doi.org/10.51891/rease.v12i11.31701

EFEITOS DOS AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1 SOBRE DESFECHOS MUSCULOESQUELÉTICOS E FUNCIONAIS EM IDOSOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

EFFECTS OF GLP-1 RECEPTOR AGONISTS ON MUSCULOSKELETAL AND FUNCTIONAL OUTCOMES IN OLDER ADULTS: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

EFECTOS DE LOS AGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLP-1 SOBRE DESENLACES MUSCULOESQUELÉTICOS Y FUNCIONALES EN PERSONAS MAYORES: UNA REVISIÓN INTEGRATIVA DE LA LITERATURA

Felipe Borges de Souza Martins[1]
Fernando Eblen Vignoli Reis[2]
Leonardo Gerhardt Lopes[3]

RESUMO: Objetivo: Analisar os efeitos dos agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1 RA) sobre desfechos musculoesqueléticos e funcionais em pessoas idosas. Métodos: revisão integrativa que comparou idosos usuários e não usuários, com buscas na PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library e LILACS de estudos em humanos com população idosa publicados de 2021 a 2026, seguindo o PRISMA 2020. Resultados: dos 442 registros, 15 compuseram a amostra. Os estudos com medidas diretas documentaram redução do índice de massa muscular apendicular, da força de preensão palmar e da velocidade de marcha entre expostos à semaglutida, ainda que parte da perda de massa magra aferida por bioimpedância corresponda a água corporal. A perda óssea acompanhou a redução ponderal: sem efeito sobre marcador de formação, mas com elevação do de reabsorção e queda da densidade mineral óssea. No risco de fratura, a maior coorte (133.606 adultos) manteve efeito protetor após os 75 anos, mas o efeito se inverteu entre participantes sem diabetes; nessa população, o risco cresceu com a idade, até razão de chances de 4,99 (IC95% 2,68–9,26) aos 78–88 anos. Conclusão: a prescrição a idosos requer avaliar composição corporal e desempenho físico, com atenção reforçada a quem não tem diabetes.

Palavras-chave: Agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon. Sarcopenia. Idoso. Desempenho físico funcional. Densidade óssea.

ABSTRACT: Objective: To analyse the effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RA) on musculoskeletal and functional outcomes in older adults. Methods: integrative review comparing older adults who did and did not use these drugs, with searches in PubMed/MEDLINE, Embase, the Cochrane Library and LILACS covering studies in humans with older populations published between 2021 and 2026, following the PRISMA 2020 flow. Results: of 442 records identified, 15 made up the sample. Studies using direct measures documented reductions in the appendicular skeletal muscle mass index, handgrip strength and gait speed among those exposed to semaglutide, although part of the lean mass loss measured by bioimpedance corresponded to body water. Bone loss tracked weight reduction: no effect on a formation marker, but a rise in a resorption marker and lower bone mineral density. For fracture risk, the largest cohort (133,606 adults) retained a protective effect beyond age 75, yet the effect reversed among participants without diabetes; in that group risk rose with age, reaching an odds ratio of 4.99 (95% CI 2.68–9.26) at 78 to 88 years. Conclusion: prescribing to older adults requires assessment of body composition and physical performance, with particular attention to those without diabetes.

[1] Graduando em Medicina. Universidade de Vassouras. E-mail: lipebsmartins1@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0009-0000-8250-5712.
[2] Graduando em Medicina. Universidade de Vassouras. E-mail: freis2602@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0009-0001-0142-6754.
[3] Orientador. Mestrando em Saúde pelo Núcleo de Geriatria e Gerontologia da Universidade de Juiz de Fora. Universidade de Vassouras. E-mail: leonardo.lopes@univassouras.edu.br. Lattes: http://lattes.cnpq.br/7574045540779404.

Keywords: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists. Sarcopenia. Aged. Physical functional performance. Bone density.

RESUMEN: Objetivo: Analizar los efectos de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1 RA) sobre desenlaces musculoesqueléticos y funcionales en personas mayores. Métodos: revisión integrativa de usuarios y no usuarios, con búsquedas en PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library y LILACS de estudios en humanos con población mayor, de 2021 a 2026, según PRISMA 2020. Resultados: de 442 registros, 15 conformaron la muestra. Los estudios con medidas directas documentaron reducción del índice de masa muscular esquelética apendicular, de la prensión manual y de la velocidad de marcha con semaglutida, aunque parte de esa pérdida medida por bioimpedancia correspondió a agua corporal. La pérdida ósea acompañó a la reducción ponderal: sin efecto sobre el marcador de formación, pero con elevación del de resorción y caída de la densidad mineral ósea. En el riesgo de fractura, la mayor cohorte (133.606 adultos) mantuvo el efecto protector tras los 75 años, pero se invirtió entre quienes no tenían diabetes; en ese grupo el riesgo creció con la edad, hasta una razón de momios de 4,99 (IC95% 2,68–9,26) a los 78–88 años. Conclusión: la prescripción en mayores exige evaluar composición corporal y rendimiento físico, con atención especial a quienes no tienen diabetes.

Palabras clave: Agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón. Sarcopenia. Anciano. Rendimiento físico funcional. Densidad ósea.

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, os três vetores dessa equação avançam simultaneamente. A obesidade entre adultos passou de 3% para 22% nos homens e de 9% para 30% nas mulheres entre 1975 e 2019, segundo série de inquéritos nacionais representativos (CONDE WL, et al., 2022). Na Pesquisa Nacional de Saúde de 2019, com 82.349 adultos, a prevalência de diabetes autorreferido foi de 7,7%, com razão de prevalência ajustada de 24,87 após os 60 anos e de 2,25 entre os participantes com obesidade (MALTA DC, et al., 2022). E a sarcopenia, desfecho central desta revisão, atingiu 39,6% de uma amostra de idosos brasileiros avaliada por absorciometria de dupla energia segundo os critérios do European Working Group on Sarcopenia in Older People (FRANCO MF, et al., 2024). Convergem, assim, no mesmo país e na mesma população, a doença que motiva a prescrição, o fármaco que a trata e o desfecho que se teme.

