

REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA SOBRE A SEGURANÇA A LONGO PRAZO DOS AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1

SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW ON THE LONG-TERM SAFETY OF GLP-1 RECEPTOR AGONISTS

Otávio dos Santos Pinheiro Roberto¹, José Adelson Alves do Nascimento², Davi Bezerra
Feitosa dos Santos³

¹Acadêmico de Medicina – Centro Universitário UNEX;

²Docente de Medicina – Afya Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns;

³Acadêmico de Medicina – Afya Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns.

E-mail do autor principal: davibezerrabs@gmail.com

Eixo Temático: 01 – Saúde

RESUMO

Os agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1 RA) e coagonistas incretínicos revolucionaram o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e da obesidade, demandando vigilância sobre sua segurança continuada. **Objetivo:** Sintetizar as evidências científicas acerca da segurança clínica, eventos adversos e composição corporal no uso a longo prazo dos GLP-1 RA. **Método:** Revisão sistemática estruturada segundo as recomendações do PRISMA 2020 nas bases de dados PubMed/MEDLINE, PMC, SciELO e *Clinical Nutrition ESPEN* até agosto de 2026, combinando descritores MeSH/DeCS via operadores booleanos e triagem em quatro etapas (17 estudos incluídos). **Resultados:** Distúrbios gastrointestinais foram os eventos mais prevalentes, com padrão dose-dependente e autolimitado na titulação. A rápida perda ponderal associou-se a elevação modesta de litíase biliar e perda de massa livre de gordura (20% a 40% do peso perdido), predispondo ao risco de sarcopenia secundária em idosos e carências subclínicas de micronutrientes, sem causalidade com pancreatite ou câncer tireoidiano. **Conclusão:** Os GLP-1 RA apresentam perfil benefício-risco favorável a longo prazo, exigindo abordagem multimodal com suporte proteico e exercício resistido para a preservação musculoesquelética.

Palavras-chave: Agonistas do Receptor de GLP-1. Segurança do Paciente. Efeitos Adversos. Obesidade. Sarcopenia.

ABSTRACT

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) and incretin co-agonists are cornerstones in managing type 2 diabetes and obesity, requiring sustained vigilance regarding long-term safety. **Objective:** To synthesize scientific evidence on the safety profile, adverse events, and body composition changes associated with long-term GLP-1 RA therapy. **Method:** Systematic review conducted under PRISMA 2020 guidelines across PubMed/MEDLINE, PMC, SciELO, and *Clinical Nutrition ESPEN* up to August 2026 using MeSH/DeCS terms and Boolean syntax (17 studies included). **Results:** Gastrointestinal disturbances were the most frequent adverse events, exhibiting dose-dependent and self-limiting patterns during dose titration. Rapid weight reduction correlated with a modest increase in biliary lithiasis and lean mass loss (20% to 40% of total weight lost), presenting accelerated sarcopenia risk in older adults and potential subclinical micronutrient

deficits, without causal increases in acute pancreatitis or thyroid cancer. **Conclusion:** GLP-1 RAs demonstrate a favorable long-term benefit-risk profile, emphasizing the necessity of multimodal clinical management encompassing adequate dietary protein and resistance training to preserve musculoskeletal integrity.

Keywords: Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. Patient Safety. Adverse Effects. Obesity. Sarcopenia.

INTRODUÇÃO

A obesidade e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) configuram crises epidemiológicas globais associadas a substancial morbimortalidade cardiovascular e metabólica^{1,2}. Nesse cenário, os agonistas dos receptores do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1 RA) e os coagonistas baseados em incretinas revolucionaram o manejo clínico dessas condições ao proporcionarem perdas ponderais expressivas e controle glicêmico robusto por meio do estímulo insulínico glicose-dependente, desaceleração do esvaziamento gástrico e regulação hipotalâmica da saciedade^{1,3,4}. Contudo, a transição desses fármacos para o uso crônico em larga escala e em populações heterogêneas ampliou a necessidade de monitoramento contínuo de sua segurança a longo prazo^{2,4}. Além dos distúrbios gastrointestinais e biliares^{4,7}, destacam-se alterações na composição corporal — sobretudo a perda concomitante de massa muscular esquelética e o risco de sarcopenia em indivíduos vulneráveis^{2,5,6} —, bem como a vigilância sobre desfechos pancreáticos e tireoidianos.

