

EXPOSIÇÃO AOS AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1 NO PERÍODO PERICONCEPCIONAL E INÍCIO DA GESTAÇÃO: DESFECHOS MATERNOS, FETAIS E NEONATAIS

EXPOSURE TO GLP-1 RECEPTOR AGONISTS DURING THE PERICONCEPTIONAL PERIOD AND EARLY PREGNANCY: MATERNAL, FETAL, AND NEONATAL OUTCOMES

Allyka Calvante Silva¹ e Kélia Aparecida Moreira de Assis²

1. Acadêmico do curso Medicina da Afya UNITPAC Y; 2. Professora do curso Medicina da Faculdade Afya UNITPAC.

E-mail: allykacavalcante.20@gmail.com

Eixo Temático: 01__

RESUMO

Introdução: Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) são utilizados principalmente no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e da obesidade e apresentam uso crescente entre mulheres em idade reprodutiva. A exposição inadvertida durante o período periconcepcional e o início da gestação suscita preocupação quanto aos possíveis efeitos maternos, fetais e neonatais, uma vez que os dados disponíveis ainda são limitados. **Objetivo:** Analisar as evidências disponíveis sobre os desfechos maternos, fetais e neonatais associados à exposição aos agonistas do receptor de GLP-1 no período periconcepcional e no início da gestação. **Método:** Realizou-se revisão integrativa da literatura nas bases PubMed/MEDLINE, Web of Science, LILACS e SciELO, com busca realizada em julho de 2026. Foram considerados elegíveis estudos originais em humanos que avaliaram exposição a agonistas do receptor de GLP-1 no período periconcepcional ou durante o início da gestação e apresentaram desfechos maternos, fetais ou neonatais. **Resultados:** Foram identificados 115 registros e, após as etapas de seleção e avaliação de elegibilidade, foram considerados estudos primários que avaliaram principalmente semaglutida e liraglutida. Em uma coorte prospectiva multicêntrica com 168 gestações expostas no primeiro trimestre, a frequência de malformações maiores foi de 2,6%, sem aumento estatisticamente significativo em comparação com mulheres com diabetes ou com sobrepeso/obesidade. Em estudo retrospectivo com 13 gestantes expostas à semaglutida no primeiro trimestre, foi observada uma malformação cardíaca importante em um recém-nascido, em contexto de diabetes materno com controle glicêmico inadequado, obesidade e hipertensão. Em grande coorte dinamarquesa, envolvendo 756.636 gestações, 529 apresentaram exposição periconcepcional a liraglutida ou semaglutida; após ajuste por escore de propensão, o aumento de parto prematuro permaneceu restrito às mulheres que utilizavam os medicamentos para tratamento do diabetes. **Conclusão:** Os estudos disponíveis não demonstram associação consistente entre exposição periconcepcional ou no início da gestação aos agonistas do receptor de GLP-1 e aumento de malformações congênitas maiores. Entretanto, alguns estudos identificaram associações com desfechos obstétricos, especialmente prematuridade, que podem estar relacionados às condições metabólicas maternas. A evidência permanece limitada e não permite estabelecer segurança reprodutiva definitiva.

Palavras-chave: Agonistas do Receptor de GLP-1; Exposição a Medicamentos; Desfechos da Gravidez; Malformações Congênitas; Saúde Materno-Infantil.

ABSTRACT

Introduction: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) are mainly used for the treatment of type 2 diabetes mellitus and obesity and are increasingly prescribed to women of reproductive age. Inadvertent exposure during the periconceptional period and early pregnancy raises concerns regarding maternal, fetal, and neonatal safety, as available evidence remains limited. **Objective:** To analyze the available evidence on maternal, fetal, and neonatal outcomes associated with exposure to GLP-1 receptor agonists during the periconceptional period and early pregnancy. **Methods:** An integrative literature review was conducted using PubMed/MEDLINE, Web of Science, LILACS, and SciELO, with searches performed in July 2026. Original human studies evaluating GLP-1 receptor agonist exposure during the periconceptional period or early pregnancy and reporting maternal, fetal, or neonatal outcomes were considered eligible. **Results:** A total of 115 records were identified. After screening and eligibility assessment, primary studies evaluating mainly semaglutide and liraglutide were considered. In a multicenter prospective cohort including 168 pregnancies exposed during the first trimester, major birth defects occurred in 2.6% of exposed pregnancies, with no statistically significant increase compared with women with diabetes or overweight/obesity. A retrospective study of 13 women exposed to semaglutide during the first