A América Latina e o Caribe estão entre as regiões com crescimento mais rápido da prevalência de diabetes mellitus tipo 2, que atinge de 13% a 14% da população em alguns países, com mais de 80% dos pacientes com sobrepeso ou obesidade (WYSS F, et al., 2026). A obesidade após os 65 anos representa, nesse contexto, desafio clínico crescente, associado a doença cardiovascular, osteoartrite, fragilidade, distúrbios respiratórios do sono e sarcopenia, e agravado pelas alterações metabólicas do envelhecimento e pela redução da atividade física (MOSCUCCI F, et al., 2026). Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1 RA), classe que inclui semaglutida, liraglutida, exenatida, dulaglutida e lixisenatida, além do agonista dual GIP/GLP-1 tirzepatida,

consolidaram-se como opção para o controle glicêmico e para o tratamento da obesidade, com redução ponderal de 15% a 25% em 12 a 24 meses (PROKOPIDIS K, et al., 2025).

A perda de peso induzida farmacologicamente, contudo, não é composta apenas por massa gorda. No subestudo de ressonância do SURPASS-3, a redução obtida com tirzepatida acompanhou-se de queda do volume muscular da coxa (−0,64 L; −0,74 a −0,54) (SATTAR N, et al., 2025), o que motiva preocupação na população idosa, cuja reserva musculoesquelética já se encontra reduzida pelo envelhecimento. A sarcopenia figura entre as condições agravadas pela obesidade nessa faixa etária, ao lado da fragilidade e da osteoartrite (MOSCUCCI F, et al., 2026), e a perda óssea concomitante levanta a hipótese de aumento do risco de fraturas.

Três mecanismos ajudam a compreender por que esses fármacos poderiam comprometer o compartimento musculoesquelético. O primeiro decorre do efeito anorexígeno da classe: a redução da ingestão alimentar tende a diminuir o aporte proteico abaixo do necessário para a síntese muscular, exigência maior na pessoa idosa em razão da resistência anabólica do envelhecimento, razão pela qual o aporte proteico adequado é apontado como estratégia protetora (MOSCUCCI F, et al., 2026). O segundo é mecânico: a perda de massa corporal reduz a carga sobre o esqueleto, estímulo do qual depende a manutenção da densidade mineral óssea, mecanismo compatível com a perda óssea observada sob semaglutida por Hansen MS, et al. (2024). O terceiro é o padrão de uso: a descontinuação é frequente e costuma ser seguida de reganho predominantemente adiposo, de modo que ciclos sucessivos de perda e reganho podem deslocar a composição corporal em direção ao fenótipo de obesidade sarcopênica (PROKOPIDIS K, et al., 2025). Nenhum é específico da classe, pois todos decorrem da magnitude e da velocidade da perda ponderal, mas todos operam com maior intensidade na população idosa.

A preocupação tem sido explicitada de forma crescente na literatura geriátrica. Prokopidis K, et al. (2025) questionam se o uso de GLP-1 RA em idosos deve suscitar cuidado quanto à obesidade sarcopênica, condição já prevalente em 10% a 20% das pessoas idosas, e Moscucci F, et al. (2026) sinalizam a necessidade de estratégias de preservação de massa magra ao prescrever esses fármacos a mulheres com mais de 65 anos. A lacuna, porém, persiste: as revisões Cochrane recuperadas nesta busca, a exemplo da dedicada à liraglutida, concentram-se em redução de peso, eventos adversos e qualidade de vida, sem eleger variáveis musculoesqueléticas ou funcionais como desfechos primários (MEZA N, et al., 2025). A lacuna é ainda mais acentuada no Brasil: apesar da magnitude epidemiológica descrita acima, não se identificou, na busca aqui relatada, um único estudo primário brasileiro sobre o efeito dessa

classe farmacológica sobre músculo, osso ou função física em pessoas idosas, de modo que a conduta nacional se apoia integralmente em evidência produzida em outras populações.

Diante do exposto, esta revisão integrativa tem por objetivo analisar os efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1 sobre desfechos musculoesqueléticos e funcionais em pessoas idosas, orientando-se pela seguinte pergunta norteadora: quais são os efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1 sobre os desfechos musculoesqueléticos e funcionais em pacientes idosos, quando comparados a idosos não usuários desses fármacos?

2 MÉTODOS

Trata-se de revisão integrativa da literatura, método que permite a síntese de estudos com diferentes delineamentos metodológicos em torno de uma mesma pergunta norteadora. O percurso metodológico observou as seis etapas clássicas da revisão integrativa: identificação do tema e da pergunta norteadora; estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão; definição das informações a serem extraídas; avaliação dos estudos incluídos; interpretação dos resultados; e apresentação da síntese do conhecimento (MENDES KDS, et al., 2008). O processo de seleção e de reporte do fluxo de estudos seguiu as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PAGE MJ, et al., 2021).

2.1 Pergunta norteadora e estratégia PICO

A pergunta norteadora foi estruturada segundo o acrônimo PICO, conforme apresentado no Quadro 1.

Quadro 1 – Estrutura PICO da pergunta norteadora da revisão. Rio de Janeiro, 2026

Componente	Descrição
P — População	Pessoas idosas, com idade igual ou superior a 60 anos
I — Intervenção	Uso de agonistas do receptor de GLP-1 (semaglutida, liraglutida, tirzepatida, exenatida, dulaglutida, lixisenatida)
C — Comparador	Pessoas idosas não usuárias de GLP-1 RA (placebo, outros tratamentos ou ausência de intervenção farmacológica). Foram admitidos, ainda, estudos de comparação intraindividual, nos quais o próprio participante antes da exposição funciona como referência
O — Desfechos	Musculoesqueléticos: massa muscular, força muscular, sarcopenia, massa magra, densidade mineral óssea, osteoporose, fraturas e osteossarcopenia. Funcionais: mobilidade, capacidade funcional, fragilidade, desempenho físico e atividades de vida diária

Fonte: elaborado pelos autores, 2026.