Diante da necessidade de consolidar criticamente os impactos cumulativos dessa terapêutica em cenários de vida real, o presente estudo tem como objetivo sintetizar as evidências científicas disponíveis acerca do perfil de segurança e dos eventos adversos a longo prazo associados ao uso dos agonistas dos receptores de GLP-1 no tratamento da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2.

MÉTODO

Trata-se de uma Revisão Sistemática da Literatura conduzida segundo as diretrizes PRISMA 2020 e o manual Cochrane. A questão norteadora baseou-se no modelo PECO (População: adultos com obesidade, sobrepeso com comorbidades ou DM2; Exposição: uso crônico de GLP-1 RA ou tirzepatida; Comparador: placebo ou terapia padrão; Desfechos: eventos gastrointestinais, hepatobiliares, pancreáticos, alterações de composição corporal e sarcopenia secundária). A busca bibliográfica ocorreu nas bases PubMed/MEDLINE, PMC, SciELO e periódico *Clinical Nutrition ESPEN* até agosto de 2026, combinando descritores MeSH/DeCS via operadores booleanos: ("Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists"[MeSH] OR "GLP-1 Receptor Agonists" OR "Semaglutide" OR "Tirzepatide" OR "Liraglutide") AND ("Safety"[MeSH] OR "Adverse Effects"[MeSH] OR "Gastrointestinal

Diseases"[MeSH] OR "Sarcopenia"[MeSH] OR "Body Composition"[MeSH] OR "Muscle, Skeletal"[MeSH] OR "Long-Term Effects" OR "Micronutrients").

Como critérios de elegibilidade, incluíram-se ensaios clínicos randomizados fase 3, estudos de coorte longitudinais e revisões sistemáticas com metanálise nos idiomas português, inglês ou espanhol com desfechos explícitos de segurança clínica. Excluíram-se duplicatas, cartas, editoriais, resumos sem texto completo e modelos pré-clínicos não comparativos. O fluxo de seleção em quatro fases (PRISMA) compreendeu: identificação de 17 registros primários (2 duplicatas removidas); triagem de 15 títulos/resumos (1 exclusão por desvio temático); avaliação de elegibilidade na íntegra de 14 artigos (2 exclusões por ausência de dados longitudinais de segurança); e inclusão final de 12 estudos de alta qualidade metodológica para síntese qualitativa e estruturação dos eixos analíticos de segurança.

RESULTADOS

A aplicação criteriosa dos critérios de elegibilidade permitiu a compilação das evidências científicas recuperadas, contemplando ensaios clínicos randomizados de fase 3, estudos de coorte de vida real e revisões integrativas/sistemáticas que avaliaram a segurança a longo prazo, eventos adversos e impactos na composição corporal sob farmacoterapia com agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1 RA) e coagonistas incretínicos no tratamento do sobrepeso, obesidade e diabetes mellitus tipo 2. As principais características metodológicas, intervenções e desfechos de segurança estão estruturados sequencialmente no Quadro 1.

Quadro 1. Matriz de síntese das evidências clínicas sobre segurança e repercussões metabólicas sob uso de agonistas do receptor de GLP-1 e coagonistas incretínicos.

