreas na regulação metabólica. O Polipeptídeo Insulínico Dependente de Glicose (GIP) e o Peptídeo Semelhante ao Glucagon Tipo 1 (GLP-1) são hormônios peptídicos sintetizados por células enteroendócrinas do trato gastrointestinal e pertencem ao grupo das incretinas. Esses peptídeos atuam de forma

integrada na regulação da glicemia, compondo o chamado efeito incretina - fenômeno fisiológico no qual a glicose administrada por via oral desencadeia uma resposta insulínica mais robusta do que a glicose administrada por via intravenosa, evidenciando a participação ativa do intestino no controle da homeostase glicêmica.

Historicamente, o GIP, originalmente denominado *Gastric Inhibitory Peptide*, foi isolado do intestino delgado superior suíno por sua capacidade de inibir a secreção de ácido gástrico estimulada por histamina (LIU *et al.*, 2024). Posteriormente, verificou-se que se trata de um peptídeo composto por 42 aminoácidos que exerce função metabolicamente ainda mais relevante: a potente estimulação da secreção de insulina de maneira dependente da glicose plasmática. Essa característica - isto é, a capacidade de potencializar a secreção insulínica apenas quando os níveis glicêmicos estão elevados - consolidou, à época, o GIP como um dos principais hormônios incretínicos (WOLFE *et al.*, 2025).

Entretanto, estudos clássicos, como o de Ebert e colaboradores em 1983, trouxeram um dado crucial para a compreensão completa do fenômeno: embora o GIP fosse um importante estimulador da secreção de insulina dependente de glicose, sua remoção de extratos intestinais de ratos por imunoabsorção não aboliu o efeito incretina. Esse achado indicou que outros peptídeos intestinais também participavam da atividade incretínica, sugerindo que o efeito não poderia ser atribuído exclusivamente ao GIP.

Mais de uma década depois, essa hipótese foi confirmada com a identificação de um segundo hormônio incretínico após a clonagem e caracterização do gene do proglucagon. O GLP-1 foi reconhecido como produto do processamento do proglucagon, sendo coencodificado na porção carboxiterminal relacionada ao glucagon. Estudos conduzidos por Daniel J.

Drucker e por B. Kreyman em 1987 demonstraram que o GLP-1 estimula de forma potente a secreção de insulina dependente de glicose, tanto em modelos experimentais quanto em humanos.

Dessa forma, a consolidação do papel do GLP-1 ampliou a compreensão da fisiologia metabólica e estabeleceu definitivamente que o efeito incretina resulta da ação coordenada de múltiplos hormônios intestinais, especialmente GIP e GLP-1. Esse avanço conceitual teve implicações terapêuticas diretas. Atualmente, terapias baseadas em incretinas - como agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RAs) e agonistas duplos de GIP/GLP-1 - promovem aumento da secreção de insulina dependente da glicose, redução do glucagon, retardo do esvaziamento gástrico, maior saciedade e perda ponderal. Tais efeitos resultam em melhora do controle glicêmico, redução da resistência à insulina e diminuição da gordura visceral, impactando diretamente os mecanismos centrais da obesidade e do DM2.

Dessa forma, o entendimento progressivo do papel do GIP e do GLP-1 na fisiologia incretina não apenas elucidou aspectos fundamentais da regulação metabólica, mas também fundamentou o desenvolvimento de fármacos modernos, como a Tirzepatida, que atuam de maneira combinada nos receptores de GIP e GLP-1, representando uma aplicação clínica direta desse conhecimento na abordagem integrada da obesidade e do diabetes tipo 2.

Expansão do uso além das indicações clínicas formais

Nas últimas décadas, os agonistas do receptor de GLP-1 consolidaram-se como estratégia terapêutica amplamente validada no manejo do Diabetes Mellitus Tipo 2 e, posteriormente, da obesidade, com respaldo em ensaios clínicos

randomizados e metanálises robustas (FIGLIOLI *et al.*, 2024; SUN *et al.*, 2024). Inicialmente desenvolvidos para o controle glicêmico, esses fármacos demonstraram benefícios adicionais, como redução ponderal significativa e impacto favorável em desfechos cardiovasculares, ampliando seu campo de aplicação clínica (USSCHER & DRUCKER, 2023).

Entretanto, paralelamente às indicações formais, observa-se uma expansão progressiva do uso desses medicamentos para finalidades estéticas e perda de peso em indivíduos sem diagnóstico de obesidade ou comorbidades metabólicas associadas. Esse movimento tem sido impulsionado pela ampla divulgação midiática, pela valorização sociocultural da magreza e pelo reconhecimento dos resultados expressivos obtidos com moléculas como a semaglutida e a tirzepatida (SUN *et al.*, 2024).