2.2 Fontes de informação e estratégias de busca

As buscas foram realizadas nas bases PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), esta última

acessada por meio do portal da Biblioteca Virtual em Saúde, em 28 de agosto de 2026. A inclusão da LILACS teve por finalidade recuperar a produção latino-americana sobre o tema, sub-representada nas bases de alcance internacional. Foram empregados descritores e termos livres relativos à intervenção e aos desfechos de interesse, combinados pelos operadores booleanos OR e AND, conforme reproduzido a seguir.

PubMed/MEDLINE: *(GLP-1 agonist OR semaglutide OR liraglutide OR tirzepatide) AND (sarcopenia OR muscle mass OR osteoporosis OR fracture OR frailty OR physical function OR disability).*

Embase e Cochrane Library: *(GLP-1 agonist OR semaglutide OR liraglutide OR tirzepatide) AND (sarcopenia OR muscle mass OR muscle strength OR bone density OR osteoporosis OR fracture OR frailty OR physical function OR mobility OR disability).*

LILACS: *(GLP-1 OR semaglutide OR liraglutide OR tirzepatide) AND (sarcopenia OR "muscle mass" OR "bone density" OR osteoporosis OR fracture OR frailty OR "physical function" OR disability).*

O bloco de intervenção foi idêntico nas quatro bases e reuniu o termo genérico da classe acrescido dos três fármacos com maior volume de evidência sintetizada em revisões recentes: liraglutida, tirzepatida e semaglutida (MEZA N, et al., 2025). Fármacos mais antigos, como exenatida e dulaglutida, não figuraram como termos de busca, mas estudos que os avaliassem permaneceram elegíveis e foram recuperados pelo termo genérico. O bloco de desfechos reuniu os domínios muscular, ósseo e funcional apontados como prioritários pela literatura geriátrica (PROKOPIDIS K, et al., 2025; MOSCUCCI F, et al., 2026), com composição discretamente mais ampla na Embase e na Cochrane Library. A restrição etária não foi incorporada às estratégias, de modo a ampliar a sensibilidade; a delimitação da população idosa, os filtros de espécie (humanos) e o recorte temporal (2021 a 2026) foram aplicados na triagem. O limite inferior do recorte corresponde ao ano da publicação mais antiga recuperada, não tendo sido identificado registro anterior a 2021.

2.3 Critérios de elegibilidade

Foram considerados elegíveis estudos conduzidos em seres humanos, publicados entre 2021 e 2026, em qualquer delineamento metodológico, que avaliassem o uso de agonistas do receptor de GLP-1, reportassem ao menos um desfecho musculoesquelético ou funcional e contemplassem população idosa.

A população idosa foi operacionalizada por três critérios alternativos: amostra com idade média igual ou superior a 60 anos; população explicitamente caracterizada pelos autores como idosa, geriátrica ou composta por *older adults*; ou estudo com análise de subgrupo identificável para o estrato de 60 anos ou mais. O ponto de corte de 60 anos segue a definição do Estatuto do Idoso (BRASIL, 2003), alinhada ao parâmetro da Organização Mundial da Saúde para países em desenvolvimento. A admissão de análises de subgrupo justifica-se porque os ensaios de maior porte sobre a classe recrutam população adulta geral e informam sobre idosos por estratificação, de modo que excluí-los eliminaria parcela substancial da evidência disponível.

Foram excluídos estudos em modelos animais ou *in vitro*; com população pediátrica; com idade média inferior a 60 anos sem estrato etário identificável; publicações duplicadas; trabalhos sem desfecho musculoesquelético ou funcional; estudos que avaliassem exclusivamente intervenções que não fossem agonistas do receptor de GLP-1; estudos secundários, como revisões, metanálises e documentos de posicionamento; protocolos sem resultados publicados; e resumos de congresso, independentemente da disponibilidade de resultados, por não passarem por revisão por pares na forma de artigo completo e por não permitirem avaliação integral do delineamento. Consideraram-se elegíveis apenas artigos completos publicados em periódicos, sem restrição de idioma. A definição dos desfechos apoiou-se na relevância clínica da sarcopenia e da fragilidade como condições agravadas pela obesidade após os 65 anos (MOSCUCCI F, et al., 2026) e na recomendação de foco em populações de risco formulada pela literatura geriátrica (PROKOPIDIS K, et al., 2025).

2.4 Processo de seleção e extração de dados

Os registros foram exportados em CSV (PubMed/MEDLINE), em arquivo de citações em texto (Embase e Cochrane Library) e em RIS (LILACS), e reunidos em planilha única. A remoção de duplicatas deu-se por confronto do título normalizado, com supressão de acentuação, caixa e pontuação; adotou-se esse critério em lugar do confronto por identificador digital de objeto (DOI) porque resumos de um mesmo suplemento de congresso compartilham o DOI do suplemento e seriam indevidamente computados como duplicatas. Todos os pares foram conferidos manualmente. A seleção ocorreu em duas fases: leitura de títulos e resumos e, depois, dos textos completos dos registros potencialmente elegíveis. Como a exportação da PubMed/MEDLINE não continha o campo de resumo, os resumos dos registros que superaram a triagem de título foram recuperados individualmente na base, pelo identificador PubMed. Procedeu-se ainda à busca manual nas listas de referências dos estudos elegíveis, etapa que

permitiu identificar a publicação completa de um estudo cuja versão recuperada nas bases era resumo de congresso. Ambas as fases foram conduzidas de forma independente por dois revisores, com resolução de divergências por consenso. O fluxo completo é apresentado nos Resultados, conforme o PRISMA 2020.

A extração empregou instrumento padronizado contemplando autoria, ano e país; delineamento; população (tamanho amostral, faixa etária, comorbidades); fármaco, dose e tempo de exposição; comparador; desfechos avaliados e respectivos instrumentos; e principais resultados.

2.5 Avaliação da qualidade metodológica

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada por instrumentos apropriados a cada delineamento, utilizando-se as listas de verificação do Joanna Briggs Institute (JBI) para estudos de coorte, para estudos de caso-controle e para ensaios clínicos randomizados. O nível de evidência foi classificado segundo a hierarquia do JBI para questões de efetividade, que ordena os estudos do nível 1 (delineamentos experimentais, incluindo ensaios clínicos randomizados) ao nível 5 (opinião de especialistas), situando no nível 3 os estudos observacionais analíticos, como as coortes com grupo de comparação (AROMATARIS E e MUNN Z, 2024). O delineamento de cada estudo, do qual decorre o respectivo nível de evidência, é apresentado na Tabela 1.

