

EXPOSIÇÃO A AGONISTAS DO GLP-1 NO PERÍODO PERICONCEPCIONAL: DESFECHOS MATERNOS E FETAIS

Carla Victoria Franco da Cruz¹
Geysa Claudio de Souza¹
Mariana Borges Sodré Lopes²
Alexandra Gomes Alencar³
Sâmilly Alves de Almeida³
Vithor Arruda Alencar Lima e Silva³
Karla Luiza Anchieta da Silva⁴
Maria Auxilian Alves Ehm⁵

RESUMO

Introdução: Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) são crescentemente utilizados por mulheres em idade reprodutiva para diabetes tipo 2 e obesidade, tornando mais frequente a exposição inadvertida próxima à concepção. **Objetivo:** Sintetizar as evidências sobre desfechos maternos e fetais associados à exposição periconcepcional aos agonistas do GLP-1. **Método:** Revisão integrativa nas bases PubMed/MEDLINE e SciELO, com estudos publicados entre janeiro de 2020 e agosto de 2026. **Incluíram-se** estudos humanos que avaliaram exposição antes da concepção ou no primeiro trimestre e relataram desfechos gestacionais, maternos, fetais ou neonatais. **Resultados:** Doze estudos foram incluídos. Coortes com comparadores ajustados não identificaram aumento consistente de malformações congênitas maiores após exposição inadvertida. Entretanto, estimativas permaneceram imprecisas, e resultados sobre perda gestacional, prematuridade e complicações maternas variaram conforme indicação terapêutica e controle de confundidores. A suspensão próxima à gestação associou-se a maior ganho ponderal gestacional, enquanto uso pré-concepcional mais remoto apresentou associações favoráveis, possivelmente relacionadas à otimização metabólica. **Conclusão:** As evidências atuais afastam um grande sinal teratogênico, mas não comprovam segurança para uso intencional na gestação. Aconselhamento reprodutivo, interrupção planejada e transição terapêutica individualizada permanecem essenciais.

Palavras-chave: Agonistas do receptor de GLP-1; Período periconcepcional; Gravidez; Anormalidades congênitas; Resultado da gravidez.

INTRODUÇÃO

Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) melhoram o controle glicêmico, reduzem o apetite e promovem perda ponderal, sendo amplamente utilizados no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e da obesidade. A expansão do uso desses medicamentos entre mulheres em idade reprodutiva aumenta a possibilidade de exposição durante a concepção, inclusive porque a melhora metabólica e a redução de peso podem favorecer o restabelecimento da ovulação em algumas pacientes. Nesse cenário, tornam-se mais frequentes as gestações não planejadas durante o tratamento. Entretanto, como gestantes foram excluídas dos ensaios clínicos, as evidências sobre a segurança materno-fetal desses fármacos permanecem limitadas.¹

¹ Discente do curso de medicina da AFYA – Faculdade de Ciências Médicas de Mancapuru – AM

² Discente do curso de medicina da AFYA – Faculdade de Ciências Médicas de Porto Nacional – TO

³ Discente do curso de medicina da AFYA – Faculdade de Ciências Médicas de Palmas – TO

⁴ Discente do curso de medicina da AFYA – Faculdade de Ciências Médicas de Marabá – PA

⁵ Docente do curso de medicina da AFYA – Faculdade de Ciências Médicas de Mancapuru – AM

Essa lacuna assume particular relevância diante dos achados pré-clínicos de redução do crescimento fetal, anomalias esqueléticas ou viscerais e perda embrionária em algumas espécies. Tais alterações, contudo, foram frequentemente observadas em associação com toxicidade materna e redução da ingestão alimentar, o que dificulta atribuí-las exclusivamente à ação farmacológica. Essa dificuldade também se estende aos estudos em humanos, uma vez que diabetes e obesidade elevam, independentemente do tratamento, o risco basal de malformações congênitas e complicações obstétricas. Portanto, a interpretação dos desfechos requer distinguir os possíveis efeitos do medicamento daqueles relacionados à doença de base, ao controle glicêmico e ao estado nutricional materno.^{1,2}

Além desses fatores, a própria definição de exposição periconcepcional varia entre os estudos, podendo abranger desde os meses anteriores à concepção até o término do primeiro trimestre. Essa heterogeneidade temporal é clinicamente relevante, pois cada janela representa uma situação distinta: a exposição anterior à concepção pode refletir os efeitos da otimização metabólica pré-gestacional; a manutenção do tratamento no início da gravidez pode resultar em exposição embrionária durante a organogênese; e a suspensão do medicamento pode ser seguida por reganho ponderal ou piora do controle glicêmico. Diante dessas diferentes possibilidades, esta revisão objetivou sintetizar os desfechos maternos e fetais associados à exposição aos agonistas do GLP-1 no período periconcepcional, considerando a janela de exposição, a indicação terapêutica e o grupo comparador.¹⁻³

