v.6, n.2, 2026

REVISTA CIENTÍFICA RECISATEC
ISSN 2763-8405

IMPACTO DOS AGONISTAS DE GLP-1 NA MASSA MUSCULAR: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DA PERDA DE MASSA MAGRA NO EMAGRECIMENTO FARMACOLÓGICO

IMPACT OF GLP-1 AGONISTS ON MUSCLE MASS: PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF LEAN MASS LOSS DURING PHARMACOLOGICAL WEIGHT LOSS

IMPACTO DE LOS AGONISTAS DE GLP-1 EN LA MASA MUSCULAR: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA PÉRDIDA DE MASA MAGRA DURANTE LA PÉRDIDA DE PESO FARMACOLÓGICA

Thâmilly Silva Lopes[1], Maria Ingredy Araújo Lima[2], Myrella Evelyn Nunes dos Santos Turbano[3], Antonione Santos Bezerra Pinto[4]

e62436
https://doi.org/10.70187/recisatec.v6i2.436

PUBLICADO: 10/2026

RESUMO

INTRODUÇÃO: Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e os agonistas duais GLP-1/GIP promovem expressiva perda de peso e redução da adiposidade no tratamento da obesidade. Entretanto, parte dessa perda pode ocorrer às custas da massa magra, suscitando questionamentos sobre seus efeitos musculoesqueléticos. O objetivo foi analisar os efeitos dessas terapias sobre a massa muscular esquelética e os mecanismos associados à perda de massa magra durante o emagrecimento farmacológico. METODOLOGIA: Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa, conduzida segundo Whittemore e Knafl. Foram consultadas as bases PubMed/MEDLINE, LILACS, SciELO, Scopus e Web of Science, considerando estudos publicados entre 2018 e 2026. A última busca foi realizada em [PREENCHER: data da última busca]. Inicialmente, foram identificados 194 estudos e, após as etapas de seleção, 25 foram incluídos na síntese. RESULTADOS: Os estudos demonstraram redução predominantemente da massa gorda, acompanhada por perda variável de massa magra. Essa redução não caracteriza necessariamente perda muscular patológica ou sarcopenia, especialmente quando a força e a função são preservadas. Os principais mecanismos associados incluem déficit energético, redução da ingestão proteica, menor estímulo mecânico e alterações no balanço proteico. CONCLUSÃO: Os agonistas de GLP-1 e GLP-1/GIP promovem perda ponderal predominantemente adiposa, sem evidências suficientes de efeito catabólico muscular direto e generalizado. Indivíduos com maior vulnerabilidade musculoesquelética requerem acompanhamento individualizado, com adequação proteica, exercício resistido e monitoramento da composição corporal e da função muscular.

PALAVRAS-CHAVE: Obesidade. Agonistas do Receptor de GLP-1. Composição Corporal.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) and dual GLP-1/GIP agonists promote substantial weight loss and adiposity reduction in the treatment of obesity. However, part of this weight loss may occur at the expense of lean mass, raising concerns regarding their musculoskeletal effects. This study aimed to analyze the effects of these therapies on skeletal muscle mass and the mechanisms associated with lean mass loss during pharmacological weight reduction. METHODS: This is an integrative literature review with a qualitative approach, conducted according to Whittemore and Knafl. PubMed/MEDLINE, LILACS, SciELO, Scopus, and Web of Science were searched for studies published between 2018 and 2026. The last search was conducted on [FILL IN: date of the last search]. Initially, 194 studies were identified, and 25 were included after the selection process. RESULTS: The studies demonstrated predominantly fat mass reduction, accompanied by

[1] Discente do curso de Medicina da Afya Faculdade de Parnaíba - PI.
[2] Discente do curso de Medicina da Afya Faculdade de Parnaíba - PI.
[3] Discente do curso de Medicina da Afya Faculdade de Parnaíba - PI.
[4] Docente do curso de Medicina da Afya Faculdade de Parnaíba - PI.

variable losses in lean mass. Such reductions do not necessarily indicate pathological muscle loss or sarcopenia, particularly when muscle strength and function are preserved. The main associated mechanisms include energy deficit, reduced protein intake, decreased mechanical stimulus, and alterations in protein balance. CONCLUSION: GLP-1 and GLP-1/GIP agonists promote predominantly adipose weight loss, with insufficient evidence of a direct and generalized catabolic effect on skeletal muscle. Individuals at greater musculoskeletal risk require individualized monitoring, adequate protein intake, resistance exercise, and assessment of body composition and muscle function.

***KEYWORDS**: Obesity. GLP-1 Receptor Agonists. Body Composition.*

RESUMEN
INTRODUCCIÓN: Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y los agonistas duales GLP-1/GIP promueven una pérdida significativa de peso y una reducción de la adiposidad en el tratamiento de la obesidad. Sin embargo, parte de esta pérdida puede producirse a expensas de la masa magra, lo que plantea interrogantes sobre sus efectos musculoesqueléticos. El objetivo fue analizar los efectos de estas terapias sobre la masa muscular esquelética y los mecanismos asociados con la pérdida de masa magra durante la reducción farmacológica del peso. METODOLOGÍA: Se realizó una revisión integrativa de la literatura, con enfoque cualitativo, según Whittemore y Knafl. Se consultaron PubMed/MEDLINE, LILACS, SciELO, Scopus y Web of Science, considerando estudios publicados entre 2018 y 2026. La última búsqueda se realizó el [COMPLETAR: fecha de la última búsqueda]. Inicialmente, se identificaron 194 estudios y, tras el proceso de selección, 25 fueron incluidos en la síntesis. RESULTADOS: Los estudios demostraron una reducción predominantemente de la masa grasa, acompañada de una pérdida variable de masa magra. Esta reducción no necesariamente indica pérdida muscular patológica o sarcopenia, especialmente cuando se preservan la fuerza y la función muscular. Los principales mecanismos asociados incluyen déficit energético, reducción de la ingesta proteica, menor estímulo mecánico y alteraciones del balance proteico. CONCLUSIÓN: Los agonistas de GLP-1 y GLP-1/GIP promueven una pérdida de peso predominantemente adiposa, sin evidencia suficiente de un efecto catabólico muscular directo y generalizado. Los individuos con mayor vulnerabilidad musculoesquelética requieren seguimiento individualizado, adecuada ingesta proteica, ejercicio de resistencia y monitorización de la composición corporal y la función muscular.

***PALABRAS CLAVE**: Obesidad. Agonistas del Receptor de GLP-1. Composición Corporal.*

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é reconhecida como uma doença crônica, multifatorial e de elevada prevalência, caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo e associada a importantes repercussões metabólicas, cardiovasculares e funcionais. Além de comprometer a qualidade de vida e aumentar o risco de morbimortalidade, a obesidade está relacionada ao desenvolvimento de diversas condições clínicas, incluindo diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares e outras alterações metabólicas. Nesse contexto, o tratamento da obesidade tem avançado significativamente, com a incorporação de terapias farmacológicas capazes de promover reduções expressivas do peso corporal e melhorar diferentes parâmetros cardiometabólicos.

Entre as principais estratégias farmacológicas atualmente utilizadas, destacam-se os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e os agonistas duplos dos receptores de GLP-1 e do polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP). Essas terapias atuam em

mecanismos relacionados à regulação do apetite, da saciedade e do metabolismo energético, proporcionando perda ponderal significativa em indivíduos com sobrepeso ou obesidade. Ensaios clínicos demonstram que esses medicamentos podem promover reduções superiores a 15% do peso corporal, além de benefícios relacionados ao controle glicêmico e a outros fatores de risco cardiometabólicos (Wilding *et al.*, 2021). Apesar desses benefícios clínicos, a composição da perda de peso induzida por essas terapias constitui uma questão de crescente interesse científico.

A redução do peso corporal não ocorre exclusivamente pela diminuição do tecido adiposo, podendo também envolver a perda de massa magra, da qual a musculatura esquelética representa um componente fundamental. Evidências recentes sugerem que aproximadamente três quartos da perda ponderal correspondem à redução da massa de gordura, enquanto cerca de um quarto pode estar relacionado à redução da massa magra (Look *et al.*, 2025). Embora a redução da massa magra possa fazer parte do processo fisiológico de emagrecimento, perdas musculares acentuadas podem apresentar consequências clínicas relevantes. A musculatura esquelética desempenha funções essenciais para a manutenção da força, mobilidade, funcionalidade, metabolismo energético e autonomia do indivíduo.

Dessa forma, uma redução significativa desse tecido durante o tratamento da obesidade pode comprometer a qualidade da perda ponderal e, em determinados grupos, contribuir para o desenvolvimento ou agravamento da sarcopenia, especialmente entre indivíduos idosos e pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

Apesar do crescente número de publicações sobre a eficácia dos agonistas de GLP-1 e dos agonistas duplos GLP-1/GIP na redução do peso corporal, ainda existem divergências quanto aos seus efeitos sobre a massa muscular. Enquanto alguns estudos demonstram que a maior parte da perda ponderal ocorre pela redução do tecido adiposo, com relativa preservação da massa magra, outros identificam reduções mais expressivas desse compartimento corporal. Wang *et al.* (2025), por exemplo, observaram que, em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e risco de sarcopenia, a perda de peso ocorreu predominantemente às custas da redução de gordura corporal, sem alterações significativas na massa magra, sugerindo relativa preservação do tecido muscular. Em contrapartida, Mastaitis *et al.* (2025) relataram que, em determinados contextos, a perda de massa magra pode representar proporção considerável da redução ponderal, evidenciando situações nas quais a musculatura esquelética pode sofrer comprometimento mais acentuado.

As divergências encontradas na literatura podem estar relacionadas às características das populações estudadas, à duração do tratamento, aos diferentes fármacos e doses utilizadas e, sobretudo, aos métodos empregados para avaliação da composição corporal. Técnicas como a absorciometria por dupla emissão de raios X (DEXA), a bioimpedância elétrica e a ressonância magnética apresentam diferentes níveis de precisão e limitações na mensuração da massa magra e da musculatura esquelética (Look *et al.*, 2025). Além disso, muitos estudos concentram-se na avaliação

da composição corporal sem investigar simultaneamente desfechos funcionais, como força muscular, desempenho físico e capacidade funcional, o que limita a compreensão das reais repercussões clínicas da perda muscular associada ao tratamento farmacológico.

A magnitude da perda de massa muscular também pode ser influenciada por fatores individuais, clínicos e terapêuticos, como idade, presença de diabetes mellitus tipo 2, estado nutricional, nível de atividade física e intensidade da perda ponderal. Indivíduos mais velhos apresentam maior vulnerabilidade à redução da massa muscular em razão das alterações fisiológicas relacionadas ao envelhecimento, enquanto pacientes com diabetes mellitus tipo 2 podem apresentar maior comprometimento da massa e da função musculoesquelética (Look *et al.*, 2025; Wang *et al.*, 2025). Além disso, tratamentos que promovem reduções mais acentuadas do peso corporal podem exigir atenção especial à preservação da massa muscular, sobretudo quando não são acompanhados por estratégias nutricionais e de exercício físico adequadas.

Nesse sentido, o manejo da obesidade com agonistas de GLP-1 e agonistas duplos GLP-1/GIP deve considerar não apenas a magnitude da perda ponderal, mas também a qualidade dessa perda. O exercício resistido constitui uma estratégia importante para estimular a síntese proteica muscular, preservar a força e minimizar a redução da massa muscular. Da mesma forma, o aporte proteico adequado e o acompanhamento do estado nutricional podem contribuir para a manutenção da musculatura durante o processo de emagrecimento farmacológico (Mastaitis *et al.*, 2025; Wang *et al.*, 2025). Assim, compreender os fatores relacionados à preservação ou à perda de massa muscular durante o tratamento torna-se fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais individualizadas e seguras.

Diante desse cenário, o presente estudo delimita-se à análise dos efeitos dos agonistas do receptor GLP-1 e dos agonistas duais GLP-1/GIP sobre a composição corporal e a musculatura esquelética em adultos com sobrepeso ou obesidade, concentrando-se nos mecanismos fisiopatológicos associados à redução da massa magra durante o emagrecimento farmacológico. Busca-se distinguir alterações de massa magra de mudanças específicas na quantidade, qualidade, força e função muscular.

2. MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa, desenvolvida com o objetivo de analisar e sintetizar as evidências científicas acerca dos efeitos dos agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e dos agonistas duais dos receptores GLP-1/GIP sobre a massa muscular esquelética, bem como discutir os mecanismos fisiopatológicos relacionados à redução da massa magra durante o emagrecimento farmacológico em adultos com sobrepeso ou obesidade. A revisão foi conduzida segundo o referencial metodológico de Whittemore e Knafl,

contemplando as etapas de identificação do problema, busca e seleção dos estudos, extração dos dados, avaliação crítica e síntese das evidências.