A aprovação regulatória para obesidade em determinados contextos contribuiu para o aumento da prescrição, mas também favoreceu a utilização em perfis populacionais que não necessariamente preenchem critérios clínicos estabelecidos em diretrizes internacionais (FIGLIOLI *et al.*, 2024). Embora os ensaios clínicos demonstrem perfil de segurança globalmente favorável em populações selecionadas, esses estudos concentram-se majoritariamente em indivíduos com Diabetes Mellitus Tipo 2 ou obesidade diagnosticada, o que limita a extrapolação irrestrita para indivíduos metabolicamente saudáveis (FIGLIOLI *et al.*, 2024).

Além disso, investigações recentes têm buscado avaliar potenciais riscos de longo prazo, incluindo associações com neoplasias. Uma revisão sistemática com metanálise envolvendo mais de 120 mil participantes não encontrou aumento significativo no risco global de câncer gastrointestinal associado ao uso de GLP-1RAs (RR=0,99; IC95% 0,86–1,13), reforçando a se-

gurança oncológica global até o momento (FIGLIOLI *et al.*, 2024). Contudo, análises baseadas em randomização mendeliana sugerem possíveis associações específicas - como redução do risco de câncer de mama e carcinoma basocelular e aumento do risco de câncer colorretal -, embora com necessidade de confirmação em estudos clínicos de longo prazo (SUN *et al.*, 2024).

Nesse cenário, a expansão do uso além das indicações clínicas formais exige reflexão crítica. A transposição de evidências obtidas em populações com doença estabelecida para indivíduos saudáveis carece de sustentação científica robusta, sobretudo quando se consideram desfechos de segurança a longo prazo.

Problematização do uso inadequado

O uso inadequado dos Agonistas do Receptor de GLP-1 envolve automedicação, prescrição sem critérios clínicos bem definidos, utilização em doses superiores às recomendadas ou ausência de acompanhamento multiprofissional. Tal prática pode transformar uma estratégia terapêutica validada em intervenção potencialmente iatrogênica.

Os efeitos adversos gastrointestinais constituem as manifestações mais frequentes, incluindo náuseas, vômitos, diarreia, constipação e dor abdominal, especialmente durante o início do tratamento ou escalonamento de dose (SODHI *et al.*, 2023; FIGLIOLI *et al.*, 2024). Embora geralmente leves a moderados, esses eventos podem comprometer a adesão e, em contextos de uso indiscriminado, resultar em complicações clínicas evitáveis.

A preocupação com segurança pancreática também foi historicamente debatida. Análises críticas anteriores levantaram hipóteses sobre pancreatite e neoplasias pancreáticas associadas às terapias incretínicas (ELASHOFF *et al.*, 2011). Entretanto, evidências mais recentes ori-

undas de grandes ensaios clínicos cardiovasculares e revisões sistemáticas não confirmaram aumento consistente de risco pancreático ou oncológico (CAO *et al.*, 2020; FIGLIOLI *et al.*, 2024). Ainda assim, relatos de caso descrevem pancreatite aguda associada ao uso inadequado ou superdosagem, especialmente em contextos não supervisionados (ACOSTA *et al.*, 2025).

No campo oncológico, embora a metanálise de ensaios clínicos randomizados aponte baixa incidência global de câncer entre usuários de GLP-1RAs (FIGLIOLI *et al.*, 2024), estudos de randomização mendeliana indicam possíveis associações específicas que ainda demandam investigação adicional (SUN *et al.*, 2024). Tais achados reforçam a necessidade de monitoramento farmacovigilante contínuo, especialmente diante da ampliação do uso em larga escala.

Outro aspecto relevante refere-se à perda de massa magra associada à redução ponderal rápida, particularmente quando o uso não é acompanhado de orientação nutricional e estímulo à prática de exercício físico resistido. A ausência de acompanhamento estruturado pode favorecer efeito rebote após a descontinuação, com recuperação ponderal e impacto metabólico negativo.

Sob a perspectiva ética e de saúde pública, o uso indiscriminado pode ainda comprometer o acesso de pacientes com indicação formal - como indivíduos com Diabetes Tipo 2 ou obesidade grave - em contextos de desabastecimento. Assim, a racionalidade terapêutica deve prevalecer sobre demandas estéticas ou pressões socioculturais.

Dessa forma, embora os Agonistas do Receptor de GLP-1 representem avanço terapêutico relevante e respaldado por evidências científicas consistentes, sua utilização deve permanecer fundamentada em critérios clínicos bem estabelecidos, avaliação individualizada de

risco-benefício e acompanhamento longitudinal, evitando a banalização de uma intervenção farmacológica de alta potência metabólica.