2.6 Aspectos éticos

Por se tratar de revisão de literatura, elaborada exclusivamente a partir de material já publicado e de domínio público, o estudo dispensou apreciação por Comitê de Ética em Pesquisa, nos termos da legislação vigente. Foram observados os princípios de integridade científica relativos à fidedignidade das informações e à correta atribuição de autoria às fontes consultadas.

3 RESULTADOS

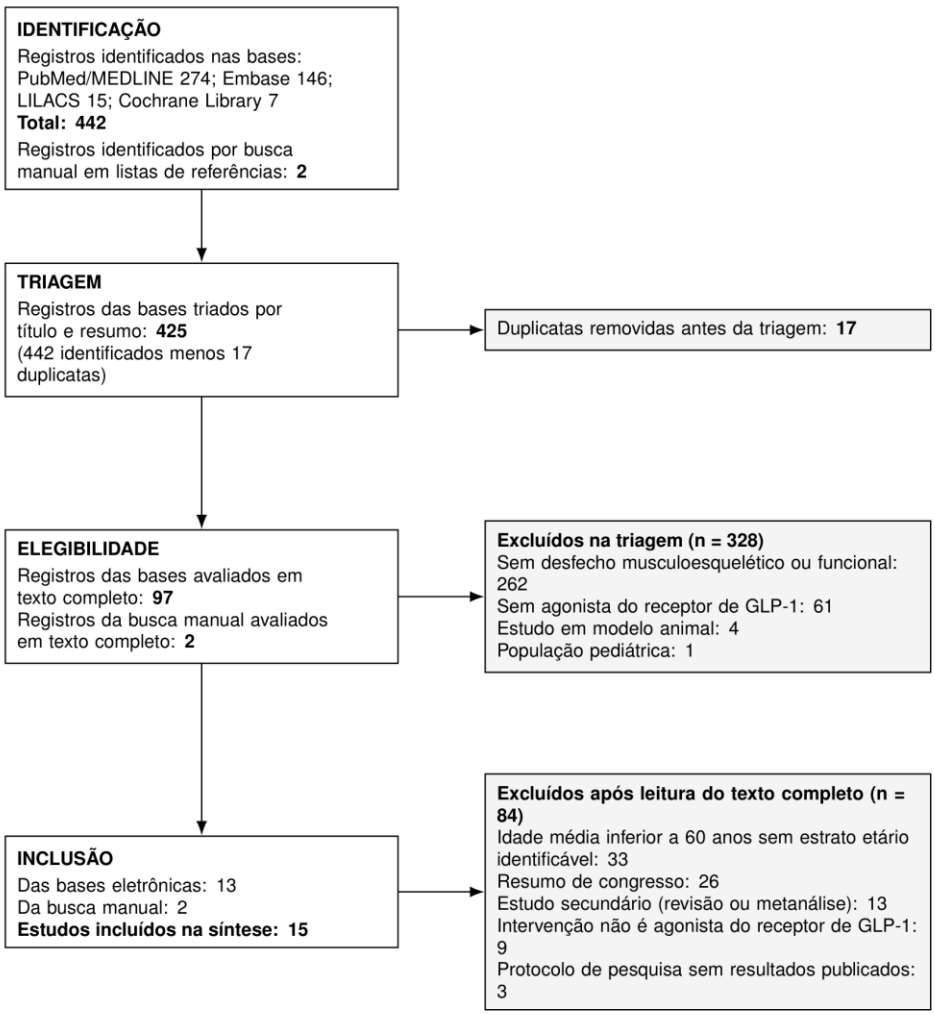
3.1 Seleção dos estudos

As buscas identificaram 442 registros: 274 na PubMed/MEDLINE, 146 na Embase, 15 na LILACS e 7 na Cochrane Library. Removidas 17 duplicatas, 425 foram triados por título e resumo e 328 excluídos, sobretudo por não avaliarem desfecho musculoesquelético ou funcional (262) ou por não envolverem agonistas do receptor de GLP-1 (61). Dos 97 avaliados em texto completo, 84 foram excluídos, com destaque para idade média inferior a 60 anos sem estrato

identificável (33) e resumos de congresso (26). A busca manual em listas de referências identificou 2 registros adicionais, ambos elegíveis. Ao final, 15 estudos compuseram a amostra, 13 das bases e 2 da busca manual (Figura 1).

Nenhum registro da LILACS atendeu aos critérios: um era duplicata da Cochrane Library e os demais foram excluídos por ausência de desfecho de interesse, por serem estudo em modelo animal ou, na maioria, por constituírem estudos secundários. A ausência de estudo primário latino-americano sobre a pergunta norteadora constitui, em si, um achado desta revisão. Registre-se que a exportação da Embase era majoritariamente de resumos de congresso, categoria que respondeu por 26 das exclusões em texto completo.

Figura 1 – Fluxograma do processo de identificação, triagem e inclusão dos estudos, conforme o PRISMA 2020. Rio de Janeiro, 2026



Fonte: elaborado pelos autores, 2026.

3.2 Características dos estudos incluídos

Os quinze estudos foram publicados entre 2023 e 2026 e conduzidos nos Estados Unidos (seis), na Itália (dois), na China (dois), em Israel, na Dinamarca, na Coreia do Sul e nos Emirados Árabes Unidos com o Paquistão (um cada), além de um estudo multinacional. Treze são observacionais analíticos, majoritariamente coortes, de nível 3 na hierarquia adotada; um é ensaio clínico randomizado e um é análise post hoc de ensaio randomizado, ambos de nível 1. O tamanho amostral variou de 36 a 133.606 participantes e o seguimento, de seis meses a cinco anos. A semaglutida foi o fármaco isoladamente mais avaliado, em cinco estudos; sete analisaram a classe de forma agregada e os demais examinaram exenatida, tirzepatida ou a associação de insulina degludeca com liraglutida. Cinco estudos avaliaram massa muscular ou composição corporal, dez avaliaram desfechos ósseos e três, desfechos funcionais ou de fragilidade, com sobreposição entre as categorias (Tabela 1).