A questão norteadora foi elaborada segundo a estratégia PICo, considerando-se como população (P) adultos com sobrepeso ou obesidade; como interesse (I), o uso de agonistas do receptor GLP-1 e/ou agonistas duais GLP-1/GIP e seus efeitos sobre a massa muscular e a composição corporal; e como contexto (Co), o tratamento farmacológico da obesidade. Assim, buscou-se responder à seguinte questão: quais são os efeitos dos agonistas do receptor GLP-1 e/ou dos agonistas duais GLP-1/GIP sobre a massa muscular esquelética em adultos com sobrepeso ou obesidade e quais mecanismos estão associados à redução da massa magra durante o emagrecimento farmacológico?
A busca foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE, LILACS, por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), SciELO, Scopus e Web of Science, considerando publicações entre 2018 e 2026, nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram utilizados descritores controlados e termos livres relacionados a GLP-1, agonistas do receptor GLP-1, GIP, semaglutida, tirzepatida, massa magra, massa muscular, músculo esquelético, sarcopenia, composição corporal, perda de peso e obesidade, combinados por operadores booleanos. A estratégia geral utilizada foi: (“GLP-1 Receptor Agonists” OR “Glucagon-Like Peptide-1” OR “Semaglutide” OR “Tirzepatide” OR “GIP”) AND (“Lean Mass” OR “Muscle Mass” OR “Skeletal Muscle” OR “Sarcopenia” OR “Body Composition”) AND (“Weight Loss” OR “Obesity”). As buscas bibliográficas foram realizadas entre 4 e 7 de setembro de 2026, nas bases de dados PubMed/MEDLINE, LILACS/BVS, SciELO, Scopus e Web of Science. Não foi possível recuperar as datas individuais de execução das buscas em cada base. As estratégias de busca foram orientadas pelos descritores e termos relacionados ao tema, combinados por operadores booleanos, conforme a estratégia geral descrita neste artigo.

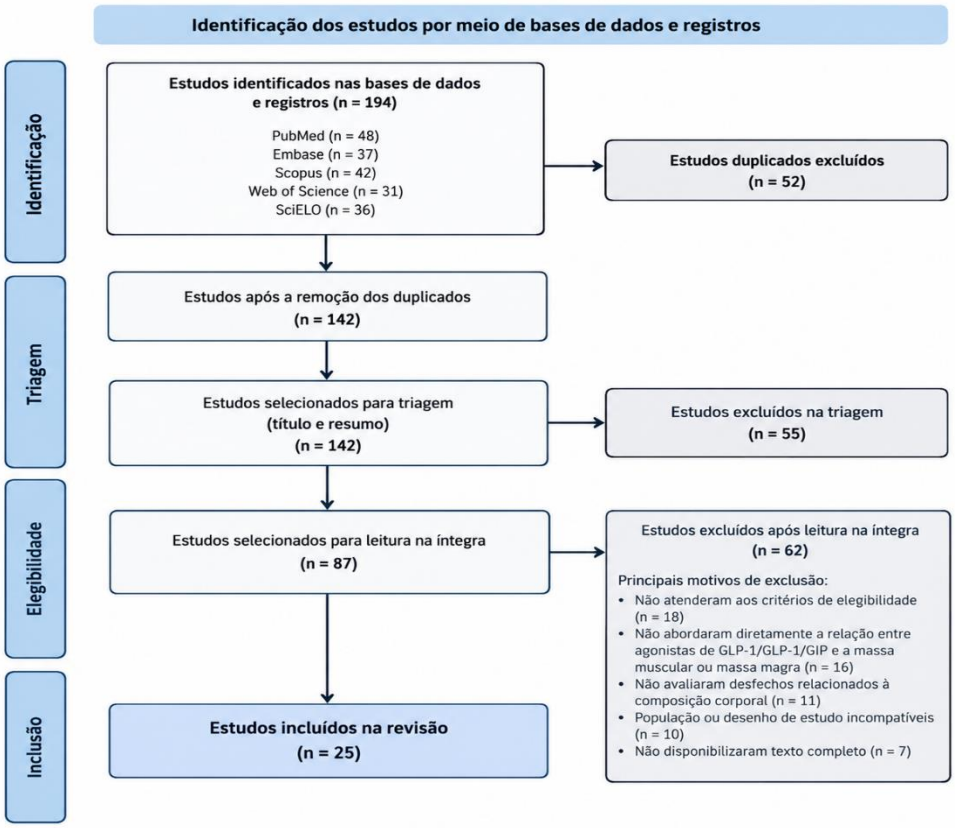
Foram incluídos estudos disponíveis em texto completo, publicados entre 2018 e 2026, que avaliaram adultos com sobrepeso ou obesidade submetidos ao uso de agonistas do receptor GLP-1 e/ou agonistas duais GLP-1/GIP, com investigação de massa magra, massa muscular, músculo esquelético, composição corporal, força ou função muscular. Foram considerados estudos originais, ensaios clínicos, estudos observacionais, revisões sistemáticas e metanálises, quando pertinentes à questão investigada. Foram excluídos estudos exclusivamente experimentais ou realizados em animais, pesquisas com população pediátrica, relatos de caso, cartas ao editor, resumos de eventos, duplicatas e estudos que abordassem exclusivamente desfechos metabólicos ou glicêmicos sem avaliação relacionada à composição corporal ou ao tecido muscular.

A seleção dos estudos foi realizada mediante as etapas de identificação, triagem de títulos e resumos, avaliação de elegibilidade dos textos completos e inclusão final, seguindo as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020). O processo de seleção foi apresentado em fluxograma, conforme demonstrado na Figura 1. Foram identificados inicialmente 194 estudos; após a remoção de 52 duplicatas, 142 registros foram submetidos à triagem.

Destes, 87 foram avaliados em texto completo, dos quais 62 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade, resultando em 25 estudos incluídos na síntese final.

A triagem de títulos e resumos, a avaliação dos textos completos, a extração dos dados e a avaliação crítica dos estudos foram realizadas por três revisores. As divergências identificadas durante essas etapas foram discutidas entre os revisores e resolvidas por consenso.

Figura 1 - Fluxograma PRISMA, representando as etapas do processo de seleção dos estudos.



Fonte: Elaborado pelos autores, 2026.

Para a extração dos dados, foi elaborado um instrumento padronizado contendo informações referentes a autores, ano de publicação, país, delineamento, características da população, tamanho amostral, fármaco utilizado, dose, duração do tratamento, intervenções associadas, método de avaliação da composição corporal, massa magra ou muscular, força e função muscular e principais resultados. A avaliação crítica dos estudos foi realizada considerando-se os princípios de avaliação metodológica propostos pelos instrumentos do Critical Appraisal Skills Programme (CASP), com atenção às características e ao delineamento de cada estudo. Quando aplicável, estudos primários e evidências secundárias foram interpretados separadamente, considerando-se a possibilidade de

sobreposição das populações e dos ensaios clínicos presentes em diferentes revisões sistemáticas e metanálises, a fim de evitar a interpretação de evidências potencialmente duplicadas como resultados independentes.

A síntese dos achados foi realizada de forma descritiva, comparativa e qualitativa, considerando os efeitos sobre peso corporal e massa adiposa, alterações na massa magra e muscular, qualidade muscular e infiltração de gordura intramuscular, força e função muscular, além dos possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos. Os estudos primários (ensaios clínicos e estudos observacionais) foram distinguidos das evidências secundárias (revisões sistemáticas, metanálises, revisões de escopo e narrativas). Revisões que possam incluir os mesmos ensaios foram usadas como sínteses contextuais, e não como confirmações independentes adicionais. Como não foi realizada uma matriz formal de sobreposição entre estudos primários e revisões, permanece possível alguma sobreposição de evidências. Também foram consideradas as diferenças entre DXA, bioimpedância elétrica (BIA) e métodos de imagem, reconhecendo-se que massa magra não corresponde necessariamente à massa muscular contrátil e que alterações de água corporal e glicogênio podem influenciar as estimativas, sobretudo nas fases iniciais da perda ponderal. A heterogeneidade quanto à idade, diabetes mellitus tipo 2, duração e intensidade da perda de peso, dose e duração do tratamento, ingestão proteica e nível de atividade física foi considerada na interpretação dos resultados.

Por utilizar exclusivamente literatura científica publicada, sem recrutamento de participantes nem acesso a dados pessoais identificáveis, o estudo não foi submetido ao Sistema CEP/Conep.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos estudos selecionados, sintetizados no Quadro 1, indica que os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e os agonistas duais GIP/GLP-1 promovem perda ponderal expressiva no tratamento farmacológico da obesidade. A semaglutida e a tirzepatida possibilitaram reduções de peso relevantes, deslocando o interesse científico da quantidade de peso perdido para a composição dessa perda e suas possíveis repercussões metabólicas e musculoesqueléticas (Wilding et al., 2021; Frías et al., 2021; Khawaji et al., 2025). Nesse contexto, a preservação da massa magra e, sobretudo, da musculatura esquelética constitui uma questão importante para a avaliação da qualidade do emagrecimento.

Os estudos iniciais de eficácia já demonstravam a elevada potência dessas terapias. No STEP 1, a semaglutida 2,4 mg promoveu redução média próxima a 15% do peso corporal em adultos com sobrepeso ou obesidade, enquanto os estudos envolvendo tirzepatida demonstraram reduções ainda mais expressivas em determinados grupos. Posteriormente, Khawaji *et al*. (2025), ao analisarem ensaios clínicos randomizados com duração mínima de 20 semanas, confirmaram o efeito dose-dependente da tirzepatida sobre a redução ponderal. Nesse cenário, quanto maior a magnitude do emagrecimento, mais relevante se torna determinar quais compartimentos corporais são efetivamente

reduzidos e se a diminuição do tecido magro representa adaptação fisiológica ou perda muscular clinicamente desfavorável (Wilding *et al.,* 2021; Frías *et al.,* 2021; Linge; Birkenfeld; Neeland, 2024).

Quadro 1 - Caracterização dos estudos incluídos na revisão.

Nº	Título e ano	Resumo dos principais achados	Tipo de evidência
1	A narrative review on GLP-1 receptor agonists for obesity in older women: maximizing weight loss while preserving lean mass (2026)	Revisão narrativa. Em mulheres com 65 anos ou mais, os agonistas de GLP-1 promovem perda ponderal expressiva, em geral de 10% a 20%, com melhora cardiometabólica. O estudo destaca que a perda concomitante de massa magra pode agravar sarcopenia e fragilidade, recomendando exercício resistido, ingestão proteica adequada e monitoramento individualizado.	Secundária
2	Weight loss efficacy of tirzepatide compared to placebo or GLP-1 receptor agonists in adults with obesity or overweight: a meta-analysis of randomized controlled trials with ≥ 20 weeks treatment duration (2025)	Revisão sistemática e meta-análise de 6 ensaios clínicos randomizados, com 6.266 participantes. A tirzepatida apresentou perda de peso dose-dependente superior ao placebo e a outros agonistas de GLP-1. O estudo não avaliou diretamente massa muscular ou composição corporal, mas demonstra a elevada magnitude do emagrecimento farmacológico que pode influenciar a perda de tecido magro.	Secundária
3	Effects of tirzepatide therapy on body weight and body composition in adults with overweight and obesity (2026)	Estudo observacional retrospectivo com 35 adultos tratados com tirzepatida e acompanhados por bioimpedância. Houve redução de 27,8% do peso, 54,2% da massa gorda, 7,3% da massa	Primária / análise de dados primários

		livre de gordura e 8,3% da massa muscular esquelética. A massa gorda respondeu por 85,7% da perda ponderal, indicando perda predominantemente adiposa, embora com redução mensurável de tecido magro.	
4	Impact of Semaglutide on fat mass, lean mass and muscle function in patients with obesity: The SEMALEAN study (2026)	Estudo prospectivo com 106 participantes que completaram 12 meses de semaglutida 2,4 mg, com avaliação por DXA e força de preensão. O peso caiu 13% e a massa gorda 18%; a massa magra reduziu cerca de 3 kg até o 7º mês e depois estabilizou. A força de preensão aumentou 4,5 kg e a obesidade sarcopênica caiu de 49% para 33%, sugerindo preservação funcional apesar da redução inicial de massa magra.	Primária / análise de dados primários
5	Effect of GLP-1 receptor agonists at doses for obesity management on muscle health: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) (2026)	Revisão sistemática e meta-análise de 7 ensaios clínicos randomizados, com 821 participantes. Os agonistas de GLP-1 reduziram a massa magra absoluta em 1,74 kg, porém aumentaram em 1,81 ponto percentual sua proporção em relação ao peso corporal, refletindo maior perda de gordura. A semaglutida apresentou a maior redução absoluta de massa magra, reforçando a necessidade de estratégias nutricionais e exercício resistido.	Secundária