MÉTODO

Revisão integrativa conduzida no PubMed/MEDLINE e ScIELO, com busca final em 15 de agosto de 2026. Utilizaram-se combinações dos descritores e termos livres “*glucagon-like peptide-1 receptor agonists*”, “*GLP-1 receptor agonist*”, *semaglutide*, *liraglutide*, *dulaglutide*, *exenatide*, *pregnancy*, *periconception*, *preconception*, *congenital abnormalities* e *pregnancy outcome*”. Foram elegíveis estudos originais em humanos, publicados em inglês, português ou espanhol entre janeiro de 2020 e agosto de 2026, que avaliaram exposição até dois anos antes da concepção ou durante o primeiro trimestre e relataram desfechos maternos, fetais ou neonatais. Excluíram-se revisões, relatos isolados, estudos exclusivamente animais, protocolos e trabalhos sem definição temporal da exposição.

Dois revisores realizaram triagem por título e resumo, leitura integral e extração padronizada de país, desenho, população, fármaco, janela de exposição, comparador, ajuste e desfechos. Divergências foram resolvidas por consenso. Devido à heterogeneidade clínica e metodológica, realizou-se síntese narrativa, organizando-se os achados em malformações e perdas

gestacionais, desfechos obstétricos e repercussões da interrupção. Por utilizar dados publicados e agregados, a revisão dispensou apreciação por Comitê de Ética em Pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Doze estudos preencheram os critérios de elegibilidade, incluindo coortes multinacionais e nacionais baseadas em registros, uma coorte prospectiva vinculada a serviços de informação teratológica, análises retrospectivas de prontuários ou redes clínicas e uma emulação de ensaio-alvo. O número de gestações expostas variou de 13 a 35.083, e as janelas de exposição abrangeram desde prescrições nos dois anos anteriores à gravidez até a continuidade do tratamento durante o primeiro trimestre. Em razão dessa heterogeneidade, os achados foram organizados em três eixos: segurança fetal, desfechos maternos e obstétricos e repercussões metabólicas da suspensão.³⁻¹⁴

Quanto à segurança fetal, Cesta *et al.* analisaram 51.826 gestações de mulheres com diabetes mellitus tipo 2 em países nórdicos, nos Estados Unidos e em Israel. Entre 938 exposições aos agonistas do GLP-1 no período compreendido entre 90 dias antes da gestação e o final do primeiro trimestre, a prevalência de malformações congênitas maiores foi de 8,3%, comparada a 7,8% entre gestantes tratadas com insulina. O risco relativo ajustado foi de 0,95 (IC95%: 0,72–1,26), não indicando aumento expressivo do risco. Entretanto, a ausência de informações sobre o controle glicêmico materno e a imprecisão da estimativa impedem excluir efeitos de menor magnitude.³

Esse resultado foi corroborado por Dao *et al.*, que acompanharam prospectivamente 168 gestações expostas no primeiro trimestre. Malformações maiores ocorreram em 2,6% dos casos, sem aumento em comparação com gestantes com diabetes tratadas com outros antidiabéticos (2,3%; OR ajustada: 0,98; IC95%: 0,16–5,82) ou com gestantes com sobrepeso ou obesidade sem diabetes (3,9%; OR ajustada: 0,54; IC95%: 0,11–2,75). Também não houve aumento das perdas gestacionais.⁴ Em Taiwan, Chou *et al.* compararam 160 exposições periconcepcionais com 606 gestações tratadas com insulina e não encontraram aumento significativo de malformações, natimortalidade, prematuridade ou nascimento pequeno para a idade gestacional. Os amplos intervalos de confiança desses estudos, contudo, demonstram poder limitado para afastar riscos raros.¹²

A comparação entre continuidade e interrupção foi aprofundada por Brown *et al.* em uma emulação de ensaio-alvo com 3.572 gestações de mulheres que já utilizavam agonistas do GLP-1 antes da concepção. O risco de nascimento não vivo foi de 29,7% entre aquelas que continuaram o tratamento no primeiro trimestre e de 27,1% entre as que o interromperam, correspondendo a RR ajustado de 1,09 (IC95%: 0,98–1,23). Também não foram observados aumentos conclusivos

de malformações ou alterações do crescimento fetal.¹³ Em uma população mais ampla, Lewin *et al.* analisaram 143.593 gestações com diabetes pré-gestacional, das quais 35.083 apresentaram registro de agonistas do GLP-1 em algum momento da gravidez. A frequência global de malformações foi idêntica nos grupos exposto e não exposto, correspondendo a 3,3%. Embora as usuárias tenham apresentado maiores frequências brutas de algumas complicações obstétricas, a ausência de ajuste individual não permite atribuí-las ao medicamento.⁶