Tabela 1 – Caracterização dos estudos incluídos na revisão integrativa, n = 15. Rio de Janeiro, 2026

Autor, ano, país	Delineamento, nível JBI e população	Intervenção versus comparador	Principais achados
KO HY, et al., 2023, Coreia do Sul	Coorte de base populacional (3.c); 120.012 pós-menopausa com DM2, idades médias 61,4 e 61,1 anos	Inibidores de SGLT2 vs. GLP-1 RA	Sem diferença no risco de fraturas (RR 0,92; IC95% 0,68–1,24)
HANSEN MS, et al., 2024, Dinamarca	Ensaio randomizado fase 2, duplo-cego (1.c); 64 adultos com risco de fratura (86% mulheres pós-menopausa), 63 anos; 52 semanas	Semaglutida 1,0 mg semanal vs. placebo	Sem efeito sobre o marcador de formação P1NP (p = 0,418), desfecho primário. Nos secundários: maior reabsorção (CTX +166,4 ng/L) e menor DMO lombar e de quadril total, sem diferença no colo femoral
NELSON LW, et al., 2024, Estados Unidos	Coorte retrospectiva intraindividual por tomografia (3.e); 241 pacientes, 60,4 anos	Semaglutida; subgrupos de perda e de ganho ponderal	Área muscular reduzida entre os que perderam peso (p < 0,001); entre os que ganharam, queda da atenuação muscular (p < 0,001) e aumento do tecido adiposo intermuscular (p = 0,009). DMO trabecular sem variação
PANTANETTI P, et al., 2024, Itália	Coorte prospectiva observacional (3.e); 90 pacientes com DM2, 63,0 anos; 12 meses	Semaglutida semanal, comparação intraindividual	Peso −4,69 kg aos 6 meses. No período: massa gorda −2,21 kg, massa magra −3,37 kg, água corporal −2,32 kg; massa magra relativa sem variação
CHEN M, et al., 2025, China	Coorte retrospectiva (3.c); 1.845 pacientes com DM2 (63,1 e 66,7 anos), 256 expostos	GLP-1 RA vs. não usuários	Menor risco de osteoporose (RR 0,69; IC95% 0,45–0,84). Por estrato: 0,50 até 75 anos e 0,96 acima, sem interação significativa (p = 0,354)
MADDALONI E, et al., 2025, multinacional	Análise post hoc do EXSCEL (1.c); 14.752 participantes com DM2, 62,3 anos; 3,2 anos	Exenatida semanal 2 mg vs. placebo	168 fraturas (1,1%), sem diferença entre os grupos (RR 1,11; IC95% 0,82–1,51). A idade elevou o risco de fratura em 24% a cada 5 anos (1,24; 1,16–1,35), mas o efeito do fármaco não diferiu entre os subgrupos pré-especificados

Autor, ano, país	Delineamento, nível JBI e população	Intervenção versus comparador	Principais achados
REN Q, et al., 2025, China	Coorte retrospectiva (3.c); 432 pessoas com 65 anos ou mais e DM2, 73 anos; 24 meses	Semaglutida vs. controle pareado	Massa muscular e velocidade de marcha reduzidas em ambos os sexos; preensão em declínio. Sarcopenia em 27,7%. Dose foi preditor independente de perda muscular
LIU Y, et al., 2026, Estados Unidos	Coorte retrospectiva pareada (3.c); 255 expostos (64 anos) e 255 controles; 17 meses	Semaglutida ou tirzepatida vs. não usuários	Perda de DMO em quadril e colo femoral nos dois grupos, correlacionada à perda ponderal (r = 0,32 no quadril; p < 0,01). Perda lombar apenas entre os expostos. Sem diabetes, perda maior no quadril (−1% vs. −0,57%; p = 0,04) e na coluna lombar (−0,55% vs. +0,62%; p < 0,01); com diabetes, sem diferença
QAISAR R, et al., 2026, Emirados Árabes Unidos e Paquistão	Coorte prospectiva (3.c); 141 homens idosos com DM2; 12 meses	Semaglutida vs. sitagliptina	Reduções de preensão, velocidade de marcha, índice de massa muscular apendicular e bateria curta de desempenho físico (p < 0,05), com elevação de biomarcadores de dano à junção neuromuscular
KASHER MERON M, et al., 2026, Israel	Coorte de novos usuários, base populacional (3.c); 46.177 pessoas com 65 anos ou mais e DM2; 34,7 meses	GLP-1 RA (11.257) vs. inibidores de DPP-4 ou SGLT2 (34.920)	Risco 11% maior de fratura por fragilidade entre os expostos (RR 1,11; IC95% 1,01–1,21), em modelo de Fine-Gray com a morte como risco competitivo e ponderação por escore de propensão
HAMAD CD, et al., 2026, Estados Unidos	Emulação de ensaio-alvo (3.c); 133.606 adultos de 50 a 90 anos com DM2, 63,2 anos; 3 anos	GLP-1 RA vs. inibidores de DPP-4	Menor risco de fratura entre os expostos (RR 0,79; IC95% 0,76–0,83). Benefício mantido após os 75 anos (0,83) e sob alta fragilidade (0,84). Modificado pela condição diabética: 0,91 (0,88–0,95) com DM2 e 1,13 (1,04–1,23) sem DM2 (interação p < 0,001)
CONSTANTINE E, et al., 2026, Estados Unidos	Caso-controle retrospectivo (3.d); 66.420 pareados com sobrepeso ou obesidade, sem diabetes e sem risco aumentado de fratura por fragilidade; 1 ano	GLP-1 RA vs. não usuários	Maior risco de fratura (OR 1,19; IC95% 1,09–1,31), com gradiente etário: 2,25 dos 68 aos 77 anos e 4,99 dos 78 aos 88
CATHEY JM, et al., 2026, Estados Unidos	Coorte retrospectiva (3.c); 64.232 pareados com 50 anos ou mais, DM2 e sem uso de medicação osteoprotetora; 5 anos	GLP-1 RA por 5 anos ou mais vs. metformina	Risco semelhante de fratura de membro superior, sem diferença nos subgrupos de alto risco
MANCINETTI F, et al., 2026, Itália	Coorte retrospectiva com comparação intraindividual (3.e); 36 idosos frágeis com DM2 (18 mulheres e 18 homens), 79,6 anos; 6 meses	Troca do esquema insulínico por insulina degludeca com liraglutida	Aumento de massa livre de gordura, massa celular corporal e ângulo de fase (p < 0,001), com redução de massa gorda e de água corporal
PARK CM, et al., 2026, Estados Unidos	Coorte de novos usuários, amostra de 7% do Medicare (3.c); 52.959 pessoas com 65 anos ou mais e DM2; 12 meses	GLP-1 RA vs. inibidores de DPP-4, de SGLT2 e sulfonilureias	Progressão de fragilidade menor com GLP-1 RA (−0,007; IC95% −0,011 a −0,004) que com inibidores de DPP-4