6	Body composition changes after bariatric surgery or treatment with GLP-1 receptor agonists (2026)	Coorte retrospectiva de 3.066 pacientes, sendo 1.809 tratados com semaglutida ou tirzepatida, acompanhados por até 24 meses. No grupo GLP-1, a massa gorda diminuiu cerca de 18% e a massa livre de gordura cerca de 3,3% ao final do seguimento, com aumento da razão massa livre de gordura/massa gorda. Os achados indicam perda preferencial de gordura e redução proporcionalmente menor de tecido magro.	Primária / análise de dados primários
7	Tirzepatide and muscle composition changes in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a post-hoc analysis of a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial (2025)	Análise post hoc do ensaio clínico SURPASS-3 MRI, com 246 participantes avaliados por ressonância magnética durante 52 semanas. A tirzepatida reduziu o volume muscular em 0,64 L, em magnitude compatível com a perda de peso, e reduziu significativamente a infiltração gordurosa muscular. Os resultados sugerem remodelamento muscular predominantemente adaptativo e possível melhora da qualidade muscular.	Primária / análise de dados primários
8	Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and co-agonists on body composition: Systematic review and network meta-analysis (2025)	Revisão sistemática e meta-análise em rede de 22 ensaios clínicos randomizados, com 2.258 participantes. Os agonistas de GLP-1 reduziram peso corporal, massa gorda e massa magra; a perda de massa magra foi de aproximadamente 0,86 kg	Secundária

		e correspondeu a cerca de 25% da perda total. Semaglutida e tirzepatida produziram maior redução de peso e gordura, mas também maiores reduções absolutas de massa magra, sem piora relevante da proporção relativa de massa magra.	
9	GLP-1 Receptor Agonists for Obesity Management in Older Adults: A Scoping Review on the Risk of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity (2026)	Revisão de escopo sobre idosos. A perda de massa muscular pode acompanhar o emagrecimento com GLP-1, mas os dados sobre força, desempenho físico e sarcopenia permanecem limitados e heterogêneos. Evidências mecanísticas sugerem possíveis benefícios sobre inflamação, metabolismo muscular e função mitocondrial; os autores recomendam exercício resistido e ingestão proteica de aproximadamente 1,2–1,6 g/kg/dia.	Secundária
10	GLP1Ra-based therapies and DXA-acquired musculoskeletal health outcomes: a focused meta-analysis of placebo-controlled trials (2025)	Meta-análise focada de ensaios clínicos randomizados controlados por placebo. Em 659 participantes com avaliação de massa magra por DXA, as terapias baseadas em GLP-1 reduziram o peso em 6,9 kg e a massa magra em 1,9 kg; aproximadamente 30% da perda ponderal correspondeu à massa magra. Os dados sobre densidade mineral óssea foram insuficientes para conclusões firmes.	Secundária

11	Dionysus or apollo, skeletal muscle mass changes in type 2 diabetes with sarcopenia receiving GLP-1 receptor agonist: systematic review and meta-analysis (2025)	Revisão sistemática e meta-análise de 9 ensaios clínicos randomizados, com 1.089 participantes com diabetes tipo 2 e sarcopenia. Os agonistas de GLP-1 reduziram de forma importante a massa gorda e o percentual de gordura, mas não produziram alterações significativas na massa magra ou no índice de músculo esquelético. Os achados sugerem melhora da composição corporal sem evidência de redução adicional da massa muscular nessa população.	Secundária
12	Muscle mass and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: adaptive or maladaptive response to weight loss? (2024)	Revisão de estado da arte/primer. Os autores destacam que massa magra não é sinônimo de massa muscular e que a redução muscular deve ser interpretada em conjunto com qualidade e função. Dados de ressonância magnética sugerem que a perda de volume muscular com GLP-1 tende a acompanhar a perda ponderal esperada, enquanto a redução da infiltração gordurosa e a melhora da sensibilidade à insulina podem representar adaptação favorável.	Primária / análise de dados primários
13	GLP-1 agonists and changes in body mass and composition in adults with overweight or obesity with or without type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis (2026)	Revisão sistemática com 36 estudos e meta-análise de 24 estudos. Os agonistas de GLP-1 reduziram consistentemente peso, IMC, circunferência da cintura, massa gorda e gordura visceral. A redução de massa magra foi, em geral, modesta e	Secundária

		proporcionalmente menor que a perda de gordura, indicando melhora global da composição corporal e relativa preservação do tecido magro.	
14	Lean mass changes with incretin therapy versus lifestyle intervention: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials (2026)	Revisão sistemática e meta-análise de 20 ensaios clínicos randomizados, com 15.782 participantes. A massa magra representou 35,2% da perda de peso com semaglutida, 25,4% com tirzepatida e 26,8% com liraglutida, proporções semelhantes à intervenção intensiva de estilo de vida (26,2%). A combinação de estilo de vida com treinamento resistido apresentou a melhor preservação, com 17,5% da perda proveniente de massa magra.	Secundária
15	The Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors on Lean Body Mass in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials (2026)	Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados; 21 estudos avaliaram agonistas de GLP-1. O tratamento com GLP-1 foi associado à redução média de 1,51 kg de massa magra. Na análise global das terapias estudadas, a massa magra correspondeu a cerca de 28% da perda ponderal, padrão considerado compatível com a magnitude do emagrecimento, e não necessariamente com catabolismo muscular desproporcional.	Secundária

16	Effects of GLP-1 Receptor Agonists on Muscle Mass, Strength, and Quality in MASLD: A Systematic Review (2026)	Revisão sistemática de 12 estudos, com 810 participantes com doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica. As reduções de massa muscular foram modestas e geralmente proporcionais à perda de peso; não houve deterioração consistente da força de preensão ou do teste de sentar e levantar. Os estudos de imagem sugeriram preservação ou melhora da qualidade muscular.	Secundária
17	Effects of liraglutide treatment for 35-days on total and regional fat free, lean, and bone mass, and on the Myostatin-Activin-Follistatin-IGF-1 axes: a secondary analysis of a randomized placebo-controlled crossover study (2026)	Análise secundária de ensaio clínico randomizado, duplo-cego e crossover, com 20 adultos e 35 dias de liraglutida 3,0 mg. Houve pequena redução de massa livre de gordura e de massa magra regional, enquanto suas proporções relativas permaneceram estáveis. Alterações no eixo miostatina–activina–follistatina–IGF-1 foram exploratórias e, em grande parte, não permaneceram robustas após correção para múltiplas comparações, não confirmando um mecanismo hormonal único para a perda magra precoce.	Primária / análise de dados primários
18	Impact of Glucagon-Like Peptide-1/Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Therapy and Nutrition Counseling on Body Composition (2026)	Estudo retrospectivo de prontuários com quatro grupos, comparando uso de GLP-1/GIP e aconselhamento nutricional. O grupo tratado apenas com GLP-1 apresentou a maior perda média de massa muscular (7,01 lb) e a maior perda de peso (16,83 lb). A	Primária / análise de dados primários

		associação de tratamento farmacológico com aconselhamento nutricional reduziu a perda muscular e favoreceu a redução de gordura, reforçando o papel do suporte nutricional.	
19	Muscle health in the modern era of incretin-based therapies (2026)	Revisão narrativa. Os estudos clínicos mostram redução de massa gorda superior à de massa magra, sem deterioração consistente de força ou função. Evidências iniciais sugerem melhora da qualidade muscular, por redução de gordura intramuscular, melhora da eficiência mitocondrial e da microvascularização; os autores recomendam treinamento resistido, proteína adequada e monitoramento em grupos de maior risco.	Primária / análise de dados primários
20	Muscle loss and GLP-1R agonists use (2026)	Revisão narrativa sobre perda muscular em diabetes e obesidade. A literatura indica que a massa magra pode representar cerca de um quarto da perda ponderal com GLP-1, padrão semelhante ao emagrecimento por outras estratégias; isso não caracteriza sarcopenia sem redução de força ou função. O risco pode ser ampliado por balanço energético negativo, baixa ingestão proteica, inflamação, resistência à insulina e idade avançada.	Primária / análise de dados primários

21	Mitigating loss of lean muscle in GLP-1 and dual GLP-1/GIP agonists: Pipeline opportunities and limitations (2026)	Revisão narrativa sobre mecanismos e terapias em desenvolvimento. Os autores sintetizam evidências de que 15%–40% da perda ponderal nos principais programas clínicos pode envolver tecido magro e discutem estratégias farmacológicas para preservação muscular, incluindo moduladores do receptor androgênico, inibidores de miostatina/activina e terapias de silenciamento gênico. A evidência ainda é limitada por estudos curtos e poucos desfechos funcionais.	Primária / análise de dados primários
22	Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and muscle strength changes in older adults: Risks beyond muscle mass reductions (2026)	Revisão temática focada em força muscular. Ensaios de curta e média duração com semaglutida ou liraglutida mostram força de preensão geralmente preservada apesar da redução de tecido magro. Entretanto, estudos observacionais mais longos em idosos com diabetes tipo 2 sugerem possível queda de força e progressão de sarcopenia, indicando que massa corporal isolada não prediz função muscular e que a força deve ser monitorada.	Primária / análise de dados primários
23	Lean Mass and Musculoskeletal Preservation in GLP-1-Based Obesity Treatment: Nutrition, Exercise, Supplementation, and Monitoring Strategies (2026)	Revisão narrativa abrangente. Semaglutida e tirzepatida reduzem preferencialmente massa gorda, com reduções menores de massa magra; DXA e bioimpedância não medem diretamente músculo contrátil, e perda de massa magra não implica	Primária / análise de dados primários

		necessariamente perda funcional. O modelo de cuidado mais sustentado combina ingestão proteica adequada, exercício resistido, manejo dos efeitos gastrointestinais e monitoramento de composição corporal e função.	
24	How do glucagon-like Peptide-1 receptor agonists affect measures of muscle mass in individuals with, and without, type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis (2025)	Revisão sistemática e meta-análise de 38 publicações, com 1.735 participantes. Em indivíduos com diabetes tipo 2, a redução média das medidas de massa muscular foi de 0,74 kg e não significativa; sem diabetes, a redução foi de 1,41 kg e significativa. Em ambos os grupos, a perda muscular estimada correspondeu a menos de 20% da perda total de peso e foi substancialmente menor que a perda de gordura.	Secundária
25	The effects of GLP-1 receptor agonists on body composition in patients with type 2 diabetes, overweight or obesity: A meta-analysis of randomized controlled trials (2025)	Meta-análise de 36 ensaios clínicos randomizados, com 2.555 participantes. Os agonistas de GLP-1 reduziram massa gorda, percentual de gordura, gordura visceral e subcutânea; a massa magra diminuiu significativamente quando o comparador foi placebo, mas não quando comparada a antidiabéticos, insulina ou intervenções de estilo de vida. O percentual de massa magra permaneceu estável, e a redução absoluta foi mais evidente em pessoas com sobrepeso/obesidade e em tratamentos mais prolongados.	Secundária

De maneira geral, o conjunto das evidências aponta para um padrão convergente: a redução do peso corporal associada aos agonistas de GLP-1 e aos agonistas duais GIP/GLP-1 ocorre predominantemente às custas da massa gorda, embora seja acompanhada por redução variável dos compartimentos não adiposos. Entretanto, a magnitude atribuída à massa magra varia consideravelmente entre os estudos, assim como as populações investigadas, os fármacos, as doses, os tempos de acompanhamento e, sobretudo, os métodos empregados na avaliação da composição corporal (Karakasis *et al.,* 2025; Anyiam *et al.,* 2025; Lu *et al.,* 2025; Sawicka-Gutaj *et al.,* 2026; Eisa; Barood, 2026).

Essa heterogeneidade exige cuidado porque a repetição de resultados semelhantes em diferentes revisões não deve ser interpretada automaticamente como múltiplas confirmações independentes. Diversas meta-análises recentes sintetizam estudos provenientes dos mesmos grandes programas clínicos envolvendo semaglutida, liraglutida e tirzepatida. Assim, a convergência entre as revisões fortalece a existência de um padrão geral, mas a interpretação da magnitude do efeito precisa considerar a possível sobreposição dos ensaios incluídos, além das diferenças metodológicas entre as sínteses (Beavers *et al*., 2025; Karakasis *et al*., 2025; Anyiam *et al.,* 2025; Laverde *et al*., 2026; Eisa; Barood, 2026).