trimester reported one infant with a major cardiac anomaly in the context of poorly controlled maternal diabetes, obesity, and hypertension. In a large Danish cohort including 756,636 pregnancies, 529 had periconceptional exposure to liraglutide or semaglutide; after propensity-score adjustment, the increased risk of preterm birth was confined to women using GLP-1 receptor agonists for diabetes treatment. **Conclusion:** Current evidence does not demonstrate a consistent association between periconceptional or early-pregnancy GLP-1 receptor agonist exposure and major congenital malformations. However, associations with obstetric outcomes, particularly preterm birth, have been reported and may be influenced by underlying maternal metabolic conditions. Available evidence remains limited and is insufficient to establish definitive reproductive safety.

Keywords: Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists; Drug Exposure; Pregnancy Outcomes; Congenital Abnormalities; Maternal and Child Health.

INTRODUÇÃO

Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) constituem uma classe farmacológica utilizada principalmente no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e da obesidade. Entre os medicamentos dessa classe estão semaglutida, liraglutida, dulaglutida e exenatida. O aumento de sua utilização entre mulheres em idade reprodutiva amplia a possibilidade de exposição inadvertida durante o período periconcepcional e as primeiras semanas de gestação, inclusive em situações de gravidez não planejada.

A exposição a medicamentos durante a gestação constitui importante questão de segurança materno-fetal, especialmente durante o primeiro trimestre, período caracterizado pela organogênese. No caso dos agonistas do receptor de GLP-1, a preocupação decorre tanto da limitada quantidade de dados clínicos disponíveis quanto da possibilidade de interferência das próprias condições que motivam seu uso, particularmente obesidade e diabetes mellitus tipo 2, sobre os desfechos gestacionais.

Os primeiros estudos observacionais disponíveis apresentam resultados relativamente tranquilizadores em relação às malformações congênitas maiores. Em uma coorte multicêntrica prospectiva envolvendo seis serviços de informação teratológica, 168 gestações foram expostas a agonistas do receptor de GLP-1 durante o primeiro trimestre. A frequência de malformações congênitas maiores foi de 2,6%, semelhante à observada nos grupos de comparação constituídos por mulheres com diabetes e por mulheres com sobrepeso ou obesidade. O risco ajustado não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos.¹

Dados mais recentes também foram obtidos em estudos de coorte de grande porte. Uma coorte nacional dinamarquesa avaliou 756.636 gestações únicas, das quais 529 apresentaram exposição periconcepcional a liraglutida ou semaglutida. Após pareamento por escore de propensão, o aumento do risco de parto prematuro permaneceu entre as mulheres que utilizavam agonistas do receptor de GLP-1 para tratamento do diabetes, mas não entre aquelas que utilizavam os medicamentos para controle do peso, sugerindo possível influência da doença metabólica materna sobre o resultado.²

Apesar desses achados, a literatura ainda apresenta limitações importantes, como o reduzido número de gestações expostas para alguns fármacos, a predominância de estudos observacionais e a presença de fatores de confusão. Dessa forma, torna-se relevante reunir os estudos primários disponíveis e avaliar individualmente os desfechos maternos, fetais e neonatais associados à exposição.

Assim, o presente estudo teve como objetivo analisar as evidências disponíveis sobre a exposição aos agonistas do receptor de GLP-1 no período periconcepcional e no início da gestação, com enfoque nos desfechos maternos, fetais e neonatais.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, desenvolvida a partir da pergunta norteadora: quais são os desfechos maternos, fetais e neonatais associados à exposição aos agonistas do receptor de GLP-1 no período periconcepcional e no início da gestação?

A busca bibliográfica foi realizada em julho de 2026 nas bases PubMed/MEDLINE, Web of Science, LILACS e SciELO. Foram utilizados descritores e palavras-chave relacionados aos agonistas do receptor de GLP-1, semaglutida, liraglutida, gravidez, período periconcepcional e desfechos da gravidez, combinados pelos operadores booleanos AND e OR.

Foram incluídos artigos científicos disponíveis na íntegra, incluindo revisões, publicados em português, inglês ou espanhol, que abordaram a exposição a agonistas do receptor de GLP-1 durante o período periconcepcional ou início da gestação e apresentaram informações relacionadas a desfechos maternos, fetais ou neonatais. Foram excluídos estudos experimentais em animais ou in vitro, revisões sistemáticas ou integrativas, metanálises, editoriais, cartas ao editor, capítulos de livros, trabalhos acadêmicos, estudos duplicados e publicações sem relação direta com a pergunta norteadora.