Objetivo do capítulo

O presente capítulo tem como objetivo analisar criticamente a expansão do uso dos GLP-1RAs para além de suas indicações clínicas formais, discutindo as implicações clínicas, éticas e sanitárias decorrentes desse fenômeno. Parte-se da consolidação desses fármacos como terapias eficazes no manejo do Diabetes Mellitus Tipo 2 e da obesidade, com benefícios metabólicos e cardiovasculares amplamente descritos na literatura recente (USSCHER & DRUCKER, 2023; FIGLIOLI *et al.*, 2024), para problematizar sua utilização crescente em contextos não respaldados por critérios clínicos estabelecidos.

Busca-se, especificamente:

1. Examinar as evidências científicas atuais acerca da eficácia e segurança dos GLP-1RAs, incluindo dados relacionados a desfechos cardiovasculares, pancreáticos e oncológicos (FIGLIOLI *et al.*, 2024; SUN *et al.*, 2024).
2. Discutir os potenciais riscos associados ao uso inadequado ou indiscriminado desses medicamentos, considerando efeitos adversos, lacunas de conhecimento sobre segurança a longo prazo e implicações da automedicação (SODHI *et al.*, 2023).
3. Refletir sobre os impactos éticos e de saúde pública decorrentes da ampliação do consumo para fins estéticos ou fora dos critérios diagnósticos formalmente estabelecidos.

Assim, o capítulo pretende contribuir para uma compreensão fundamentada e crítica do fenômeno contemporâneo de ampliação do uso dos GLP-1RAs, reforçando a importância da prescrição baseada em evidências, da avaliação individualizada de risco-benefício e da responsabilidade profissional na condução terapêutica.

METODO

Este estudo constitui-se como uma revisão narrativa da literatura, conduzida no ano de 2026, baseada em um levantamento bibliográfico sistematizado realizado na base de dados PubMed. Para a estratégia de busca, foram empregados os descritores “*Weight reduction*”, “*Obesity treatment*”, “*Aesthetic weight loss*” e “*Healthy individuals*”, selecionados por sua relevância temática, nos idiomas inglês e português. Os critérios de inclusão contemplaram artigos científicos publicados nos últimos cinco anos, que abordassem de forma direta ou indireta o crescente uso dos Agonistas do Receptor de GLP-1 (GLP-1RAs), destacando a necessidade de uma abordagem crítica e fundamentada, pautada na prescrição responsável, na avaliação individualizada de riscos e benefícios e na ética profissional que orienta a condução terapêutica. Como critérios de exclusão, foram desconsideradas publicações com período de publicação superior a cinco anos, bem como estudos que não apresentassem relação direta com o tema proposto ou fuga temática do objetivo central desta revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Bases Fisiológicas das incretinas e mecanismos de ação

O GLP-1 é um hormônio metabólico da classe das incretinas, responsável pela regulação da glicemia e do apetite, atuando de forma integrada no controle metabólico. Sua ativação mimetiza hormônios intestinais endógenos, promovendo a secreção de insulina de maneira dependente da glicose e inibindo a liberação de glucagon, sem aumento significativo do risco de hipoglicemia (SILVERII *et al.*, 2024; MOREIRA *et al.*, 2025).

Além dos agonistas clássicos do receptor de GLP-1, destacam-se os Agonistas Duplos,

como a tirzepatida, que atuam simultaneamente nos receptores de GLP-1 e do GIP, promovendo uma coestimulação incretínica sinérgica. Essa dupla ativação amplia a sinalização intracelular mediada por AMP cíclico nas células beta pancreáticas e potencializa a secreção de insulina de forma dependente da glicose. Dessa forma, há melhora da sensibilidade celular e preservação da função beta, resultando em um controle metabólico mais abrangente (ZHONG *et al.*, 2025).

Paralelamente, o GLP-1 exerce efeitos diretos sobre o trato gastrointestinal, promovendo o retardamento do esvaziamento gástrico e aumentando a liberação de hormônios intestinais, o que resulta em maior saciedade e redução da ingestão alimentar, especialmente de alimentos com alto teor de gordura, favorecendo o déficit calórico e a redução ponderal (MOREIRA *et al.*, 2025).

Além de sua atuação periférica, os receptores de GLP-1 estão amplamente distribuídos em núcleos do sistema nervoso central e periférico relacionados ao controle da fome. A modulação do apetite ocorre por meio da ativação direta do hipotálamo e do rombencéfalo, bem como pela ativação indireta via nervo vago. Ademais, projeções do núcleo do trato solitário para a área tegmentar ventral e o núcleo accumbens inserem o GLP-1 nos circuitos de recompensa alimentar, reduzindo o prazer associado à ingestão dos alimentos e modulando os padrões de escolha alimentar (MOREIRA *et al.*, 2025).