Diante disso, mais importante do que estabelecer um percentual único de massa magra perdida é compreender por que as estimativas variam e se as alterações mensuradas correspondem efetivamente à redução da musculatura contrátil. As evidências sugerem que essa resposta depende não apenas do medicamento, mas da magnitude do déficit energético, da reserva muscular inicial, da idade, da presença de diabetes, da alimentação, da prática de exercício e do método utilizado para mensurar a composição corporal (Linge; Birkenfeld; Neeland, 2024; Rossi *et al.*, 2026; De Girolamo *et al.,* 2026; Šantić *et al*., 2026).

3.1 Alterações da composição corporal e significado da perda de massa magra

As meta-análises incluídas apresentam estimativas distintas para a participação da massa magra na perda ponderal, mas, em conjunto, apontam para um padrão consistente. Karakasis *et al.* (2025) observaram redução média de aproximadamente 0,86 kg de massa magra, correspondente a cerca de 25% da perda total de peso. Beavers *et al.* (2025), ao restringirem a análise a ensaios controlados por placebo com avaliação por DXA, encontraram redução média de 1,9 kg, equivalente a aproximadamente 30% do peso perdido. De forma semelhante, Jobanputra *et al.* (2026) relataram redução média de 1,51 kg, com participação próxima de 28% na perda ponderal.

Eisa e Barood (2026) observaram variação dessa proporção entre diferentes terapias, com estimativas de aproximadamente 35,2% para semaglutida, 25,4% para tirzepatida e 26,8% para

liraglutida. Entretanto, essas diferenças não permitem estabelecer uma hierarquia de efeito deletério sobre o músculo, uma vez que os estudos apresentaram heterogeneidade quanto à população, peso inicial, duração do tratamento, dose e magnitude da perda ponderal. Além disso, a associação entre maior emagrecimento e maior redução de massa magra sugere que parte desse fenômeno está relacionada à própria intensidade da perda de peso, e não necessariamente a um efeito farmacológico específico (Eisa; Barood, 2026; Karakasis *et al.*, 2025).

Essa interpretação é sustentada pela comparação com intervenções não farmacológicas. Eisa e Barood (2026) estimaram que aproximadamente 26,2% da perda ponderal promovida por intervenções intensivas de estilo de vida correspondiam à massa magra, proporção semelhante à observada com tirzepatida e liraglutida. Assim, a redução desse compartimento não parece ser exclusiva dos agonistas de GLP-1, podendo representar, ao menos em parte, uma resposta fisiológica ao emagrecimento substancial, também descrita em intervenções comportamentais e cirúrgicas (Linge; Birkenfeld; Neeland, 2024; Eisa; Barood, 2026; Wang *et al.*, 2026).

A perda de peso reduz as demandas energéticas e mecânicas do organismo e modifica a ingestão alimentar e o metabolismo corporal. Nesse contexto, a diminuição absoluta de tecidos não adiposos pode acompanhar a redução ponderal sem necessariamente indicar toxicidade muscular farmacológica. A interpretação dos resultados deve, portanto, considerar não apenas a quantidade absoluta de massa magra perdida, mas também sua participação relativa na composição corporal.

Laverde *et al.* (2026), por exemplo, identificaram redução absoluta média de 1,74 kg de massa magra, acompanhada por aumento de 1,81 ponto percentual na proporção desse compartimento em relação ao peso corporal total. Esse achado indica que a redução da massa gorda foi proporcionalmente maior, resultando em melhora relativa da composição corporal apesar da diminuição absoluta da massa magra. De forma semelhante, Lu *et al.* (2025) observaram redução significativa da massa magra principalmente em comparação ao placebo, enquanto sua proporção relativa permaneceu estável. Sawicka-Gutaj *et al.* (2026) também relataram reduções mais pronunciadas de peso, massa gorda e gordura visceral do que do compartimento magro. Em conjunto, esses resultados sugerem que o emagrecimento promovido pelos agonistas de GLP-1 ocorre predominantemente às custas do tecido adiposo.

Anyiam *et al.* (2025) observaram ainda que as alterações atribuídas à massa muscular representaram menos de 20% da perda total de peso, tanto em indivíduos com diabetes tipo 2 quanto naqueles sem diabetes. A diferença em relação às estimativas de aproximadamente 25% a 35% relatadas em outras meta-análises não implica necessariamente inconsistência entre os estudos, podendo decorrer de diferenças metodológicas, das definições utilizadas para os compartimentos

corporais, das características das populações e da magnitude do emagrecimento (Anyiam *et al.*, 2025; Beavers *et al.*, 2025; Eisa; Barood, 2026).

Por esse motivo, a proporção frequentemente citada de aproximadamente um quarto da perda ponderal atribuída à massa livre de gordura não deve ser interpretada como uma constante fisiológica. A composição do emagrecimento varia entre indivíduos, tratamentos e momentos da intervenção. Mais importante, massa magra, massa livre de gordura e massa muscular esquelética não são conceitos equivalentes. Métodos de composição corporal podem registrar alterações em água corporal, glicogênio, órgãos e outros tecidos não adiposos dentro do compartimento classificado como massa magra, sem que isso corresponda a perda equivalente de fibras musculares. Além disso, o próprio tecido adiposo contém componentes não lipídicos que podem contribuir para alterações mensuradas nesse compartimento durante o emagrecimento (Linge; Birkenfeld; Neeland, 2024; De Girolamo *et al.*, 2026).

Assim, estimativas de 20%, 25%, 30% ou 35% de redução do componente magro devem ser interpretadas como aproximações da alteração do compartimento não adiposo, e não como medida direta da quantidade de músculo esquelético perdida. Essa distinção é fundamental para compreender as divergências entre os estudos e evitar que a redução de massa magra observada por métodos de composição corporal seja automaticamente interpretada como perda muscular patológica (Beavers *et al.*, 2025; Anyiam *et al.*, 2025; De Girolamo *et al.*, 2026; Šantić *et al.*, 2026).

3.2 Vieses metodológicos na avaliação da massa magra: água, glicogênio e músculo não são equivalentes

Uma das principais limitações da literatura analisada reside na definição e na mensuração dos compartimentos corporais. Massa magra, massa livre de gordura e massa muscular esquelética são conceitos relacionados, porém não equivalentes. A massa magra engloba músculo, órgãos, água e outros tecidos não adiposos, enquanto a musculatura esquelética corresponde apenas a uma parcela desse compartimento. Assim, reduções detectadas por DXA ou bioimpedância não podem ser interpretadas automaticamente como perda equivalente de tecido muscular contrátil ou de proteínas miofibrilares (Linge; Birkenfeld; Neeland, 2024; De Girolamo *et al.*, 2026; Šantić *et al.*, 2026).

Essa distinção torna-se particularmente relevante nas fases iniciais do emagrecimento. A restrição energética e, em determinados indivíduos, a redução da ingestão de carboidratos promovem depleção dos estoques hepáticos e musculares de glicogênio. Como o glicogênio está associado à água intracelular, sua mobilização pode produzir redução mensurável do compartimento magro sem que ocorra perda proporcional de tecido muscular estrutural. Alterações concomitantes da hidratação

e do conteúdo gastrointestinal também podem contribuir para mudanças precoces na composição corporal (De Girolamo *et al.*, 2026; Šantić *et al.*, 2026).

Esse fenômeno dificulta a interpretação de avaliações realizadas após curtos períodos de tratamento. Gutierrez de Piñeres *et al.* (2026), por exemplo, observaram pequenas reduções de massa livre de gordura e de massa magra regional por DXA após apenas 35 dias de tratamento com liraglutida. Embora o resultado indique modificação do compartimento não adiposo, o intervalo reduzido não permite determinar quanto dessa alteração decorreu de perda muscular propriamente dita e quanto esteve relacionado a modificações de glicogênio, água corporal ou outros componentes da massa magra. Assim, o achado caracteriza uma alteração precoce da composição corporal, mas não demonstra, isoladamente, atrofia muscular estrutural (Gutierrez de Piñeres *et al.*, 2026; De Girolamo *et al.*, 2026).

Entre os métodos empregados, a bioimpedância elétrica é particularmente sensível ao estado hídrico. A estimativa da composição corporal depende da resistência e da reatância à passagem de corrente elétrica, variáveis influenciadas pela quantidade e distribuição da água corporal. Estado de hidratação, ingestão recente de líquidos e alimentos, exercício físico, temperatura e alterações na relação entre água intracelular e extracelular podem modificar os resultados independentemente de alterações reais da massa muscular. Além disso, diferentes equipamentos utilizam algoritmos e equações preditivas próprios, reduzindo a comparabilidade entre estudos (Šantić *et al.*, 2026; De Girolamo *et al.*, 2026).

Esse problema é ilustrado por Corso *et al.* (2026). Após o tratamento com tirzepatida, os autores relataram redução de 54,2% da massa gorda, 7,3% da massa livre de gordura e 8,3% da massa muscular esquelética estimada, acompanhada por redução de aproximadamente 7,7% da água corporal total. Como as variáveis foram estimadas por bioimpedância, a alteração hídrica interfere no próprio modelo utilizado para calcular os compartimentos corporais. Portanto, os valores classificados pelo equipamento como redução de “massa muscular esquelética” não devem ser interpretados como quantificação direta de fibras musculares efetivamente perdidas (Corso *et al.*, 2026; Šantić *et al.*, 2026).

Consideração semelhante se aplica à coorte de Wang *et al.* (2026), que acompanhou 3.066 indivíduos por até 24 meses. Embora o estudo tenha demonstrado redução de aproximadamente 18% da massa gorda e de apenas 3,3% da massa livre de gordura em pacientes tratados com semaglutida ou tirzepatida, a composição corporal foi avaliada por bioimpedância. O grande tamanho amostral aumenta a robustez das estimativas populacionais, mas não elimina as limitações do método nem permite equiparar massa livre de gordura à musculatura esquelética.

Além disso, o delineamento retrospectivo introduz potenciais confundidores adicionais. Dose efetivamente utilizada, adesão ao tratamento, ingestão proteica, ingestão energética e atividade física não foram controladas com o rigor de um ensaio clínico randomizado. Consequentemente, embora os resultados de Wang *et al.* (2026) sejam relevantes para a prática clínica, não permitem atribuir isoladamente ao fármaco todas as alterações observadas na composição corporal.

A DXA apresenta maior padronização e menor dependência de equações preditivas do que a bioimpedância, mas também não mensura diretamente o músculo esquelético. O método diferencia massa gorda, conteúdo mineral ósseo e tecido magro a partir da atenuação dos raios X. A massa magra apendicular é frequentemente utilizada como marcador indireto da musculatura dos membros, porém inclui água e outros componentes não adiposos. Dessa forma, alterações de hidratação e glicogênio também podem modificar a estimativa de massa magra obtida por DXA (Beavers *et al.*, 2025; De Girolamo *et al.*, 2026; Šantić *et al.*, 2026).

Métodos de imagem como ressonância magnética e tomografia computadorizada oferecem maior especificidade anatômica, pois permitem estimar área ou volume muscular regional e, em determinados protocolos, avaliar infiltração adiposa intramuscular. Essas informações estruturais não são fornecidas com a mesma precisão pela DXA ou pela bioimpedância e podem ajudar a distinguir redução quantitativa de alterações qualitativas da musculatura (Linge; Birkenfeld; Neeland, 2024; Sattar *et al.*, 2025; Iorra *et al.*, 2026).

Entretanto, essas técnicas também apresentam limitações. A ressonância magnética possui custo elevado e disponibilidade restrita, enquanto a tomografia envolve exposição à radiação e frequentemente avalia regiões anatômicas específicas. Além disso, nenhuma técnica de imagem determina isoladamente a repercussão funcional das alterações musculares. Por essa razão, a avaliação da saúde muscular deve integrar medidas de composição ou estrutura corporal com parâmetros de força e desempenho físico (Linge; Birkenfeld; Neeland, 2024; De Girolamo *et al.*, 2026; Iorra *et al.*, 2026).

Portanto, parte das divergências entre os estudos pode decorrer do uso de métodos distintos para desfechos que, embora frequentemente agrupados sob o termo “massa muscular”, não são diretamente intercambiáveis. Massa magra por DXA, massa muscular estimada por bioimpedância e volume muscular determinado por ressonância representam dimensões diferentes da composição corporal. Essa heterogeneidade metodológica deve ser considerada antes de atribuir as reduções observadas exclusivamente à perda estrutural de músculo esquelético ou a um efeito catabólico direto dos agonistas de GLP-1.