As evidências específicas para semaglutida permanecem menos precisas. Morton e He descreveram 13 exposições no primeiro trimestre, predominantemente entre mulheres com diabetes, sem identificar padrão de malformações atribuível ao fármaco. A ocorrência de prematuridade, nascimento grande para a idade gestacional e complicações neonatais concentrou-se entre participantes com diabetes, limitando a inferência causal.⁵ Na Dinamarca, Kolding *et al.* identificaram 32 exposições à semaglutida em uma coorte de 104.422 gestações. Não houve aumento de malformações em comparação com gestantes tratadas com insulina ou não expostas a antidiabéticos. Prematuridade, nascimento grande para a idade gestacional, hipoglicemia e icterícia neonatal foram mais frequentes que no grupo não exposto, mas semelhantes às frequências encontradas entre usuárias de insulina, sugerindo influência relevante das condições metabólicas maternas.¹⁰

Em relação aos desfechos maternos e obstétricos, Hanif *et al.* avaliaram 3.652 mulheres com diabetes tipo 2 após pareamento por escore de propensão. Não foram encontradas diferenças significativas na mortalidade materna, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, nem nas anomalias cardíacas ou renais fetais. A janela de exposição, entretanto, estendeu-se de um ano antes até um mês após o diagnóstico da gestação no primeiro trimestre, não sendo possível confirmar exposição embrionária em todas as participantes.¹¹

A influência da indicação terapêutica foi demonstrada por Hviid *et al.* em uma coorte dinamarquesa de 756.636 gestações, com 529 exposições periconcepcionais. Após pareamento, a prematuridade permaneceu aumentada quando liraglutida ou semaglutida foram utilizadas para diabetes, com OR ajustadas de 1,70 e 1,84, respectivamente. Essa associação não foi observada quando os medicamentos foram empregados para controle do peso, sugerindo que o diabetes e sua gravidade podem explicar parte do risco, embora não seja possível excluir completamente a influência farmacológica ou os efeitos da transição terapêutica.⁷

Os estudos sobre uso pré-concepcional e suspensão acrescentaram outra dimensão à análise. Em 4.267 pares, Imbroane *et al.* associaram prescrições nos dois anos anteriores à gravidez a menores chances de diabetes gestacional, distúrbios hipertensivos, prematuridade e cesariana. Esses achados podem refletir benefícios da perda ponderal e da otimização metabólica pré-

concepcional; entretanto, a janela extensa não comprova uso próximo à concepção e permanece sujeita a confundimento residual.⁸

Em sentido complementar, Maya *et al.* observaram ganho ponderal gestacional 3,3 kg maior entre mulheres que utilizaram agonistas do GLP-1 antes ou no início da gravidez e posteriormente interromperam o tratamento, além de maior probabilidade de ganho excessivo e de alguns desfechos obstétricos adversos.⁹ Yu *et al.* também encontraram maiores riscos de ganho ponderal excessivo, diabetes gestacional, crescimento fetal excessivo e cesariana entre usuárias e ex-usuárias de semaglutida em relação às não usuárias. Entretanto, não houve diferenças significativas entre mulheres que continuaram o medicamento no início da gestação e aquelas que o haviam interrompido. Em conjunto, esses achados sugerem que a condição metabólica basal e o reganho ponderal após a suspensão podem contribuir mais para determinados desfechos do que a exposição intrauterina isolada.¹⁴

De modo geral, os estudos não demonstraram aumento consistente das malformações congênitas maiores após exposição inadvertida aos agonistas do GLP-1. Essa constatação representa ausência de um grande sinal teratogênico detectável, e não comprovação de segurança. A interpretação permanece limitada pela heterogeneidade das janelas de exposição, pelo uso de prescrições como medida indireta, pela possível sobreposição entre bases populacionais e pelo confundimento por diabetes, obesidade, controle glicêmico e trajetória ponderal.³⁻¹⁴ Assim, uma exposição acidental não justifica, isoladamente, presumir dano fetal. Para gestações planejadas, recomenda-se interrupção orientada, transição terapêutica e acompanhamento do peso e da glicemia, respeitando a meia-vida e as recomendações específicas de cada medicamento.^{1,2}

CONCLUSÃO

A exposição inadvertida a agonistas do GLP-1 no período periconcepcional não foi associada, até o momento, a aumento consistente de malformações congênitas maiores. A evidência, contudo, é insuficiente para apoiar uso intencional durante a gestação. Os resultados maternos e obstétricos parecem depender da indicação, da condição metabólica basal e das consequências da suspensão. Portanto, a abordagem mais segura combina planejamento reprodutivo, interrupção individualizada, transição terapêutica e vigilância de peso e glicemia, sem alarmismo diante de exposições acidentais.