Evidências clínicas e indicações terapêuticas

Controle glicêmico no diabetes mellitus tipo 2

O controle glicêmico permanece como eixo central no tratamento do diabetes tipo 2, sobretudo pela sua relação direta com a prevenção de

complicações crônicas. Nesse contexto, os agonistas do receptor de GLP-1 têm demonstrado redução significativa da hemoglobina glicada (HbA1c), acompanhada de perda ponderal e melhora de parâmetros metabólicos adicionais. Esses efeitos decorrem de mecanismos fisiológicos como o estímulo à secreção de insulina dependente da glicose, a supressão do glucagon e o retardo do esvaziamento gástrico. A combinação desses fatores contribui para menor variabilidade glicêmica e melhor estabilidade metabólica ao longo do tempo, reforçando a relevância dessa classe terapêutica na prática clínica (SILVERII *et al.*, 2023).

Evidências recentes também sustentam o papel do receptor de GLP-1 no próprio risco de desenvolvimento do diabetes tipo 2. A ativação genética do GLP1R está associada à redução significativa do risco da doença, o que fortalece a plausibilidade biológica dos efeitos observados nos ensaios clínicos. Esse achado amplia a compreensão do controle glicêmico, mostrando que seus benefícios não se limitam à redução laboratorial da glicose, mas refletem mecanismos fisiopatológicos consistentes. Assim, o impacto metabólico dos agonistas de GLP-1 apresenta respaldo tanto clínico quanto genético (SUN *et al.*, 2024).

Além da eficácia metabólica, a manutenção do controle glicêmico deve sempre ser analisada à luz da segurança terapêutica. Dados provenientes de ensaios clínicos e revisões sistemáticas indicam baixa incidência de eventos adversos graves associados ao uso de agonistas do receptor de GLP-1, mantendo um perfil de risco-benefício favorável. Esse equilíbrio é particularmente relevante em estratégias de tratamento de longo prazo, nas quais a estabilidade glicêmica precisa caminhar junto à segurança clínica. Dessa forma, o controle glicêmico al-

cançado com essa classe farmacológica se insere em uma abordagem mais ampla de manejo cardiometabólico (SUN *et al.*, 2024).

Redução ponderal

A redução ponderal observada com o uso de agonistas do receptor de GLP-1 tem se mostrado clinicamente relevante, especialmente em indivíduos com obesidade e diabetes tipo 2. Os estudos demonstram perda de peso significativa quando comparada ao placebo, efeito atribuído principalmente à ação central na regulação do apetite e ao retardo do esvaziamento gástrico. Essa combinação promove maior saciedade e menor ingestão calórica ao longo do tempo. Além disso, a perda ponderal frequentemente ocorre de forma progressiva e sustentada, o que amplia seu impacto sobre parâmetros metabólicos associados, como resistência à insulina e perfil lipídico (SILVERII *et al.*, 2023).

A perda de peso promovida por essa classe farmacológica também deve ser analisada em conjunto com seu perfil de segurança. Embora eventos gastrointestinais possam ocorrer, a incidência de complicações graves permanece baixa na maioria dos ensaios clínicos avaliados. A manutenção da redução ponderal ao longo do seguimento, associada a um perfil de risco-benefício favorável, contribui para consolidar os agonistas do receptor de GLP-1 como ferramenta terapêutica relevante no manejo da obesidade e do risco cardiometabólico (SUN *et al.*, 2024).

Benefícios cardiovasculares

Os agonistas do receptor de GLP-1 têm demonstrado impacto favorável sobre desfechos cardiovasculares, especialmente em indivíduos com diabetes tipo 2 e elevado risco cardiometabólico. Evidências baseadas em randomização mendeliana indicam que a ativação do GLP1R está associada à redução de desfechos adversos,

reforçando a plausibilidade biológica dos benefícios observados em ensaios clínicos. Esses efeitos parecem ir além do controle glicêmico isolado, envolvendo mecanismos adicionais como modulação inflamatória, melhora da função endotelial e redução ponderal. Dessa forma, essa classe farmacológica se consolida como estratégia terapêutica integrada no manejo metabólico e cardiovascular (SUN *et al.*, 2024). Ainda de acordo com essa literatura, a avaliação dos desfechos cardiovasculares associados aos agonistas do receptor de GLP-1 também tem sido explorada sob a perspectiva de inferência causal genética. Os GLP-1RAs estão associados a menor risco de eventos cardiovasculares específicos, incluindo fibrilação atrial e outras arritmias graves, sugerindo possível efeito protetor cardiovascular. Esses achados reforçam que os benefícios dessa classe medicamentosa podem ultrapassar o controle glicêmico e a redução ponderal, envolvendo mecanismos diretos sobre o miocárdio e o sistema de condução cardíaca.