Fonte: elaborado pelos autores, 2026.

Legenda: DM2: diabetes mellitus tipo 2; GLP-1 RA: agonista do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1; SGLT2: cotransportador de sódio e glicose tipo 2; DPP-4: dipeptidil peptidase 4; RR: razão de risco; OR: razão de chances; IC95%: intervalo de confiança de 95%. Níveis de evidência do Joanna Briggs Institute para questões de efetividade: 1.c, ensaio clínico randomizado; 3.c, estudo de coorte com grupo de comparação; 3.d, estudo de caso-controle; 3.e, estudo observacional analítico sem grupo-controle externo.

3.3 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

Segundo a hierarquia do JBI, dois estudos situam-se no nível 1.c: o ensaio randomizado de Hansen MS, et al. (2024) e a análise post hoc do EXSCEL conduzida por Maddaloni E, et al. (2025). Os treze demais correspondem ao nível 3: nove são coortes com grupo de comparação (nível 3.c), um é caso-controle (nível 3.d) e três são estudos observacionais analíticos sem grupo-controle externo (nível 3.e), nos quais a comparação é intraindividual, entre momentos ou entre subgrupos da própria amostra (NELSON LW, et al., 2024; PANTANETTI P, et al., 2024; MANCINETTI F, et al., 2026).

A aplicação das listas do JBI identificou três padrões de fragilidade. O primeiro é a ausência de grupo-controle externo nos três estudos de nível 3.e, que impede separar o efeito do fármaco da evolução natural da condição e da regressão à média. O segundo é o caráter retrospectivo da maioria das coortes, com exposição aferida por registros de prescrição ou prontuário, o que introduz erro de classificação e confundimento por indicação, mitigado em cinco estudos por pareamento ou escore de propensão (KASHER MERON M, et al., 2026; HAMAD CD, et al., 2026; CONSTANTINE E, et al., 2025; CATHEY JM, et al., 2026; LIU Y, et al., 2026). O terceiro é a curta duração do seguimento em parte dos estudos de composição corporal. Nenhum estudo foi excluído por baixa qualidade, uma vez que a escassez de evidência recomendava sintetizar todo o material elegível, com ressalva explícita das limitações de cada delineamento.

3.4 Desfechos musculares

Cinco estudos avaliaram massa muscular ou composição corporal, com resultados divergentes conforme o contexto clínico. Ren Q, et al. (2025) e Qaisar R, et al. (2026) empregaram o índice de massa muscular esquelética apendicular e observaram redução significativa entre os idosos expostos à semaglutida, em comparação com grupo-controle pareado e com sitagliptina, respectivamente, com deterioração funcional concomitante. Em Ren Q, et al. (2025), a velocidade de marcha reduziu-se em ambos os sexos, ao passo que a força de preensão palmar declinou de modo contínuo nas mulheres e, nos homens, apresentou melhora inicial seguida de queda. Em Qaisar R, et al. (2026), houve redução da preensão, da marcha e do escore da bateria curta de desempenho físico ($p < 0,05$), acompanhada de elevação do fragmento C-terminal da agrina 22 e da cadeia leve de neurofilamento, cujas concentrações mais altas se correlacionaram a piores escores de força e desempenho.

Dois estudos quantificaram a perda de massa magra por métodos distintos. Pantanetti P, et al. (2024), por bioimpedância em 90 pacientes com 63,0 anos, documentaram redução de 3,37 kg aos seis meses (−4,37 a −2,36; p < 0,0001), mantida aos doze, contra queda de 2,21 kg de massa gorda (p = 0,0003). Duas ressalvas do próprio estudo delimitam esses valores: a água corporal total caiu 2,32 kg, de modo que a maior parte da redução do compartimento magro é hídrica, e a massa magra como proporção do peso não variou (+0,25%; p = 0,67). Nelson LW, et al. (2024), por análise automatizada de tomografias de 241 pacientes com 60,4 anos, observaram redução da área muscular no subgrupo que perdeu peso (179,2 versus 193,0 cm²; p < 0,001) e, no que ganhou peso, queda da atenuação muscular (de 13,1 para 5,9 unidades Hounsfield; p < 0,001) com aumento da área de tecido adiposo intermuscular (de 37,6 para 48,4 cm²; p = 0,009), padrão que os autores interpretam como perda de qualidade muscular. Todas as medidas foram obtidas no nível de L3, e a densidade óssea trabecular, aferida em L1 por atenuação tomográfica, não variou.

Em sentido oposto, Mancinetti F, et al. (2026) verificaram, por bioimpedância, aumento da massa livre de gordura, da massa celular corporal e do ângulo de fase em idosos frágeis que trocaram o esquema insulínico pela combinação de insulina degludeca e liraglutida. Nesse estudo, o comparador é o próprio paciente antes da troca, e não um idoso não usuário da classe.