REFERÊNCIAS

1. Drummond RF, Seif KE, Reece EA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist use in pregnancy: a review. *Am J Obstet Gynecol.* 2025;232(1):17-25. doi:10.1016/j.ajog.2024.08.024.

2. Lee IO, Ghiasi M, Wong K, Walker M. Outcomes of maternal periconceptional exposure to glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a scoping review of evidence and reporting trends. *J Obstet Gynaecol Can.* 2026;48(1):103191. doi:10.1016/j.jogc.2025.103191.
3. Cesta CE, Rotem R, Bateman BT, Chodick G, Cohen JM, Furu K, et al. Safety of GLP-1 receptor agonists and other second-line antidiabetics in early pregnancy. *JAMA Intern Med.* 2024;184(2):144-152. doi:10.1001/jamainternmed.2023.6663.
4. Dao K, Shechtman S, Weber-Schoendorfer C, Winterfeld U, Panchaud A, Grigoriadis S, et al. Use of GLP1 receptor agonists in early pregnancy and reproductive safety: a multicentre, observational, prospective cohort study based on the databases of six Teratology Information Services. *BMJ Open.* 2024;14(4):e083550. doi:10.1136/bmjopen-2023-083550.
5. Morton A, He J. Pregnancy outcomes following first trimester exposure to semaglutide. *Obstet Med.* 2026;19(2):104-107. doi:10.1177/1753495X251346330.
6. Lewin Z, Snow S, Lee JA, Wilkie G. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists among pregnancies with pregestational diabetes and its relationship with congenital malformations. *Am J Perinatol.* 2026;43(7):984-988. doi:10.1055/a-2716-1639.
7. Hviid KVR, Banasik K, Mortensen LH, Nielsen HS. Periconceptional GLP-1 receptor agonist exposure and obstetric outcomes: a Danish nationwide cohort study. *Hum Reprod Open.* 2026;2026(2):hoag015. doi:10.1093/hropen/hoag015.
8. Imbroane MR, LeMoine F, Nau CT. Preconception glucagon-like peptide-1 receptor agonist use associated with decreased risk of adverse obstetrical outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2025;233(2):116.e1-116.e7. doi:10.1016/j.ajog.2025.01.019.
9. Maya J, Pant D, Fu Y, James K, Batlle C, Hsu S, et al. Gestational weight gain and pregnancy outcomes after GLP-1 receptor agonist discontinuation. *JAMA.* 2025;334(24):2186-2196. doi:10.1001/jama.2025.20951.
10. Kolding L, Henriksen JN, Sædder EA, Ovesen PG, Pedersen LH. Pregnancy outcomes after semaglutide exposure. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2025;136(4):e70021. doi:10.1111/bcpt.70021.
11. Hanif M, Hays AG, Nagarajan JS, Sah SP, Weinstock RS, Taub CC. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonist use during the first trimester in pregnant women with type 2 diabetes. *Am J Cardiol.* 2025;246:10-13. doi:10.1016/j.amjcard.2025.03.013.
12. Chou YC, Weng SH, Cheng FS, Tseng CH, Hu HY, Liu CH. Unintentional periconceptional exposure to glucagon-like peptide-1 receptor agonists and adverse pregnancy outcomes: a nationwide cohort study in Taiwan. *Diabetes Obes Metab.* 2026;28(2):1420-1430. doi:10.1111/dom.70334.
13. Brown JP, Huybrechts KF, Straub L, Paterno E, Seely EW, Bateman BT, et al. Continuing glucagon-like peptide-1 receptor agonists into the first trimester of pregnancy and pregnancy outcomes: a target trial emulation study using claims information. *Ann Intern Med.* 2026;179(7). doi:10.7326/ANNALS-25-04820.
14. Yu Y, Li X, Groth SW, Zaman A, Chao AM, Phelan S, et al. Gestational weight gain and pregnancy outcomes after semaglutide exposure. *Obstet Gynecol.* 2026;148(2):229-237. doi:10.1097/AOG.0000000000006325.