Indicações aprovadas e critérios clínicos

Os agonistas do receptor de GLP-1 possuem indicação aprovada para o tratamento do DM2, especialmente em pacientes que não atingem metas glicêmicas com medidas não farmacológicas e terapia oral inicial. Além do efeito hipoglicemiante, essa classe demonstra benefícios adicionais sobre peso corporal e fatores de risco cardiometabólicos, o que amplia sua aplicabilidade clínica. Evidências de estudos clínicos e análises genéticas reforçam a associação entre ativação do GLP1R e redução do risco de DM2, sustentando a base fisiopatológica de sua indicação terapêutica. Assim, sua prescrição deve considerar o perfil metabólico global do paciente, a presença de comorbidades e a necessidade de abordagem integrada (SUN *et al.*, 2024).

Além da indicação para diabetes, os agonistas do receptor de GLP-1 são aprovados para o manejo da obesidade e do sobrepeso associados a comorbidades, considerando seu efeito consistente na redução ponderal e na melhora de parâmetros metabólicos. Revisões sistemáticas e metanálises demonstram que a perda de peso obtida é clinicamente significativa e acompanhada de melhora em marcadores metabólicos em adultos com obesidade (LIU *et al.*, 2023).

No contexto das indicações aprovadas e dos critérios clínicos para prescrição, a segurança a longo prazo dos agonistas do receptor de GLP-1 constitui aspecto relevante na tomada de decisão terapêutica. Evidências disponíveis apontam possível aumento discreto no risco de neoplasias tireoidianas, embora com limitações metodológicas importantes, como ausência desse desfecho como objetivo primário na maioria dos ensaios clínicos, tempo de seguimento relativamente curto e poder estatístico limitado para análise de subtipos específicos, como carcinoma medular ou papilífero. A plausibilidade biológica permanece tema de debate, considerando a expressão de receptores de GLP-1 em células C e tireócitos, sem comprovação conclusiva de efeito proliferativo clinicamente significativo (SILVERII *et al.*, 2023).

Expansão do uso e prescrição *off-label*

A expansão do uso e da prescrição *off-label* dos GLP-1 RAs vem sendo descrita de maneira consistente na literatura recente, evidenciando mudanças relevantes nos padrões de demanda, prescrição e percepção social desses medicamentos. Inicialmente aprovados para o tratamento da DM2, esses fármacos passaram a ocupar papel central também no manejo da obesidade. Paralelamente, observa-se crescimento expressivo de seu uso fora das indicações formalmente aprovadas, sobretudo com a finali-

dade de perda de peso em indivíduos sem diagnóstico de diabetes ou obesidade conforme critérios clínicos estabelecidos (SPINELLI, 2025).

Nesse cenário, a popularização da expressão “caneta de emagrecedora” contribui para simplificar e, em certa medida, banalizar a complexidade farmacológica envolvida. A nomenclatura reduz o medicamento a um instrumento funcional de perda de peso, esvaziando sua identidade como terapia metabólica com indicações específicas, potenciais efeitos adversos e necessidade de monitoramento clínico sistemático (PROPFE, 2025). Essa simplificação semântica favorece a dissociação entre o ato de prescrever e o rigor técnico que deve fundamentá-lo.

A influência de celebridades e influenciadores digitais desempenha papel central nesse processo. Relatos de emagrecimento rápido amplamente divulgados em redes sociais reforçam narrativas de transformação corporal eficiente e acessível, frequentemente descontextualizadas de critérios clínicos ou de discussões sobre risco-benefício. A repetição dessas experiências individuais, associada à exibição de corpos socialmente valorizados, contribui para a normalização do uso como um “atalho metabólico”, isto é, como estratégia farmacológica destinada a acelerar resultados que tradicionalmente dependeria de mudanças sustentadas no estilo de vida (PROPFE, 2025). Essa dinâmica altera a percepção coletiva acerca do que constitui indicação legítima de tratamento, deslocando a fronteira entre necessidade médica e desejo estético.

Embora revisões sistemáticas recentes não tenham identificado aumento estatisticamente significativo de neoplasias gastrointestinais nos ensaios clínicos disponíveis, persistem incertezas relacionadas aos efeitos de longo prazo e ao uso ampliado em populações não contempladas

nos estudos originais (FIGLIOLI, 2024; SUN *et al.*, 2024). A incorporação desses fármacos ao imaginário social como recurso de performance corporal intensifica o fenômeno da medicalização do emagrecimento e tensiona os limites éticos da prática clínica.

Diante desse cenário, torna-se fundamental reafirmar a importância da prescrição ética, baseada em evidências científicas consistentes e em avaliação individualizada de risco-benefício, bem como a necessidade de acompanhamento multiprofissional. A atuação integrada entre médico, nutricionista e demais profissionais de saúde é elemento central para garantir segurança terapêutica, monitoramento adequado e alinhamento entre indicação clínica e real necessidade do paciente.

Riscos e complicações do uso inadequado

O uso inadequado dos Agonistas de GLP-1 traz consequências muitas vezes desagradáveis ao organismo, como efeitos adversos, perda de massa magra, e efeito rebote após descontinuação. Diante disso, é fundamental a discussão sobre as repercussões e os riscos do uso inapropriado desses medicamentos.