3.3 Quantidade, qualidade e função muscular: quando a perda se torna clinicamente relevante?

A relevância clínica da redução do compartimento magro depende não apenas da quantidade de tecido perdida, mas também de seus efeitos sobre força, qualidade muscular e desempenho físico.

Caso a redução observada nos estudos correspondesse invariavelmente à atrofia muscular clinicamente significativa, seria esperado encontrar deterioração paralela da função. Entretanto, essa associação não tem sido demonstrada de forma consistente, indicando que massa muscular e capacidade funcional podem evoluir de maneira distinta durante o emagrecimento (Linge; Birkenfeld; Neeland, 2024; Alissou *et al.*, 2026; Iorra *et al.*, 2026; De Girolamo *et al.*, 2026).

No estudo SEMALEAN, Alissou *et al.* (2026) observaram redução de aproximadamente 3 kg de massa magra nos primeiros sete meses de tratamento com semaglutida, seguida de estabilização. Apesar dessa diminuição, a força de preensão aumentou cerca de 4,5 kg e a prevalência de obesidade sarcopênica caiu de 49% para 33%. A coexistência entre redução quantitativa e melhora funcional sugere que a diminuição de massa magra detectada por DXA não corresponde necessariamente a deterioração progressiva da função muscular.

Esse resultado, contudo, deve ser interpretado com cautela. O SEMALEAN não contou com grupo controle randomizado e utilizou principalmente a força de preensão como medida funcional. Embora útil, esse parâmetro não representa integralmente potência de membros inferiores, velocidade de marcha, equilíbrio ou desempenho em atividades funcionais mais complexas. Portanto, os achados sugerem preservação funcional, mas não permitem caracterizar de forma abrangente todos os domínios da função musculoesquelética (Alissou *et al.*, 2026; Prokopidis, 2026).

Uma dimensão adicional é fornecida pelo SURPASS-3 MRI. Sattar *et al.* (2025) observaram redução do volume muscular da coxa durante o tratamento com tirzepatida, porém em magnitude compatível com a perda de peso corporal. Paralelamente, houve redução da infiltração adiposa intramuscular. Esse achado indica que a diminuição do volume muscular pode coexistir com melhora de sua composição, reforçando que tamanho e qualidade muscular representam dimensões distintas da saúde musculoesquelética (Sattar *et al.*, 2025; Linge; Birkenfeld; Neeland, 2024).

Esse padrão é compatível com a hipótese de remodelamento adaptativo proposta por Linge, Birkenfeld e Neeland (2024). Indivíduos com obesidade frequentemente apresentam maior massa muscular absoluta em resposta à necessidade de sustentar e deslocar maior massa corporal. Após perda ponderal expressiva, a redução da carga mecânica pode ser acompanhada por diminuição proporcional do volume muscular. Quando essa alteração ocorre sem perda funcional relevante e, simultaneamente, com redução da infiltração adiposa, ela pode representar adaptação ao novo peso

corporal, e não necessariamente atrofia muscular mal-adaptativa (Linge; Birkenfeld; Neeland, 2024; Sattar *et al.*, 2025; Rossi *et al.*, 2026).

Essa interpretação, entretanto, não torna toda perda muscular clinicamente irrelevante. O risco aumenta quando a redução é desproporcional à perda ponderal, ocorre em indivíduos com baixa reserva muscular inicial ou se associa à diminuição de força, mobilidade ou capacidade funcional. Assim, uma mesma redução absoluta pode ter significado limitado em um adulto jovem e fisicamente ativo, mas representar perda importante de reserva fisiológica em idosos, indivíduos frágeis ou pacientes com obesidade sarcopênica (Moscucci *et al.*, 2026; Simsek; Ucar, 2026; Prokopidis, 2026).

Os achados de Iorra *et al.* (2026) reforçam essa abordagem integrada. Em pacientes com doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica, as reduções de massa muscular foram modestas e, em geral, proporcionais ao emagrecimento, sem deterioração consistente da força de preensão ou do desempenho no teste de sentar e levantar. Além disso, estudos baseados em métodos de imagem sugeriram preservação ou melhora da qualidade muscular. Contudo, poucas investigações avaliaram simultaneamente quantidade, qualidade e função, o que ainda limita conclusões definitivas sobre a repercussão clínica dessas alterações.

As evidências em populações com diabetes também devem ser interpretadas de forma contextualizada. Anyiam *et al.* (2025) observaram que as alterações atribuídas à massa muscular corresponderam a menos de 20% da perda total de peso, embora tenham diferido entre indivíduos com e sem diabetes. Essas diferenças não permitem inferir isoladamente efeito protetor ou deletério do diabetes, pois os estudos incluídos variaram em idade, quantidade inicial de músculo, magnitude da perda ponderal, duração do seguimento e método de avaliação.

De modo semelhante, Wang *et al.* (2025) não identificaram redução significativa da massa magra ou do índice de músculo esquelético em pacientes com diabetes tipo 2 e sarcopenia. Embora esse achado seja relevante por envolver uma população potencialmente mais vulnerável, a duração relativamente curta de parte dos estudos e a escassez de medidas funcionais impedem conclusões definitivas sobre segurança musculoesquelética em longo prazo. A ausência de redução estatisticamente significativa da massa muscular, isoladamente, não demonstra preservação funcional sustentada.

Portanto, a interpretação clínica da perda de massa magra deve ultrapassar a análise quantitativa. A questão central não é apenas se houve redução desse compartimento, mas se ocorreu perda de músculo esquelético em magnitude desproporcional ao emagrecimento e se essa alteração se associou à piora da força, da qualidade muscular ou do desempenho físico. A integração entre quantidade, qualidade e função é, portanto, indispensável para distinguir remodelamento fisiológico de

perda muscular clinicamente relevante (Linge; Birkenfeld; Neeland, 2024; Alissou *et al.*, 2026; Iorra *et al.*, 2026).

3.4 Por que os estudos divergem?

As diferenças entre os estudos parecem decorrer principalmente da heterogeneidade metodológica e clínica, e não de resultados necessariamente contraditórios. A magnitude da perda ponderal, o fármaco utilizado, o grupo comparador, a duração do tratamento, as características da população e o método de avaliação da composição corporal influenciam diretamente as estimativas de redução do compartimento magro (Anyiam *et al.*, 2025; Karakasis *et al.*, 2025; Lu *et al.*, 2025; Eisa; Barood, 2026).

Entre esses fatores, a magnitude do emagrecimento é particularmente relevante. Terapias como semaglutida e tirzepatida produzem perdas ponderais mais acentuadas e, consequentemente, podem estar associadas a maiores reduções absolutas tanto de tecido adiposo quanto de compartimentos não adiposos. Assim, maior perda absoluta de massa magra com uma terapia mais potente não demonstra, isoladamente, maior efeito deletério sobre a musculatura. A associação entre intensidade do emagrecimento e redução de massa magra observada em diferentes análises reforça a necessidade de interpretar esse desfecho em relação à perda ponderal total (Khawaji *et al.*, 2025; Karakasis *et al.*, 2025; Eisa; Barood, 2026).

Essa consideração é particularmente importante na comparação entre diferentes agonistas. Eisa e Barood (2026), por exemplo, observaram maior proporção de perda de massa magra com semaglutida do que com tirzepatida ou liraglutida. Contudo, essa estimativa decorreu predominantemente da comparação entre conjuntos distintos de ensaios, com diferenças de população, dose, duração e magnitude do emagrecimento. Portanto, esses resultados não permitem concluir que uma molécula exerça efeito intrinsecamente mais catabólico sobre o músculo sem comparações diretas e metodologicamente equivalentes.

O tipo de comparador também influencia o tamanho do efeito. Lu *et al.* (2025) identificaram redução de massa magra de forma mais consistente nas comparações com placebo do que naquelas realizadas com outros antidiabéticos, insulina ou intervenções de estilo de vida. Como a diferença de perda ponderal entre os grupos tende a ser maior nas comparações com placebo, parte do efeito observado sobre o compartimento magro pode decorrer da própria discrepância na magnitude do emagrecimento, e não exclusivamente de uma ação específica do medicamento.

A duração do acompanhamento acrescenta outra dimensão à heterogeneidade. Estudos de curto prazo são mais suscetíveis às alterações precoces de glicogênio e hidratação discutidas anteriormente, enquanto seguimentos mais prolongados permitem observar a evolução da composição

corporal após maior estabilização do peso. Por outro lado, estudos de longa duração estão mais expostos a perdas de seguimento, mudanças de dose, interrupções terapêuticas e modificações de dieta e atividade física. Dessa forma, períodos mais extensos aumentam a relevância clínica da observação, mas não eliminam potenciais fontes de viés (Gutierrez de Piñeres *et al.*, 2026; Wang *et al.*, 2026; De Girolamo *et al.*, 2026).

As características basais dos participantes também modificam a interpretação dos resultados. Idade, presença de diabetes, quantidade inicial de músculo, adiposidade intramuscular, nível de atividade física e reserva funcional podem determinar respostas distintas ao emagrecimento. Indivíduos idosos ou com baixa reserva muscular, por exemplo, apresentam maior vulnerabilidade clínica a reduções adicionais do tecido muscular do que adultos jovens com maior reserva funcional. Consequentemente, estimativas agrupadas de populações muito heterogêneas podem ocultar diferenças relevantes entre subgrupos (Anyiam *et al.*, 2025; Wang *et al.*, 2025; Moscucci *et al.*, 2026; Simsek; Ucar, 2026).

Também é necessário distinguir a natureza das evidências. Ensaios clínicos randomizados oferecem maior controle de confundidores e melhor capacidade de estabelecer relações causais, mas frequentemente incluem populações selecionadas e condições de acompanhamento diferentes da prática clínica. Estudos observacionais apresentam maior representatividade do uso cotidiano, porém estão mais sujeitos a diferenças de adesão, ingestão alimentar, atividade física, dose efetivamente utilizada e uso concomitante de outros medicamentos. Essas duas fontes de evidência são, portanto, complementares, mas não diretamente equivalentes (Corso *et al.*, 2026; Wang *et al.*, 2026).

Outro aspecto relevante é a possível sobreposição dos estudos primários incluídos nas revisões e meta-análises recentes. Diferentes sínteses frequentemente incorporam ensaios provenientes dos mesmos programas de desenvolvimento clínico, de modo que resultados semelhantes entre meta-análises não representam necessariamente conjuntos totalmente independentes de evidências. Essa sobreposição não invalida a consistência dos achados, mas deve ser considerada ao avaliar a robustez global da literatura (Beavers *et al.*, 2025; Karakasis *et al.*, 2025; Anyiam *et al.*, 2025; Laverde *et al.*, 2026; Eisa; Barood, 2026).

Em conjunto, essas fontes de heterogeneidade ajudam a explicar por que a magnitude da perda de massa magra varia entre os estudos sem que isso represente, necessariamente, incompatibilidade entre seus resultados. O padrão global permanece relativamente consistente: os agonistas de GLP-1 promovem redução predominantemente adiposa, acompanhada por perda variável de compartimentos magros. A magnitude e, sobretudo, a relevância clínica dessa redução dependem do método de mensuração, da intensidade do emagrecimento, das características do indivíduo e de

sua repercussão funcional, não havendo evidência consistente de um efeito muscular deletério uniforme entre todos os pacientes tratados (Linge; Birkenfeld; Neeland, 2024; Sawicka-Gutaj *et al.*, 2026; Iorra *et al.*, 2026; De Girolamo *et al.*, 2026).

3.5 Mecanismos fisiopatológicos envolvidos na redução da massa magra

A redução da massa magra observada durante o tratamento com terapias baseadas em GLP-1 provavelmente resulta da interação entre restrição energética, redução do aporte proteico, menor estímulo mecânico e características individuais que modulam o balanço proteico muscular. Até o momento, as evidências clínicas sustentam com maior consistência esses mecanismos indiretos, relacionados ao próprio emagrecimento, do que uma ação catabólica direta dos fármacos sobre o músculo esquelético (Linge; Birkenfeld; Neeland, 2024; Rossi *et al.*, 2026; De Girolamo *et al.*, 2026).