3.5 Desfechos ósseos

Dez estudos examinaram desfechos ósseos, em quatro níveis de mensuração: densidade mineral óssea, marcadores de remodelação, diagnóstico de osteoporose e incidência de fraturas. Na densidade mineral óssea, Liu Y, et al. (2026) acompanharam por densitometria 255 usuários de semaglutida ou tirzepatida com 64 anos (92% mulheres) e 255 controles pareados: ambos os grupos perderam massa óssea em quadril total e colo femoral, com magnitude semelhante, mas a perda na coluna lombar ocorreu apenas entre os expostos. A perda ponderal correlacionou-se à perda óssea no quadril (r = 0,32; p < 0,01) e no colo femoral (r = 0,17; p < 0,01), mas não na coluna. Entre os participantes sem diabetes, a perda foi maior no grupo exposto tanto no quadril (−1% versus −0,57%; p = 0,04) quanto na coluna lombar (−0,55% versus +0,62%; p < 0,01), ao passo que, entre os com diabetes, não houve diferença entre os grupos. Nelson LW, et al. (2024), por atenuação tomográfica em L1, não identificaram variação da densidade trabecular. Nos marcadores de remodelação, Hansen MS, et al. (2024) não encontraram efeito da semaglutida sobre o propeptídeo N-terminal do procolágeno tipo I (P1NP), marcador de formação e desfecho primário, em 52 semanas (3,8 μg/L; −5,6 a 13,3; p = 0,418). Os secundários apontaram na direção

contrária: maior concentração do marcador de reabsorção CTX (166,4 ng/L; 25,5 a 307,3; p = 0,021) e densidade mineral menor em coluna lombar (−0,018 g/cm²; p = 0,007) e quadril total (−0,020 g/cm²; p = 0,001), sem diferença no colo femoral, com peso 6,8 kg menor ao final. Quanto ao diagnóstico de osteoporose, Chen M, et al. (2025) observaram, em 1.845 pacientes com diabetes tipo 2 (63,1 anos entre os que desenvolveram osteoporose e 66,7 entre os que não), risco menor entre os expostos (0,69; 0,45 a 0,84), efeito concentrado em quem tem até 75 anos (0,50; 0,43 a 0,57) e ausente acima dessa idade (0,96; 0,73 a 1,21), ainda que sem interação significativa (p = 0,354).

Quanto à incidência de fraturas, os seis estudos que a examinaram divergiram marcadamente. Kasher Meron M, et al. (2026), na única coorte integralmente composta por pessoas com 65 anos ou mais, compararam 11.257 usuários de GLP-1 RA a 34.920 usuários de inibidores de DPP-4 ou de SGLT2, classes escolhidas por serem consideradas neutras sobre o risco de fratura, e encontraram risco 11% maior entre os expostos (1,11; 1,01 a 1,21). O modelo empregou ponderação pelo inverso da probabilidade de tratamento e tratou a morte como risco competitivo, por regressão de Fine-Gray, precaução relevante numa população em que 10,0% dos participantes morreram durante o seguimento. Constantine E, et al. (2025) também identificaram excesso de risco em adultos com sobrepeso ou obesidade sem diabetes (1,19; 1,09 a 1,31), com gradiente etário acentuado: 2,25 entre 68 e 77 anos e 4,99 (2,68 a 9,26) entre 78 e 88. Em direção oposta, Hamad CD, et al. (2026), em 133.606 adultos com idade média de 63,2 anos, observaram risco 21% menor (0,79; 0,76 a 0,83), sobretudo em fraturas vertebrais e de quadril. As análises de subgrupo pré-especificadas desse estudo são decisivas para a interpretação do conjunto: o benefício manteve-se a partir dos 75 anos (0,83; 0,75 a 0,92), em magnitude quase idêntica à de 50 a 74 anos (0,81), e entre os participantes mais frágeis (0,84). Em contrapartida, o efeito foi modificado pela condição diabética: redução com diabetes tipo 2 (0,91; 0,88 a 0,95) e aumento sem diabetes (1,13; 1,04 a 1,23; p de interação < 0,001). Três estudos não encontraram diferença: Maddaloni E, et al. (2025), no EXSCEL (1,11; 0,82 a 1,51); Ko HY, et al. (2023), em 120.012 mulheres na pós-menopausa, na qual os agonistas do receptor de GLP-1 são o grupo de referência e os inibidores de SGLT2 o de exposição (0,92; 0,68 a 1,24), de modo que o resultado nulo indica ausência de diferença entre as classes, e não comparação com não uso; e Cathey JM, et al. (2026), quanto a fraturas de membro superior, único estudo cujo desfecho não abrange esqueleto axial nem quadril.

3.6 Desfechos funcionais

Três estudos avaliaram desfechos funcionais, com resultados divergentes conforme o instrumento. Nas duas coortes com medidas aferidas diretamente no paciente, a direção do efeito foi desfavorável: redução da velocidade de marcha em ambos os sexos (REN Q, et al., 2025) e do escore da bateria curta de desempenho físico (QAISAR R, et al., 2026). Já Park CM, et al. (2026), com índice de fragilidade construído a partir de registros administrativos, observaram progressão de fragilidade menor entre usuários de GLP-1 RA do que entre usuários de inibidores de DPP-4 (variação média de −0,007; −0,011 a −0,004 em um ano), efeito apenas minimamente mediado por eventos cardiovasculares ou de segurança.

A distribuição dos achados por categoria de desfecho é apresentada na Tabela 2.