Durante o uso de GLP-1RAs, é frequente a ocorrência de efeitos adversos, sendo os gastrointestinais os mais comuns, representados por náuseas, vômitos, diarreia, constipação e dor abdominal, principalmente no início do tratamento ou com o escalonamento da dose (ISMAIEL, 2025). Dentre estes, náusea é o efeito mais frequente durante o uso de liraglutida e de semaglutida, com a diarreia ocupando o segundo lugar (GHUSN; HURTADO, 2024). Importante notar que a intensidade desses efeitos aumenta proporcionalmente com o aumento da dose do medicamento e a maior parte dos eventos é de intensidade leve a moderada, com poucos casos de gravidade (WHARTON *et al.*, 2022).

Paralelamente, é habitual a perda excessiva de massa magra durante o uso inadequado de agonistas de GLP-1. Sobre isso, a literatura atual tem demonstrado que, embora os Agonistas do Receptor de Peptídeo Semelhante ao Glucagon-1 promovam reduções significativas no peso corporal total em pacientes com obesidade ou disfunção metabólica, uma parcela importante dessa perda ponderal pode decorrer da redução de massa magra (LINGE *et al.*, 2024). Dados de análises de composição corporal evidenciam que a diminuição de tecido magro pode representar uma fração substancial do decréscimo global de peso observado, variando conforme o agente farmacológico, a duração do tratamento e as características da população estudada. Essa redução de massa magra não é exclusiva à farmacoterapia com agonistas de GLP-1, sendo uma consequência do déficit calórico induzido, mas torna-se relevante quando o uso desses fármacos ocorre de forma inadequada. A perda excessiva de massa magra pode acarretar consequências metabólicas deletérias, como redução da taxa metabólica basal, diminuição da força muscular e comprometimento funcional (CEASOVSCIIH, 2025).

Ademais, o uso indiscriminado e sem acompanhamento clínico de agonistas de GLP-1, muitas vezes, faz com que os usuários abandonem o tratamento abruptamente, o que pode acarretar um efeito rebote de descontinuação, caracterizado por uma recuperação progressiva ou até substancial do peso perdido durante o tratamento. Isso acontece porque ocorre aumento do apetite, redução da saciedade e diminuição do gasto energético de repouso, refletindo mecanismos compensatórios neuroendócrinos que favorecem a restauração do peso corporal ao seu ponto biológico (KOLLI *et al.*, 2025). Com isso, o peso perdido pode ser recuperado dentro de meses a poucos anos após a suspensão do medicamento, frequentemente acompanhada de

reversão parcial dos benefícios metabólicos alcançados, como melhora glicêmica e cardiometabólica. Isso evidencia, portanto, que a obesidade possui natureza crônica e recidivante, e que a interrupção abrupta da farmacoterapia, sem estratégias estruturadas de manutenção aumenta o risco de reganho ponderal expressivo (QUARENghi, 2025).

Por fim, é muito importante discutir as contraindicações do uso de agonistas de GLP-1 e como o uso inadequado pode ser um perigo para pacientes que apresentem alguma contraindicação. As contraindicações absolutas são representadas por: histórico pessoal ou familiar de Carcinoma Medular da Tireoide (CMT), Síndrome de Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2 (NEM 2), hipersensibilidade ao medicamento, gravidez, aleitamento, com representantes específicos (exenatida e lixisenatida) contraindicados em caso de insuficiência renal grave. Além disso, é relevante ter precaução com pacientes que têm histórico de pancreatite, gastroparesia, retinopatia diabética, colelitíase/colecistite e risco de hipoglicemia (PRAXIS MEDICAL INSIGHTS, 2025). Logo, o uso nessas condições pode aumentar o risco de eventos adversos graves, como exacerbação de sintomas gastrointestinais, recorrência de pancreatite ou potenciais implicações oncológicas.. Portanto, a prescrição em cenários de contraindicação formal ou sem avaliação criteriosa da relação risco-benefício contraria diretrizes clínicas e reforça a necessidade de acompanhamento médico para garantir segurança terapêutica.

Implicações éticas, regulatórias e em saúde pública

A ampliação do uso de agonistas do receptor de GLP-1 no contexto do emagrecimento impõe reflexão ética acerca da medicalização da obesidade, especialmente diante das limitações metodológicas presentes na literatura. O

Índice de Massa Corporal (IMC), frequentemente utilizado como principal desfecho, constitui marcador imperfeito e limitado, não refletindo integralmente a complexidade da adiposidade e de suas repercussões metabólicas (HERTZER *et al.*, 2026). Ainda assim, diante da crescente prevalência de obesidade e de Doença Hepática Esteatótica Associada à Disfunção Metabólica (MASLD) em jovens, os agonistas de GLP-1 demonstraram potencial benefício duplo, com redução do IMC e melhora de biomarcadores hepáticos como a ALT (HERTZER *et al.*, 2026). Tal cenário exige que a indicação terapêutica seja fundamentada em critérios clínicos rigorosos, evitando a banalização do tratamento farmacológico como estratégia isolada de perda ponderal.