A seleção dos artigos foi realizada inicialmente pela análise dos títulos e resumos, seguida da leitura dos textos completos das publicações potencialmente elegíveis. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, os artigos selecionados foram analisados quanto às características da população estudada, medicamento avaliado, período da exposição, grupo comparador e principais desfechos investigados. Os resultados foram posteriormente organizados de forma descritiva e comparativa, considerando separadamente os desfechos maternos, fetais e neonatais.

RESULTADOS

Foram identificados 115 registros nas bases consultadas. Após a triagem dos títulos e resumos, seguida da avaliação dos textos completos, foram selecionados estudos originais que

avaliaram a exposição a agonistas do receptor de GLP-1 durante o período periconcepcional ou no início da gestação. Os estudos incluídos apresentaram desenhos predominantemente observacionais, incluindo coortes prospectivas e retrospectivas, estudos baseados em registros nacionais e análises de bancos de dados.

Os desfechos maternos avaliados incluíram perda gestacional, hipertensão, pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, ganho ponderal gestacional, parto prematuro e via de parto. A coorte dinamarquesa analisou 756.636 gestações únicas, incluindo 529 com exposição periconcepcional a liraglutida ou semaglutida. Após o pareamento por escore de propensão, o risco de parto prematuro permaneceu aumentado entre as mulheres que utilizavam liraglutida para tratamento do diabetes (OR ajustado = 1,70; IC95%: 1,17–2,48) e semaglutida (OR ajustado = 1,84; IC95%: 1,24–2,71). Esse aumento não foi observado entre as mulheres que utilizavam os medicamentos para controle do peso, indicando que o diabetes materno pode ter participação importante na associação observada.²

Em estudo realizado com mulheres expostas a agonistas do receptor de GLP-1 durante o primeiro trimestre, não foi observado aumento do risco de perda gestacional quando comparadas às mulheres dos grupos de referência com diabetes ou sobrepeso/obesidade. A incidência cumulativa de nascidos vivos foi de 59% no grupo exposto, enquanto perdas gestacionais ocorreram em 23% das exposições avaliadas.¹

Outro estudo avaliou 448 gestações após utilização de agonistas do receptor de GLP-1 e posterior descontinuação antes ou no início da gestação. O grupo exposto apresentou maior ganho ponderal gestacional médio que o grupo pareado não exposto (13,7 kg versus 10,5 kg; diferença de 3,3 kg; $p < 0,001$). Também foram observados maiores riscos de ganho ponderal excessivo, parto prematuro, diabetes gestacional e transtornos hipertensivos da gestação.³ Esses achados devem ser interpretados considerando que 84% das participantes apresentavam obesidade e 23% tinham diabetes pré-existente, condições que podem influenciar os resultados.

Os principais desfechos fetais avaliados foram malformações congênitas maiores, crescimento fetal, pequeno ou grande para a idade gestacional, perda fetal e natimortalidade. Na coorte multicêntrica prospectiva com 168 gestações expostas no primeiro trimestre, foram observadas malformações congênitas maiores em 2,6% das gestações. A frequência foi semelhante à observada entre mulheres com diabetes (2,3%) e não diferiu significativamente do grupo de mulheres com sobrepeso ou obesidade (3,9%). O odds ratio ajustado para malformações maiores foi 0,98 (IC95%: 0,16–5,82) em comparação com o grupo com diabetes e 0,54 (IC95%: 0,11–2,75) em comparação com o grupo com sobrepeso/obesidade.¹

Em estudo retrospectivo australiano, 13 mulheres apresentaram exposição à semaglutida durante o primeiro trimestre. Foi identificada uma criança com anomalias cardíacas significativas; entretanto, o caso também apresentava diabetes materno com controle glicêmico muito inadequado, obesidade e hipertensão. Os autores consideraram que esses fatores maternos poderiam contribuir para o desfecho, não sendo possível atribuí-lo exclusivamente à exposição à semaglutida.⁴

Em grande coorte envolvendo gestantes com diabetes pré-gestacional, 35.083 mulheres apresentaram uso de agonistas do receptor de GLP-1 durante algum momento da gestação. A frequência global de malformações congênitas foi de 3,3% tanto entre usuárias quanto entre não usuárias, sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,63$). Entretanto, foram observadas pequenas diferenças nas frequências de malformações genitais e urinárias, achados que necessitam de confirmação em estudos com melhor controle de fatores de confusão.⁵

Os estudos disponíveis, portanto, não demonstram aumento consistente da frequência global de malformações congênitas maiores, embora a amplitude dos intervalos de confiança em algumas análises e a presença de resultados específicos para determinados sistemas fetais impeçam a conclusão de segurança definitiva.