O mecanismo central é o balanço energético negativo. A ativação do receptor de GLP-1 reduz a ingestão alimentar principalmente por mecanismos centrais relacionados à saciedade e ao controle do apetite. O retardo do esvaziamento gástrico também pode contribuir, sobretudo nas fases iniciais do tratamento e durante a escalada de dose, embora esse efeito possa diminuir com a exposição prolongada aos agonistas de ação longa. Com a manutenção do déficit energético, ocorre mobilização preferencial das reservas adiposas, mas a preservação integral da massa livre de gordura não é esperada durante perdas ponderais substanciais. Portanto, uma parcela da redução do compartimento magro pode decorrer da resposta fisiológica à restrição energética e da adaptação ao menor peso corporal, sem implicar efeito miotóxico específico do medicamento (Rossi *et al.*, 2026; De Girolamo *et al.*, 2026; Šantić *et al.*, 2026).

Nas fases iniciais do tratamento, parte da queda mensurada de massa magra pode ainda decorrer da depleção de glicogênio e da água a ele associada. Esse fenômeno, discutido anteriormente, deve ser distinguido da perda estrutural de músculo: trata-se de uma alteração do compartimento corporal mensurado, e não propriamente de um mecanismo de atrofia muscular. Com a continuidade do déficit energético, entretanto, modificações do balanço proteico e da demanda mecânica tornam-se biologicamente mais relevantes para explicar eventual redução verdadeira do tecido muscular (Gutierrez de Piñeres *et al.*, 2026; De Girolamo *et al.*, 2026; Šantić *et al.*, 2026).

A manutenção da massa muscular depende do equilíbrio entre síntese e degradação proteica ao longo do tempo. Nesse contexto, a redução global da ingestão alimentar induzida pelo tratamento pode diminuir também o consumo absoluto de proteínas e aminoácidos essenciais. Náuseas, vômitos, saciedade precoce e aversões alimentares podem agravar esse déficit em determinados pacientes. A disponibilidade inadequada de aminoácidos reduz o estímulo pós-prandial à síntese proteica muscular, efeito particularmente relevante em idosos, indivíduos frágeis e pacientes com obesidade sarcopênica,

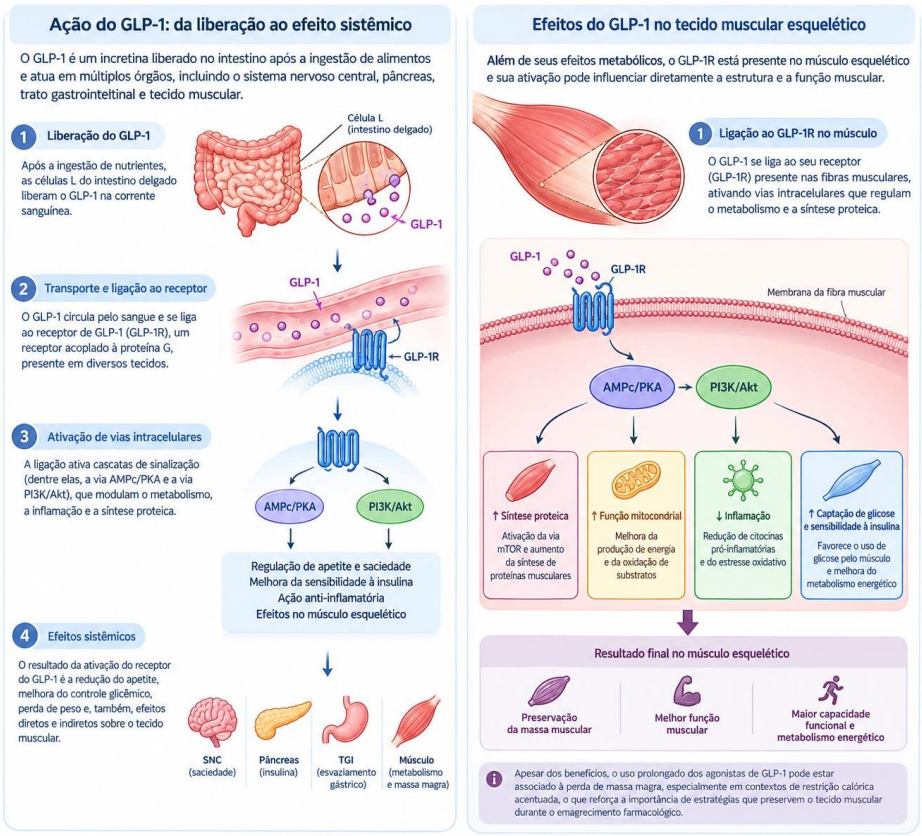
nos quais a resistência anabólica já reduz a resposta muscular aos estímulos nutricionais (Moscucci *et al.*, 2026; Rossi *et al.*, 2026; Simsek; Ucar, 2026; Šantić *et al.*, 2026).

Em nível intracelular, disponibilidade energética e aminoacídica insuficientes pode reduzir a ativação de vias envolvidas na síntese proteica, incluindo o eixo Akt/mTORC1. O balanço proteico negativo também pode resultar de menor síntese e/ou de menor supressão da degradação proteica. Entretanto, esses mecanismos representam respostas conhecidas à restrição energética e nutricional e não devem ser apresentados como efeitos moleculares específicos dos agonistas do receptor de GLP-1. Até o momento, faltam estudos humanos longitudinais com medidas diretas de turnover proteico, biópsia muscular e sinalização intracelular que demonstrem que o tratamento provoque, independentemente da perda de peso e da ingestão alimentar, ativação de vias catabólicas musculares (Rossi *et al.*, 2026; De Girolamo *et al.*, 2026; Hierholzer *et al.*, 2026).

A menor carga mecânica constitui um segundo mecanismo relevante. Indivíduos com obesidade necessitam gerar maior força para sustentar e deslocar o próprio peso corporal e, por isso, frequentemente apresentam maior massa muscular absoluta. Após emagrecimento substancial, a redução da carga corporal diminui o estímulo mecânico necessário às atividades cotidianas. Na ausência de estímulos compensatórios, especialmente exercício resistido, essa menor demanda pode contribuir para redução do volume muscular até um nível mais compatível com a nova massa corporal. Esse processo é consistente com o conceito de remodelamento adaptativo e deve ser diferenciado de perda muscular desproporcional ou acompanhada de comprometimento funcional (Linge; Birkenfeld; Neeland, 2024; Eisa; Barood, 2026; Rossi *et al.*, 2026).

Ao mesmo tempo, o emagrecimento induz alterações metabólicas potencialmente favoráveis ao músculo. A melhora da sensibilidade à insulina, a redução da inflamação sistêmica, da lipotoxicidade e da infiltração adiposa intramuscular podem favorecer o metabolismo e a qualidade do tecido muscular remanescente. Esses efeitos oferecem uma explicação fisiopatológica para a coexistência, observada em alguns estudos, entre redução quantitativa de massa ou volume muscular e preservação da força ou melhora de marcadores de qualidade muscular (Linge; Birkenfeld; Neeland, 2024; Sattar *et al.*, 2025; De Girolamo *et al.*, 2026).

Figura 2 - Mecanismos diretos e indiretos potencialmente envolvidos nos efeitos das terapias baseadas em GLP-1 sobre o músculo esquelético.



Fonte: Elaborado pelos autores (2026), com base em Linge, Birkenfeld e Neeland (2024), De Girolamo *et al.* (2026) e Katsanos, Liu e Atherton (2026).

Além desses efeitos sistêmicos, existem dados sugerindo ações potencialmente favoráveis do GLP-1 sobre a microvasculatura muscular. Estudos mecanísticos em humanos demonstraram aumento do recrutamento microvascular no músculo esquelético, o que pode ampliar a entrega de insulina, glicose e aminoácidos ao tecido. Em idosos, a infusão aguda de GLP-1 sob condições de disponibilidade elevada de insulina e aminoácidos também foi associada a aumento da síntese proteica muscular. Esses achados levantam a possibilidade de efeitos indiretos ou vasculares potencialmente anabólicos; contudo, não demonstram que o tratamento farmacológico crônico preserve massa muscular, nem podem ser extrapolados diretamente para indivíduos submetidos a déficit energético durante o emagrecimento (Abdulla *et al.*, 2020; Katsanos; Liu; Atherton, 2026).

A hipótese de ação direta sobre o miócito permanece ainda mais incerta. A expressão funcional do receptor de GLP-1 no músculo esquelético humano não foi estabelecida de forma consistente, e parte dos efeitos descritos experimentalmente pode resultar de ações vasculares ou sistêmicas,

incluindo melhora da sensibilidade à insulina, disponibilidade de substratos, função mitocondrial e estado inflamatório. Dessa forma, dados pré-clínicos sobre sinalização intracelular, metabolismo mitocondrial e proteólise não devem ser interpretados como demonstração de efeito direto equivalente no músculo humano (De Girolamo *et al.*, 2026; Katsanos; Liu; Atherton, 2026).

A investigação de vias reguladoras da massa muscular, como o eixo miostatina–activina–follistatina–IGF-1, também permanece inconclusiva. Gutierrez de Piñeres *et al.* (2026) identificaram alterações nominais em alguns desses componentes após 35 dias de liraglutida, mas parte das associações perdeu significância após correção para múltiplas comparações, enquanto marcadores relacionados à miostatina permaneceram relativamente estáveis. Esses resultados são insuficientes para estabelecer ativação desse eixo como mecanismo causal da redução da massa magra durante o tratamento (Gutierrez de Piñeres *et al.*, 2026; Hierholzer *et al.*, 2026).

A suscetibilidade a esses mecanismos provavelmente não é uniforme. Idade avançada, sarcopenia ou obesidade sarcopênica prévias, baixa ingestão proteica, sedentarismo e grande déficit energético podem reduzir a capacidade de preservar músculo durante o emagrecimento. Nesses indivíduos, a combinação entre menor estímulo nutricional e mecânico pode adquirir maior relevância clínica do que em pacientes jovens, fisicamente ativos e com maior reserva muscular (Moscucci *et al.*, 2026; Simsek; Ucar, 2026; Rossi *et al.*, 2026).

Assim, o modelo fisiopatológico mais compatível com a evidência disponível não é o de uma ação farmacológica diretamente destrutiva sobre o músculo, mas o de um balanço entre forças potencialmente catabólicas e protetoras. De um lado, a restrição energética, o possível aporte proteico insuficiente e a redução da carga mecânica favorecem perda de tecido muscular; de outro, a redução da adiposidade, a melhora da sensibilidade à insulina, a menor inflamação e a redução da infiltração gordurosa podem favorecer a qualidade e o metabolismo muscular. A magnitude final da alteração depende da intensidade do emagrecimento, da ingestão nutricional, do estímulo mecânico e da reserva muscular basal. Portanto, embora a perda de massa magra durante terapias baseadas em GLP-1 seja um fenômeno mensurável, a hipótese de um efeito catabólico direto e clinicamente relevante desses fármacos sobre o músculo esquelético humano permanece insuficientemente demonstrada.

3.6 Sarcopenia, envelhecimento e grupos de maior vulnerabilidade

A ausência de evidência de sarcopenia generalizada durante o tratamento com terapias baseadas em GLP-1 não significa que a redução de massa magra seja clinicamente irrelevante em todos os pacientes. Sua repercussão depende, em grande parte, da reserva muscular e funcional existente antes do início do tratamento. Idosos, indivíduos frágeis, pessoas com obesidade sarcopênica, baixa ingestão proteica, sedentarismo ou outras condições associadas à redução da

reserva musculoesquelética podem apresentar menor capacidade de tolerar perdas adicionais de tecido muscular (Moscucci *et al.*, 2026; Simsek; Ucar, 2026; Prokopidis, 2026).

O envelhecimento associa-se à redução progressiva da massa e da força muscular, resistência anabólica e menor capacidade de recuperação diante de períodos de restrição energética. Consequentemente, uma redução muscular proporcional ao emagrecimento e potencialmente bem tolerada por um adulto jovem pode assumir maior relevância clínica em um indivíduo idoso que já apresenta baixa reserva funcional. Nesse contexto, a avaliação do tratamento não deve se limitar à magnitude da perda ponderal, mas considerar também a manutenção da força, da mobilidade e da independência funcional (Moscucci *et al.*, 2026; Simsek; Ucar, 2026).

Entre mulheres idosas, especialmente após a menopausa, essa preocupação pode ser ampliada pela menor massa muscular média, pelas alterações hormonais relacionadas ao envelhecimento e pela coexistência frequente de fragilidade e comprometimento da saúde óssea. Moscucci *et al.* (2026) ressaltam que, nessa população, o sucesso terapêutico deve incluir não apenas redução de peso e adiposidade, mas também preservação da autonomia e da capacidade funcional. Entretanto, a evidência específica sobre terapias baseadas em GLP-1 em mulheres idosas ainda é limitada, de modo que parte das recomendações deriva da extrapolação de conhecimentos provenientes da geriatria, da nutrição e da literatura sobre sarcopenia (Moscucci *et al.*, 2026; Simsek; Ucar, 2026).