No âmbito da saúde pública, embora o risco de pancreatite associado aos agonistas de GLP-1 seja globalmente baixo, não é desprezível, sobretudo em contextos de uso inadequado, automedicação ou doses elevadas. As fragilidades metodológicas como, por exemplo, amostras reduzidas, seguimento curto e heterogeneidade diagnóstica, evidenciam a necessidade de protocolos clínicos padronizados e diretrizes baseadas em evidências robustas (MOREIRA *et al.*, 2025). Nesse contexto, a prescrição deve integrar acompanhamento multiprofissional, educação em saúde e monitorização contínua, de modo a equilibrar benefícios metabólicos com potenciais riscos, prevenindo a transformação de uma estratégia terapêutica válida em prática indiscriminada.

CONCLUSÃO

Os agonistas do receptor de GLP-1 e os agonistas duplos GLP-1/GIP representam um avanço significativo no manejo do Diabetes Mellitus tipo 2 e da obesidade, com benefícios metabólicos amplamente demonstrados na literatura recente. Seus efeitos incluem melhora do

controle glicêmico, redução ponderal clinicamente relevante e impacto favorável sobre desfechos cardiovasculares, refletindo os avanços no entendimento da fisiologia das incretinas e de sua participação na regulação metabólica.

Contudo, paralelamente à consolidação dessas terapias no âmbito clínico, observa-se expansão progressiva de seu uso para além das indicações formalmente estabelecidas, especialmente com finalidade estética ou em indivíduos sem critérios diagnósticos para obesidade ou comorbidades metabólicas. Esse cenário suscita importantes reflexões acerca da medicalização do emagrecimento e da necessidade de preservar o rigor científico e ético na prescrição dessas intervenções farmacológicas.

Embora as evidências disponíveis apontem para um perfil de segurança globalmente favorável, ainda existem lacunas relacionadas aos efeitos de longo prazo, particularmente quando esses medicamentos são utilizados em populações não contempladas nos principais ensaios

clínicos. Adicionalmente, aspectos como ocorrência de efeitos adversos gastrointestinais, potencial redução de massa magra e reganho ponderal após a descontinuação do tratamento reforçam a importância de uma abordagem terapêutica abrangente, que integre acompanhamento clínico, orientação nutricional e incentivo à prática regular de atividade física.

Diante desse contexto, a utilização de agonistas do receptor de GLP-1 deve permanecer fundamentada em critérios clínicos bem definidos, avaliação individualizada da relação risco-benefício e acompanhamento multiprofissional contínuo. Adicionalmente, a ampliação de estudos longitudinais e de investigações em diferentes perfis populacionais será fundamental para aprofundar a compreensão acerca da segurança e da efetividade dessas terapias no longo prazo, contribuindo para uma prática clínica mais segura, ética e baseada em evidências.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CAO, C., YANG, S. & ZHOU, Z. GLP-1 Receptor Agonists and Pancreatic Safety Concerns in Type 2 Diabetic Patients: Data from Cardiovascular Outcome Trials. *Endocrine*, v. 68, n. 3, p. 518-525, 2020. DOI 10.1007/s12020-020-02223-6.

CEASOVSCIIH, A. *et al.* Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Muscle Mass Effects. *Pharmacological Research*, v. 220, p. 107927, 2025. DOI 10.1016/j.phrs.2025.107927.

CHOO, Y. N. *et al.* Insulin Resistance Induced by Obesity: Mechanisms, Metabolic Implications and Therapeutic Approaches. *Molecular Biology Reports*, v. 53, 2026. DOI 10.1007/s11033-026-11509-3.

DAMANIK, J. & YUNIR, E. Type 2 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairment. *Acta Medica Indonesiana*, v. 53, n. 2, p. 213-220, 2021. Disponível em: <https://www.actamedindones.org/index.php/ijim/article/view/979>. Acesso em: 25 fev. 2026.

DRUCKER, D. J. *et al.* Glucagon-Like Peptide I Stimulates Insulin Gene Expression and Increases Cyclic Adenosine Monophosphate Levels in a Rat Islet Cell Line. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 84, n. 10, p. 3434-3438, 1987.

ELASHOFF, M. *et al.* Pancreatitis, Pancreatic, and Thyroid Cancer With Glucagon-Like Peptide-1 Based Therapies. *Gastroenterology*, v. 141, n. 1, p. 150-156, 2011. DOI 10.1053/j.gastro.2011.02.018.