Entre os desfechos neonatais avaliados encontram-se peso ao nascer, idade gestacional, prematuridade, pequeno ou grande para a idade gestacional e hipoglicemia neonatal.

Os dados referentes à semaglutida ainda são particularmente limitados. Em uma série retrospectiva de 13 exposições durante o primeiro trimestre, o principal evento fetal relevante foi a malformação cardíaca descrita anteriormente, não sendo demonstrado um padrão consistente de alterações neonatais atribuíveis ao medicamento.⁴

Em outro estudo envolvendo 448 gestações após exposição e posterior interrupção dos agonistas do receptor de GLP-1, o grupo exposto apresentou maior percentil médio de peso ao nascer (58,4% versus 54,8%), mas não apresentou diferença significativa nos riscos de recém-nascido pequeno ou grande para a idade gestacional.³ O estudo também encontrou maior frequência de parto prematuro no grupo exposto (17% versus 13%; RR=1,34; IC95%: 1,06–1,69).

Os resultados indicam que alterações de crescimento e prematuridade podem ocorrer em populações expostas, porém não permitem estabelecer relação causal direta com os agonistas do receptor de GLP-1, especialmente diante da elevada frequência de obesidade e diabetes entre as participantes.

CONCLUSÃO

As evidências disponíveis sugerem que a exposição aos agonistas do receptor de GLP-1 no período periconcepcional e no início da gestação não está associada, de forma consistente, ao aumento de malformações congênitas maiores. Embora alguns estudos apontem associações com prematuridade, ganho ponderal gestacional e outros eventos obstétricos, a presença de obesidade e diabetes entre as mulheres expostas dificulta a distinção entre os efeitos dos medicamentos e das condições maternas. Assim, os dados são relativamente tranquilizadores quanto ao risco de malformações após exposição inadvertida, mas ainda não permitem estabelecer segurança reprodutiva definitiva, sendo necessários estudos prospectivos e multicêntricos, com maior amostra e adequado controle de fatores de confusão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salomão KC, et al. Segurança dos agonistas do receptor de GLP-1 em mulheres em idade reprodutiva: evidências sobre fertilidade, contracepção, gestação e desfechos materno-fetais em uma revisão integrativa. *Rev Tópicos*. 2026;4(35):1-19.
2. Olegário BA. Efeitos do uso de incretinomiméticos em mulheres com sobrepeso/obesidade em planejamento familiar: uma revisão sistemática [Internet]. 2025 [citado 2026 ago 17]. Disponível em: Repositório Institucional do Unifip.
3. Brandão MMLCB, et al. Entre metabolismo e reprodução: o impacto dos agonistas de GLP-1/GIP na contracepção hormonal oral. In: *Promoção e proteção da saúde da mulher*. Porto Alegre: FAMED/UFRGS; 2026. p. 132-141.
4. Batista Pavei G. Revisão de escopo da segurança e eficácia da semaglutida e liraglutida durante a gestação: potenciais efeitos maternos e neonatais [trabalho de conclusão de curso]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde; 2024.
5. Cavanha GG, Silverio ST, Ródio GR. Diabetes mellitus gestacional: impactos na saúde materna e fetal. *Res Soc Dev*. 2025;14(10):e58141049568.
6. Muroli GB, Magalhães LAG. Associação do aleitamento materno e o desenvolvimento cognitivo em crianças menores de 5 anos. In: *Anais VIII Congresso Médico Acadêmico*. [local desconhecido]; [editora desconhecida]; [ano desconhecido].
7. Da Silva Leal C, et al. Saúde metabólica como determinante da fertilidade feminina: revisão integrativa sobre obesidade, resistência insulínica e terapias emergentes. *Rev Ibero-Am Humanid Cienc Educ*. 2025;11(10):2737-2748.
8. Endringer JVA, et al. A relação da obesidade e doenças cardiovasculares na gestação. *Braz J Implantol Health Sci*. 2026;8(4):1082-1116.
9. Koglin G. Influência de ambientes intrauterinos adversos no crescimento infantil: interações entre hormônios do leite materno e o escore-Z do índice de massa corporal no lactente e no pré-escolar 2025. *Res Soc Dev*. 2025;14(10).
10. Oliveira GMM, et al. Posicionamento sobre a saúde cardiometabólica ao longo do ciclo de vida da mulher–2025. *Arq Bras Cardiol*. 2025;122(9):e20250615.