Pacientes com diabetes tipo 2 também merecem atenção, especialmente quando apresentam sarcopenia ou outras alterações musculoesqueléticas previamente ao tratamento. Embora Wang *et al.*(2025) não tenham identificado redução significativa da massa magra ou do índice de músculo esquelético nessa população, o diabetes pode coexistir com infiltração adiposa intramuscular, resistência à insulina, neuropatia e pior desempenho físico. Assim, a ausência de redução quantitativa significativa não exclui vulnerabilidade funcional nem elimina a necessidade de acompanhamento clínico (Wang *et al.*, 2025; Anyiam *et al.*, 2025; Iorra *et al.*, 2026).

A preocupação torna-se maior quando diferentes fatores de risco coexistem. Idade avançada, baixa massa muscular basal, fragilidade, ingestão proteica insuficiente e baixa atividade física podem atuar de forma cumulativa durante períodos de perda ponderal intensa. Nesses indivíduos, um déficit energético acentuado sem estímulo nutricional e mecânico adequado pode favorecer redução muscular com maior repercussão clínica do que aquela observada em pacientes com reserva musculoesquelética preservada (Moscucci *et al.*, 2026; Simsek; Ucar, 2026; Prokopidis, 2026).

As evidências disponíveis, contudo, ainda não permitem estabelecer o risco em longo prazo com precisão. Estudos de curta e média duração frequentemente mostram preservação de medidas

como força de preensão, enquanto dados sobre mobilidade, potência de membros inferiores, quedas, incapacidade funcional e acompanhamento prolongado permanecem mais escassos. Portanto, resultados favoráveis no curto prazo não devem ser extrapolados automaticamente para todos os grupos vulneráveis ou para exposições prolongadas, especialmente diante da limitada disponibilidade de estudos especificamente desenhados para avaliar desfechos funcionais musculares (Prokopidis, 2026; Simsek; Ucar, 2026).

Também é fundamental diferenciar perda de massa magra de sarcopenia. A sarcopenia não pode ser diagnosticada apenas pela redução de massa magra estimada por DXA ou bioimpedância: sua avaliação exige considerar a força muscular, a quantidade ou qualidade muscular e, para caracterizar maior gravidade, o desempenho físico, conforme os critérios clínicos adotados. Assim, quando o estudo de origem mensura somente massa magra ou massa livre de gordura, o resultado deve ser descrito nesses termos, sem convertê-lo automaticamente em “perda muscular” ou sarcopenia.

Assim, o risco musculoesquelético associado ao emagrecimento farmacológico provavelmente não é uniforme entre os pacientes. Mais do que considerar todos os usuários de terapias baseadas em GLP-1 como igualmente suscetíveis, a evidência atual favorece uma abordagem estratificada, na qual idade, estado funcional, reserva muscular basal, ingestão nutricional e nível de atividade física determinam a relevância clínica de eventual perda de tecido magro.

3.7 Nutrição e exercício na preservação musculoesquelética

Entre os fatores potencialmente modificáveis, o treinamento resistido apresenta forte fundamentação fisiológica e evidências consistentes na preservação da massa muscular durante processos de emagrecimento. Eisa e Barood (2026) observaram que, enquanto aproximadamente 25% a 35% da perda ponderal em diferentes intervenções correspondia à massa magra, essa proporção foi de cerca de 17,5% nas intervenções de estilo de vida que incluíram treinamento resistido. Esses resultados sugerem que a manutenção do estímulo mecânico pode favorecer a preservação do compartimento magro durante a perda de peso (Eisa; Barood, 2026; Šantić et al., 2026).

Entretanto, essa evidência não demonstra que exista um protocolo de exercício especificamente validado para prevenir a perda muscular durante o tratamento com semaglutida, tirzepatida ou outros agentes incretínicos. Os estudos apresentam heterogeneidade quanto à frequência, intensidade, duração e supervisão do exercício, e parte relevante das evidências provém de intervenções de emagrecimento realizadas sem farmacoterapia. Portanto, embora o treinamento resistido constitua uma estratégia racional para preservar o estímulo anabólico mecânico, sua

frequência, volume e intensidade ideais durante o emagrecimento farmacológico ainda não estão estabelecidos (Eisa; Barood, 2026; Šantić et al., 2026).

A adequação da ingestão proteica constitui outro componente potencialmente importante. Como essas terapias reduzem substancialmente a ingestão energética, o consumo absoluto de proteínas pode diminuir concomitantemente, sobretudo em pacientes que apresentam saciedade precoce, náuseas, vômitos ou alterações das preferências alimentares. Esse efeito adquire maior relevância em idosos, indivíduos com baixa ingestão proteica prévia, obesidade sarcopênica ou perda ponderal acentuada, nos quais a reserva muscular ou a resposta anabólica ao estímulo nutricional pode já estar comprometida (Moscucci et al., 2026; Rossi et al., 2026; Simsek; Ucar, 2026; Šantić et al., 2026).

Ingestões proteicas na faixa de aproximadamente 1,2 a 1,6 g/kg/dia têm sido propostas em diferentes contextos associados ao envelhecimento, exercício e restrição energética, particularmente para indivíduos com maior risco de perda muscular. Contudo, esses valores não foram estabelecidos por grandes ensaios clínicos especificamente desenhados para determinar a necessidade proteica durante o uso de terapias baseadas em GLP-1. Assim, não devem ser interpretados como prescrição universal, devendo ser individualizados de acordo com idade, estado nutricional, função renal, ingestão habitual, nível de atividade física e características clínicas do paciente (Moscucci et al., 2026; Simsek; Ucar, 2026; Šantić et al., 2026).

A possível contribuição do acompanhamento nutricional é ilustrada por Hoffman, Gillespie e Smith (2026). Em uma análise retrospectiva, indivíduos tratados com farmacoterapia incretínica sem acompanhamento nutricional apresentaram maior redução de massa muscular do que aqueles que receberam simultaneamente orientação nutricional. No entanto, a natureza observacional do estudo impede atribuir causalidade à intervenção, uma vez que os grupos podem ter diferido em características como magnitude do emagrecimento, ingestão alimentar, atividade física, adesão terapêutica e outros comportamentos relacionados à saúde. Portanto, os resultados sustentam a plausibilidade e a relevância clínica do acompanhamento nutricional, mas não permitem quantificar isoladamente seu efeito protetor sobre a musculatura (Hoffman; Gillespie; Smith, 2026).

A suplementação nutricional deve ser interpretada com cautela ainda maior. Creatina, aminoácidos essenciais, leucina, β-hidroxi-β-metilbutirato (HMB), vitamina D e ácidos graxos ômega-3 possuem diferentes níveis de evidência em contextos específicos de saúde muscular, envelhecimento ou exercício, mas existem poucos dados demonstrando benefício adicional especificamente durante o tratamento com terapias baseadas em GLP-1. Dessa forma, seu uso não deve ser apresentado como estratégia estabelecida para prevenir a perda muscular associada ao emagrecimento farmacológico. A

prioridade permanece na adequação da alimentação, na oferta proteica individualizada, na correção de eventuais deficiências nutricionais e na manutenção do estímulo muscular por exercício resistido (Šantić et al., 2026; Hierholzer et al., 2026).

Além de tentar minimizar a redução quantitativa da musculatura, o acompanhamento deve considerar sua repercussão clínica. Em indivíduos de maior risco, a avaliação periódica do peso corporal isoladamente pode ser insuficiente; alterações de composição corporal devem ser interpretadas, quando possível, em conjunto com medidas de força e desempenho físico. Essa abordagem é particularmente relevante em idosos, pacientes frágeis ou indivíduos com baixa reserva muscular inicial, nos quais pequenas reduções adicionais podem apresentar maior impacto funcional (Moscucci et al., 2026; Simsek; Ucar, 2026; Šantić et al., 2026).

Assim, a evidência disponível não sustenta a existência de uma intervenção capaz de abolir completamente a perda de massa magra durante o emagrecimento farmacológico. O objetivo deve ser reduzir sua parcela potencialmente evitável e preservar a função musculoesquelética. Nesse contexto, treinamento resistido, ingestão proteica adequada e acompanhamento nutricional constituem estratégias biologicamente plausíveis e apoiadas pela literatura geral de preservação muscular, embora ainda sejam necessários ensaios específicos para determinar sua eficácia, intensidade e aplicação ideal durante o uso de terapias baseadas em GLP-1.

3.8 Implicações clínicas, limitações da evidência e perspectivas de pesquisa

A principal limitação da literatura atual é a tentativa de caracterizar um desfecho especificamente muscular a partir de métodos desenvolvidos predominantemente para avaliação da composição corporal. DXA e bioimpedância permitem estimar compartimentos corporais, mas não mensuram diretamente o músculo esquelético contrátil nem distinguem completamente alterações de tecido muscular daquelas relacionadas à água, glicogênio e outros componentes não adiposos. Consequentemente, reduções de massa magra não devem ser interpretadas isoladamente como evidência de atrofia muscular ou sarcopenia (Linge; Birkenfeld; Neeland, 2024; De Girolamo *et al.*, 2026; Šantić *et al.*, 2026).

Essa limitação é particularmente relevante diante da heterogeneidade dos protocolos de mensuração. Estado de hidratação, ingestão alimentar, exercício recente e momento da avaliação podem interferir nas estimativas, especialmente por bioimpedância. Estudos futuros devem adotar maior padronização dessas condições e realizar avaliações seriadas ao longo do tratamento, permitindo diferenciar alterações precoces e potencialmente transitórias da composição corporal de modificações persistentes do tecido muscular (Gutierrez de Piñeres *et al.*, 2026; De Girolamo *et al.*, 2026).

A utilização de métodos de imagem mais específicos, como ressonância magnética e tomografia computadorizada, pode ampliar a capacidade de avaliar volume muscular e infiltração adiposa. Entretanto, maior precisão anatômica não resolve isoladamente a questão clínica. Alterações estruturais devem ser interpretadas juntamente com medidas de força e desempenho físico, uma vez que quantidade, qualidade e função muscular representam dimensões complementares da saúde musculoesquelética (Linge; Birkenfeld; Neeland, 2024; Sattar *et al.*, 2025; Iorra *et al.*, 2026).

Essa necessidade evidencia outra lacuna importante: os principais ensaios com semaglutida e tirzepatida foram desenhados prioritariamente para avaliar perda ponderal e desfechos metabólicos, e não a saúde muscular. A composição corporal frequentemente constitui um desfecho secundário ou é avaliada apenas em subgrupos, enquanto medidas como força, potência e desempenho físico permanecem menos estudadas. Assim, existe atualmente maior disponibilidade de informações sobre alterações quantitativas da massa magra do que sobre suas consequências funcionais (Linge; Birkenfeld; Neeland, 2024; Prokopidis, 2026).

Futuros estudos devem, portanto, incorporar simultaneamente medidas de composição e qualidade muscular, força de preensão, desempenho de membros inferiores, velocidade de marcha e outros desfechos funcionais, além de documentar ingestão energética e proteica e nível de atividade física. Essa abordagem permitiria determinar não apenas quanto tecido não adiposo é perdido, mas se essa redução possui repercussão clínica e quais fatores potencialmente modificáveis contribuem para sua ocorrência (Prokopidis, 2026; De Girolamo *et al.*, 2026; Šantić *et al.*, 2026).

Outro desafio metodológico é separar o efeito da farmacoterapia daquele decorrente da própria magnitude do emagrecimento. Comparações entre terapias altamente eficazes e placebo tendem a produzir diferenças maiores de massa magra porque também produzem diferenças substanciais de perda ponderal. Estudos com comparadores ativos ou grupos que alcancem magnitudes semelhantes de emagrecimento seriam particularmente relevantes para investigar se existe um efeito muscular específico das terapias baseadas em GLP-1 independente da redução do peso corporal (Lu *et al.*, 2025; Eisa; Barood, 2026).

Também são necessários estudos de maior duração e com representação adequada das populações potencialmente mais vulneráveis. Idosos, indivíduos frágeis, pacientes com obesidade sarcopênica e pessoas com baixa reserva muscular ou nutricional permanecem menos representados do que seria desejável. Consequentemente, resultados obtidos predominantemente em adultos com maior reserva fisiológica não devem ser extrapolados de forma indiscriminada para esses grupos (Moscucci *et al.*, 2026; Simsek; Ucar, 2026; Prokopidis, 2026).