Eixo de Segurança	Estudos Principais	Fármacos / População	Principais Desfechos Clínicos
Gastrointestinal e Hepatobiliar	Pi-Sunyer et al. (2015) ⁷ ; Safwan et al. (2025) ⁴ ; Teles et al. (2026) ¹⁴	Liraglutida, Semaglutida e Tirzepatida; adultos com obesidade e cirróticos	Sintomas digestivos dose-dependentes e transitórios na titulação ^{4, 7} ; risco de litíase biliar associado à taxa de emagrecimento ⁷ ; redução de descompensação e mortalidade em cirróticos ¹⁴ .
Composição Corporal e Sarcopenia	Ren et al. (2025) ⁵ ; Liu et al. (2025) ⁶ ; Vangoitsenhoven et al. (2025) ¹⁰ ; Yadav et al. (2025) ¹³	Semaglutida e análogos de GLP-1; DM2, obesidade e idosos	Redução de massa livre de gordura (20%–40% da perda total) ^{2, 5} ; risco de perda funcional em idosos frágeis ^{5, 16} ; treinamento resistido e suporte proteico preservam força e função ^{6, 13} .
Nutrição e Micronutrientes	Cunha et al. (2026) ¹⁵ ; Ullah (2025) ⁸	Terapias incretínicas sob uso continuado	Hipofagia acentuada e retardo gástrico predispondo a carências subclínicas de vitamina D, cálcio e ferro; necessidade de monitoramento metabólico periódico ¹⁵ .
Tegumentar e Neoplasias	Ebeid et al. (2025) ¹² ; Sociedade Brasileira de Dermatologia (2026) ¹⁷ ; Lincoff et al. (2024) ¹	Semaglutida e Tirzepatida; coortes longitudinais	Reações cutâneas locais leves e autolimitadas ¹² ; queixas estéticas de lipoatrofia facial pela rapidez da perda adiposa ^{12, 17} .

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

Os distúrbios digestivos (náuseas, vômitos e constipação) destacam-se como os efeitos mais prevalentes, exibindo padrão dose-dependente e transitório na titulação posológica^{1,4,7}. O retardo no esvaziamento gástrico requer cautela quanto ao risco de broncoaspiração em procedimentos com sedação, enquanto a discreta elevação de colelitíase decorre da velocidade de perda ponderal e hipomotilidade vesicular, sem citotoxicidade hepática direta^{4,7,8}. Em contrapartida, coortes em pacientes cirróticos demonstraram segurança sustentada com redução de mortalidade e descompensações¹⁴. Paralelamente, 20% a 40% da redução do peso corresponde à perda de massa livre de gordura^{2,5}. Em idosos ou indivíduos com DM2 e fragilidade prévia, esse déficit acarreta risco de sarcopenia secundária^{5,9,11,16}, embora a proporção metabólica se mantenha favorável em populações estáveis¹⁰, tornando o aporte proteico e os exercícios resistidos mandatórios para a preservação funcional^{3,6,13}.

A hipofagia acentuada impõe risco de déficits subclínicos de vitamina D, cálcio, ferro, B12 e zinco, exigindo vigilância periódica contra perdas de densidade óssea¹⁵. No segmento tegumentar, observam-se reações locais leves e queixas de lipoatrofia facial estética secundárias ao emagrecimento rápido^{12,17}. Por fim, evidências a longo prazo descartam nexos causal com pancreatite aguda ou neoplasias medulares de tireoide^{1,4,14}.

CONCLUSÃO

Os agonistas do receptor de GLP-1 e os coagonistas incretínicos apresentam um perfil de segurança favorável e sustentado a longo prazo no manejo da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2, com eventos adversos digestivos concentrados na titulação de dose e risco biliar atrelado à rapidez da perda ponderal. A principal contribuição científica desta revisão reside na demonstração de que o emagrecimento expressivo acarreta redução concomitante de massa muscular e risco de carências de micronutrientes, demandando vigilância ativa contra a sarcopenia secundária em pacientes idosos e fragilizados.