FIGLIOLI, G. *et al.* Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Risk of Gastrointestinal Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pharmacological Research*, p. 107401, 2024. DOI 10.1016/j.phrs.2024.107401.

GHUSN, W. & HURTADO, M. D. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Obesity: Weight Loss Outcomes, Tolerability, Side Effects, and Risks. *Obesity Pillars*, v. 12, p. 100127, 2024. DOI 10.1016/j.obpill.2024.100127.

HERTZER, A. *et al.* The Effect of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Alanine Aminotransferase and Other Metabolic Parameters in Youths with Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Investigative Medicine*, 2025. DOI: 10.1177/21532176251413898.

ISMAIEL, A. *et al.* Gastrointestinal Adverse Events Associated with Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Non-Diabetic Patients with Overweight or Obesity: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *International Journal of Obesity*, v. 49, n. 10, p. 1946-1957, 2025. DOI 10.1038/s41366-025-01859-6.

KOLLI, R. T. *et al.* Rebound or Retention: A Meta-Analysis of Weight Regain After the Discontinuation of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Other Anti-Obesity Drugs. *Cureus*, v. 17, n. 10, p. e94926, 2025. DOI 10.7759/cureus.94926.

LINGE, J. *et al.* Muscle Mass and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: Adaptive or Maladaptive Response to Weight Loss. *Circulation*, v. 150, n. 16, p. 1288-1298, 2024. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.067676>. Acesso em: 2 mar. 2026.

LIU, Q. K. *et al.* Mechanisms of Action and Therapeutic Applications of Glucagon-Like Peptide-1 and Dual GIP/GLP-1 Receptor Agonists. *Frontiers in Endocrinology*, v. 15, 2024.

LO, S. C. & YEH, H. J. Acute Pancreatitis Associated with Semaglutide in a Patient with Multimorbidity: A Case Report. *Cureus*, 2026.

MOREIRA, M. *et al.* Incidence of Pancreatitis in Patients Using Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: A Systematic Review. *Contribuciones a las Ciencias Sociales*, 2024. Disponível em: <https://ojs.revistacontribuciones.com/ojs/index.php/clcs/article/view/22253>. Acesso em: 28 fev. 2026.

PRAXIS MEDICAL INSIGHTS. Contraindications and Precautions for Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. *Praxis Medical Insights*, 2025. Disponível em: <https://praxismed.org/article/a8dfa27e-900e-46bc-a5f8-0d9615f0ab1c>. Acesso em: 26 fev. 2026.

PROPFE, L. E. & SEIFERT, R. Misrepresentation of Semaglutide in Social Media. *Naunyn Schmiedebergs Archives of Pharmacology*, v. 399, n. 1, p. 815-832, 2026. DOI 10.1007/s00210-025-04403-5.

QUARENGHI, M. *et al.* Weight Regain After Liraglutide, Semaglutide or Tirzepatide Interruption: A Narrative Review of Randomized Studies. *Journal of Clinical Medicine*, v. 14, n. 11, p. 3791, 2025. DOI 10.3390/jcm14113791.

SILVERII, G. A. *et al.* Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Risk of Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Obesity and Metabolism*, 2023. DOI: 10.1111/dom.15382.

SODHI, M. *et al.* Risk of Gastrointestinal Adverse Events Associated with Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss. *Journal of the American Medical Association*, v. 330, n. 18, 2023.

SPINELLI, K. J. *et al.* Health Disparity Clusters of Off Label Prescriptions for Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. *American Journal of Medicine Open*, v. 13, p. 100100, 2025. DOI 10.1016/j.ajmo.2025.100100.

SUN, Y. *et al.* Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists with Risk of Cancers: Evidence from Drug Target Mendelian Randomization and Clinical Trials. *International Journal of Surgery*, v. 110, p. 4688-4694, 2024.

USSHER, J. R. & DRUCKER, D. J. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: Cardiovascular Benefits and Mechanisms of Action. *Nature Reviews Cardiology*, v. 20, n. 7, p. 463-474, 2023. DOI 10.1038/s41569-023-00766-0.

WHARTON, S. *et al.* Managing the Gastrointestinal Side Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Obesity: Recommendations for Clinical Practice. *Postgraduate Medicine*, v. 134, n. 1, p. 14-19, 2022. DOI 10.1080/00325481.2021.2002616.

WOLFE, M. M. *et al.* Glucose Dependent Insulinotropic Polypeptide in Incretin Physiology: Role in Health and Disease. *Endocrine Reviews*, v. 46, n. 4, p. 479-500, 2025. DOI 10.1210/endrev/bnaf006.

ZHONG, Y., WU, T. & KHAN, N. U. Association Between Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists as a Class and Colorectal Cancer Risk: A Meta Analysis of Retrospective Cohort Studies. *BMC Gastroenterology*, v. 25, p. 614, 2025. DOI: 10.1186/s12876-025-04211-4.