No campo fisiopatológico, permanece fundamental distinguir plausibilidade mecanística de demonstração causal. Vias envolvidas na síntese e degradação proteica, como Akt/mTOR, ubiquitina-proteassoma e o eixo miostatina–activina–follistatina, apresentam plausibilidade biológica, mas não foi demonstrado de maneira consistente em humanos que sua modulação direta pelos agonistas incretínicos seja responsável pela redução de massa muscular observada durante o emagrecimento.

Estudos mecanísticos com avaliação do turnover proteico, marcadores moleculares e, quando aplicável, análise direta do tecido muscular serão necessários para separar efeitos farmacológicos específicos daqueles secundários à restrição energética, à ingestão proteica e à perda ponderal (Gutierrez de Piñeres *et al.*, 2026; Rossi *et al.*, 2026; De Girolamo *et al.*, 2026).

Intervenções farmacológicas voltadas à preservação ou ao aumento da musculatura, incluindo estratégias relacionadas às vias da miostatina e activina, constituem uma área emergente de investigação. Contudo, aumento de massa ou volume muscular não deve ser considerado suficiente para estabelecer benefício clínico. Eventuais combinações terapêuticas deverão demonstrar preservação ou melhora da força e da capacidade funcional, além de segurança em longo prazo (Hierholzer *et al.*, 2026).

Do ponto de vista clínico, as evidências disponíveis não sustentam a interpretação de que terapias baseadas em GLP-1 provoquem necessariamente sarcopenia ou deterioração muscular generalizada. Por outro lado, a redução do compartimento magro também não deve ser considerada irrelevante. Parte da alteração mensurada pode refletir modificações de água, glicogênio e outros componentes não musculares; parte pode decorrer do remodelamento associado ao menor peso corporal; e parte pode representar perda verdadeira de tecido muscular. A relevância dessa última depende sobretudo da reserva muscular inicial, da magnitude da redução e de sua repercussão funcional (Linge; Birkenfeld; Neeland, 2024; Alissou *et al.*, 2026; De Girolamo *et al.*, 2026; Šantić *et al.*, 2026).

Dessa forma, a interpretação clínica deve ultrapassar a porcentagem isolada de massa magra perdida e considerar a qualidade do emagrecimento. Magnitude e velocidade da perda ponderal, estado nutricional, ingestão proteica, atividade física, quantidade e qualidade muscular, força e desempenho funcional constituem parâmetros complementares para identificar indivíduos com maior risco e orientar seu acompanhamento. Essa abordagem multidimensional permite evitar tanto a superestimação do risco muscular associado às terapias baseadas em GLP-1 quanto a negligência de perdas clinicamente relevantes em pacientes vulneráveis (Linge; Birkenfeld; Neeland, 2024; Iorra *et al.*, 2026; De Girolamo *et al.*, 2026; Šantić *et al.*, 2026).

4. CONCLUSÃO

A análise das evidências disponíveis indica que os agonistas de GLP-1 e os agonistas duais GIP/GLP-1 promovem perda ponderal predominantemente às custas da massa gorda, embora uma parcela variável da redução envolva o compartimento magro. Essa alteração não equivale automaticamente à perda de músculo esquelético, pois métodos como DXA e bioimpedância estimam compartimentos não adiposos e não mensuram diretamente todo o tecido muscular contrátil.

A redução da massa magra observada durante o emagrecimento farmacológico parece representar um fenômeno heterogêneo. Parte pode corresponder a alterações transitórias dos compartimentos corporais e ao remodelamento fisiológico associado à redução do peso e da demanda mecânica, enquanto outra parcela pode refletir perda verdadeira de tecido muscular. Assim, sua relevância clínica depende menos da porcentagem isolada de massa magra perdida e mais da existência de redução muscular desproporcional, piora da qualidade muscular, diminuição da força ou comprometimento funcional.

Do ponto de vista fisiopatológico, as evidências atuais favorecem um modelo multifatorial, no qual déficit energético, redução do aporte proteico, menor disponibilidade de aminoácidos e diminuição do estímulo mecânico contribuem para a redução muscular durante o emagrecimento. Em contraste, não há evidência clínica suficiente para demonstrar um efeito catabólico direto e específico dessas terapias sobre o músculo esquelético humano. Paralelamente, a melhora da sensibilidade à insulina, da inflamação sistêmica e da infiltração adiposa muscular pode favorecer a qualidade metabólica do tecido remanescente.

A repercussão dessas alterações não é uniforme entre os pacientes. Idosos, indivíduos frágeis, pessoas com obesidade sarcopênica, baixa reserva muscular, ingestão proteica insuficiente ou baixo nível de atividade física apresentam maior vulnerabilidade a perdas clinicamente relevantes. Nesses grupos, o acompanhamento deve considerar não apenas peso e composição corporal, mas também força, desempenho físico, ingestão nutricional e nível de atividade física.

Estratégias como treinamento resistido e adequação proteica apresentam potencial para melhorar a qualidade do emagrecimento e preservar a musculatura, embora ainda sejam necessários estudos especificamente desenhados para definir sua eficácia e aplicação ideal durante o uso dessas terapias. Da mesma forma, a heterogeneidade metodológica, a escassez de avaliações funcionais e a limitada representação de populações de maior risco impedem conclusões definitivas sobre os efeitos musculoesqueléticos em longo prazo.

Esta revisão apresenta limitações importantes: heterogeneidade dos delineamentos e da duração dos tratamentos; diferenças entre os métodos de avaliação da composição corporal;

disponibilidade limitada de medidas de força e desempenho físico; possível sobreposição entre estudos primários e revisões incluídas; e presença de estudos recentes ainda com necessidade de replicação. Por isso, os resultados devem ser interpretados como uma síntese qualitativa das evidências disponíveis, e não como estimativa única ou definitiva do efeito muscular dessas terapias.

Como mensagem clínica central, a possível redução de massa magra não constitui, isoladamente, motivo para evitar terapias baseadas em GLP-1. Para o médico prescritor, o ponto decisivo é identificar pacientes com baixa reserva musculoesquelética e acompanhar se a perda ponderal ocorre predominantemente às custas da adiposidade, com preservação da força e da capacidade funcional. O sucesso terapêutico, portanto, não deve ser definido apenas pela quantidade de peso perdido, mas pela qualidade desse emagrecimento e pela preservação de uma musculatura funcional.

REFERÊNCIAS

ALISSOU, Mathieu et al. Impact of Semaglutide on fat mass, lean mass and muscle function in patients with obesity: The SEMALEAN study. Diabetes, Obesity and Metabolism, v. 28, n. 1, p. 112-121, 2026.

ANYIAM, Oluwaseun et al. How do glucagon-like Peptide-1 receptor agonists affect measures of muscle mass in individuals with, and without, type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Obesity Reviews, v. 26, n. 7, p. e13916, 2025.

BEAVERS, Kristen M. et al. GLP1Ra-based therapies and DXA-acquired musculoskeletal health outcomes: a focused meta-analysis of placebo-controlled trials. Obesity, v. 33, n. 2, p. 225-237, 2025.

CORSO, Haley et al. Effects of tirzepatide therapy on body weight and body composition in adults with overweight and obesity. Frontiers in Endocrinology, v. 17, p. 1834580, 2026.

DE GIROLAMO, Giuseppe et al. Muscle health in the modern era of incretin-based therapies. European Journal of Clinical Investigation, v. 56, n. 1, p. e70155, 2026.

EISA, Naseem; BAROOD, Omar. Lean mass changes with incretin therapy versus lifestyle intervention: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Diabetes, Obesity and Metabolism, v. 28, n. 6, p. 4818-4827, 2026.

FRÍAS, Juan P. et al. Efficacy and safety of once-weekly tirzepatide versus semaglutide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-2): a double-blind, randomised, controlled phase 3 trial. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 385, n. 6, p. 503–515, 2021. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107519..

GUTIERREZ DE PIÑERES, V. et al. Effects of liraglutide treatment for 35-days on total and regional fat free, lean, and bone mass, and on the Myostatin-Activin-Follistatin-IGF-1 axes: a secondary analysis of a randomized placebo-controlled crossover study. Diabetes Research and Clinical Practice, v. 233, p. 113113-113113, 2026.

HIERHOLZER, Justin et al. Mitigating loss of lean muscle in GLP-1 and dual GLP-1/GIP agonists: Pipeline opportunities and limitations. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease, p. 168172, 2026.

HOFFMAN, Kathryn; GILLESPIE, Peter; SMITH, Candace. Impact of Glucagon-Like Peptide-1/Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Therapy and Nutrition Counseling on Body Composition. The Journal of Nutrition, v. 156, n. 7, 2026.

IORRA, Fernando et al. Effects of GLP-1 Receptor Agonists on Muscle Mass, Strength, and Quality in MASLD: A Systematic Review. Liver International, v. 46, n. 5, p. e70643, 2026.

JOBANPUTRA, Rishi et al. The Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors on Lean Body Mass in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. Diabetes/metabolism research and reviews, v. 42, n. 5, p. e70194, 2026.

KARAKASIS, Paschalis et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and co-agonists on body composition: Systematic review and network meta-analysis. Metabolism, v. 164, p. 156113, 2025.

KHAWAJI, Alhussain et al. Weight loss efficacy of tirzepatide compared to placebo or GLP-1 receptor agonists in adults with obesity or overweight: a meta-analysis of randomized controlled trials with≥ 20 weeks treatment duration. Journal of Obesity, v. 2025, n. 1, p. 3442754, 2025.

LAVERDE, Ligia Patricia et al. Effect of GLP-1 receptor agonists at doses for obesity management on muscle health: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs). International Journal of Obesity, p. 1-9, 2026.

LINGE, Jennifer; BIRKENFELD, Andreas L.; NEELAND, Ian J. 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.

LU, Jieying et al. The effects of GLP-1 receptor agonists on body composition in patients with type 2 diabetes, overweight or obesity: A meta-analysis of randomized controlled trials. European Journal of Pharmacology, v. 1003, p. 177885, 2025.

MOSCUCCI, Federica et al. A narrative review on GLP-1 receptor agonists for obesity in older women: maximizing weight loss while preserving lean mass. Nutrients, v. 18, n. 4, p. 632, 2026.

PROKOPIDIS, Konstantinos. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and muscle strength changes in older adults: Risks beyond muscle mass reductions. British Journal of Pharmacology, 2026.

ROSSI, Giada et al. Muscle loss and GLP-1R agonists use. Acta diabetologica, v. 63, n. 2, p. 333-342, 2026.

SANTANA, Ana Beatriz de Almeida et al. Agonistas de GLP-1 e GLP-1/GIP no tratamento da obesidade: impacto na preservação de massa magra e risco de sarcopenia. *Interference Journal*, v. 11, n. 2, p. 3129–3148, 2025. Disponível em: https://interferencejournal.emnuvens.com.br/revista/article/view/253/250. Acesso em: 14 jan. 2026.

ŠANTIĆ, Roko et al. Lean Mass and Musculoskeletal Preservation in GLP-1-Based Obesity Treatment: Nutrition, Exercise, Supplementation, and Monitoring Strategies. Metabolites, v. 16, n. 6, p. 364, 2026.

SATTAR, Naveed et al. Tirzepatide and muscle composition changes in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a post-hoc analysis of a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology, v. 13, n. 6, p. 482-493, 2025.

SAWICKA-GUTAJ, Nadia et al. GLP-1 agonists and changes in body mass and composition in adults with overweight or obesity with or without type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis: Clinical Research. International Journal of Obesity, p. 1-19, 2026.

SCHNEIDER, L. R.; PEREIRA, R. P. G.; FERRAZ, L. Prática baseada em evidências e a análise sociocultural na Atenção Primária. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, v. 30, n. 2, 2020.

SIMSEK, Hilal; UCAR, Asli. GLP-1 Receptor Agonists for Obesity Management in Older Adults: A Scoping Review on the Risk of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity. Current Nutrition Reports, v. 15, n. 1, p. 55, 2026.

WANG, Yanying et al. Dionysus or apollo, skeletal muscle mass changes in type 2 diabetes with sarcopenia receiving GLP-1 receptor agonist: systematic review and meta-analysis. Diabetology & Metabolic Syndrome, v. 17, n. 1, p. 315, 2025.

WANG, Zicheng et al. Body composition changes after bariatric surgery or treatment with GLP-1 receptor agonists. JAMA Network Open, v. 9, n. 1, p. e2553323, 2026.

WILDING, John P. H. et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 384, n. 11, p. 989–1002, 2021. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183.