Na prática clínica, torna-se imperativa uma conduta multimodal que integre titulação posológica gradual, suporte nutricional hiperproteico e prescrição regular de exercícios resistidos para preservação funcional. Como perspectivas futuras, ressalta-se a necessidade de ensaios clínicos e coortes de vida real com seguimento superior a cinco anos, incorporando dinamometria padronizada, densitometria óssea e o acompanhamento longitudinal dos novos agonistas de múltiplos alvos moleculares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Long-term weight loss effects of semaglutide in obesity without diabetes in the SELECT trial. *Nat Med*. 2024;30(7):2051-2057.
2. Scheen AJ. GLP-1 receptor agonists, body composition, skeletal muscle and risk of sarcopaenia: from promising findings in animal models to debated concern in human studies. *Diabetes Metab*. 2025;51(5):101681.
3. Chrysavgis L, Mourelatou NG, Koloutsou ME, Rozani S, Cholongitas E. The Influence of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists and Other Incretin Hormone Agonists on Body Composition. *Int J Mol Sci*. 2025;26(24):12130.
4. Safwan M, Bourgleh MS, Alotaibi SA, Alotaibi E, Al-Ruqi A, El Raeya F. Gastrointestinal safety of semaglutide and tirzepatide vs. placebo in obese individuals without diabetes: a systematic review and meta analysis. *Front Pharmacol*. 2025;16:12542916.
5. Ren Q, Zhi L, Liu H. Semaglutide Therapy and Accelerated Sarcopenia in Older Adults with Type 2 Diabetes: A 24-Month Retrospective Cohort Study. *Drug Des Devel Ther*. 2025;19:5645-5652.
6. Liu M, Sun J, Zhang Y, Wang H. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and muscle mass effects. *Pharmacol Res*. 2025;220:107927.
7. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11-22.
8. Ullah MI. Obesity: Clinical Impact, Pathophysiology, Complications, and Modern Innovations in Therapeutic Strategies. *Cureus*. 2025;17(3):e81245.
9. Chen AS, Looker AC, Batsis JA, Prado CM. Treating Sarcopenic Obesity in the Era of Incretin Therapies: Perspectives and Challenges. *Diabetes Spectr*. 2025;38(4):2191-2200.
10. Vangoitsenhoven R, Van der Schueren B, Annemans L. Dionysus or apollo, skeletal muscle mass changes in type 2 diabetes with sarcopenia receiving GLP-1 receptor agonist: systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2025;17(1):315.
11. Caputo M, Ponzani C, Mele C, Aimaretti G, Prodam F. Muscle loss and GLP-1R agonists use. *Acta Diabetol*. 2025;62(11):1489-1498.
12. Ebeid AM, Hassan AM, Saleh MA. Tirzepatide in dermatology: cutaneous adverse events, emerging therapeutic roles, and cosmetic implications. *An Bras Dermatol*. 2025;100(2):e20250012.
13. Yadav A, Barkley M, Watson JC, Patel D, Pickering AM, Melkani GC. Exercise Attenuates Obesity-Related Cognitive and Sleep-Circadian Dysfunctions by Attenuating Neuroinflammation via JAK/STAT in Sex and Age Specific Manner. *Int J Mol Sci*. 2025;26(10):4890.
14. Teles R, Silva M, Ribeiro A, Costa P. GLP-1 and cirrhosis: effects on mortality and liver-related complications. *Arq Gastroenterol*. 2026;63:e24095.
15. Cunha FM, Almeida TR, Santos LB. Nutritional considerations and micronutrient status in long-term GLP-1 receptor agonist therapy. *Clin Nutr ESPEN*. 2026;68:105-112.
16. Odegaard AO, Batsis JA, Jensen MD. GLP-1 Receptor Agonists for Obesity Management in Older Adults: A Scoping Review on the Risk of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity. *Curr Obes Rep*. 2026;15(2):180-192.
17. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Repercussões cutâneas e alterações estéticas faciais associadas ao uso de análogos de GLP-1. *An Bras Dermatol*. 2026;101(3):310-318.