Tabela 2 – Síntese dos desfechos musculoesqueléticos e funcionais reportados nos estudos incluídos, n = 15. Rio de Janeiro, 2026

Categoria de desfecho	Efeito favorável	Efeito desfavorável	Sem diferença significativa
Massa magra / massa muscular	Mancinetti F, et al. (2026)	Ren Q, et al. (2025); Qaisar R, et al. (2026); Nelson LW, et al. (2024); Pantanetti P, et al. (2024), em valor absoluto	Pantanetti P, et al. (2024), em proporção do peso
Força muscular	Nenhum	Ren Q, et al. (2025); Qaisar R, et al. (2026)	Nenhum
Densidade mineral óssea	Nenhum	Hansen MS, et al. (2024); Liu Y, et al. (2026), na coluna lombar e, no subgrupo sem diabetes, também no quadril	Nelson LW, et al. (2024); Liu Y, et al. (2026), em quadril e colo femoral na amostra total
Marcadores de remodelação óssea	Nenhum	Hansen MS, et al. (2024), reabsorção (CTX)	Hansen MS, et al. (2024), formação (P1NP)
Osteoporose (diagnóstico)	Chen M, et al. (2025)	Nenhum	Nenhum
Fraturas	Hamad CD, et al. (2026), com diabetes tipo 2	Kasher Meron M, et al. (2026); Constantine E, et al. (2026); Hamad CD, et al. (2026), sem diabetes	Maddaloni E, et al. (2025); Ko HY, et al. (2023); Cathey JM, et al. (2026)
Fragilidade	Park CM, et al. (2026)	Nenhum	Nenhum
Desempenho físico	Nenhum	Ren Q, et al. (2025); Qaisar R, et al. (2026)	Nenhum

Fonte: elaborado pelos autores, 2026.

Nota: Considerou-se favorável o efeito de preservação ou melhora do desfecho e desfavorável o de perda ou piora, conforme reportado pelos autores de cada estudo. Um mesmo estudo pode figurar em mais de uma categoria.

4 DISCUSSÃO

Os quinze estudos que compuseram esta revisão convergem em um ponto e divergem em outro. Convergem ao demonstrar que a exposição de pessoas idosas a agonistas do receptor de GLP-1 se acompanha de alterações mensuráveis do compartimento musculoesquelético, e não apenas de redução da massa gorda. Divergem quanto à direção clínica dessas alterações,

divergência que, como se argumenta a seguir, parece associada menos a inconsistência da evidência do que ao tipo de desfecho mensurado, à faixa etária examinada e à natureza da fonte de dados empregada.

4.1 Efeitos sobre massa e função muscular

Os dois estudos que aferiram diretamente a musculatura de pessoas idosas expostas à semaglutida encontraram deterioração consistente, e a qualidade dessa evidência merece registro. Ren Q, et al. (2025) é a coorte mais velha entre as que aferiram a musculatura com grupo-controle externo, com idade média de 73 anos e inclusão a partir dos 65, e identificou a dose como preditor independente de perda, o que sugere relação dose-resposta. Qaisar R, et al. (2026) reproduziu o padrão usando sitagliptina como comparador ativo, o que reduz a possibilidade de o efeito refletir apenas o controle glicêmico, e a elevação concomitante de biomarcadores de dano à junção neuromuscular introduz hipótese mecanicista relevante: a perda funcional poderia decorrer não só da redução de massa, mas de degradação da junção neuromuscular, processo já implicado na sarcopenia do envelhecimento.

Dois estudos de composição corporal reforçam essa leitura por vias metodológicas independentes, embora com ressalvas. Pantanetti P, et al. (2024) quantificaram, por bioimpedância, perda de massa magra de 3,37 kg contra 2,21 kg de massa gorda aos seis meses, o que indica contribuição desproporcional do compartimento magro. O próprio estudo, contudo, registra queda de 2,32 kg de água corporal total, de modo que a maior parte dessa perda é hídrica: a bioimpedância não distingue água de tecido contrátil, e o achado deve ser lido como sinal de alerta, não como quantificação de perda muscular. Nelson LW, et al. (2024), por tomografia computadorizada em 241 pacientes, documentaram redução da área muscular entre os que perderam peso e deterioração da qualidade muscular entre os que ganharam. Este segundo achado importa ao idoso porque sugere que o ciclo de perda e reganho pode deixar como saldo um músculo de pior qualidade, ainda que o peso retorne ao valor inicial, o que é compatível com a preocupação de Prokopidis K, et al. (2025) quanto à descontinuação frequente.

O resultado de Mancinetti F, et al. (2026) aponta em direção contrária, com aumento de massa livre de gordura, massa celular corporal e ângulo de fase após a troca do esquema insulínico pela combinação de insulina degludeca e liraglutida em idosos frágeis. A contradição é aparente: ali o comparador não é o não uso do fármaco, mas o esquema insulínico prévio, associado a ganho de massa gorda e a risco hipoglicêmico, de sorte que o ganho pode refletir a

retirada da insulina em bolus tanto quanto o efeito da liraglutida. Também nesse estudo houve redução significativa de água corporal, à qual a bioimpedância é sensível.

A literatura de apoio, ainda que em população adulta geral, é coerente com o comprometimento muscular. No SURPASS-3, a redução do volume muscular da coxa com tirzepatida acompanhou-se de queda da infiltração gordurosa (SATTAR N, et al., 2025), o que sugere que a perda de volume pode coexistir com melhora da composição do tecido remanescente. Cabe notar que os estudos incluídos que documentaram perda muscular avaliaram precisamente a semaglutida, o que deixa em aberto se o efeito é homogêneo dentro da classe.

Evidência recente em população geriátrica aponta na mesma direção. Alfaris N, et al. (2026), em análise post hoc de sete ensaios de fase 3 com tirzepatida, compararam participantes com 65 anos ou mais e com menos de 65 e observaram, por densitometria, redução de massa gorda, de massa magra e da razão entre gordura e massa magra em magnitude semelhante nas duas faixas etárias. Entre os 926 participantes com 65 anos ou mais, os eventos adversos possivelmente atribuíveis a perda de massa livre de gordura ocorreram em 7,0% dos tratados e em 7,9% dos que receberam placebo, sem sinal de excesso. A metanálise de Laverde LP, et al. (2026), com sete ensaios randomizados e 821 participantes, explica boa parte da controvérsia: documentou redução absoluta da massa magra de 1,74 kg (−3,04 a −0,45), mais acentuada com semaglutida (−5,44 kg; −7,07 a −3,81), e, ao mesmo tempo, aumento de 1,81% (1,1 a 2,52) da massa magra como proporção do peso. Os resultados são compatíveis: a massa magra diminui em termos absolutos, mas menos que a massa gorda, e sua fração relativa cresce. A métrica determina a conclusão, e os autores, priorizando a proporção, concluem que a perda não deveria limitar o uso da classe. Para o idoso, porém, importa o valor absoluto: quem opera próximo do limiar de sarcopenia não dispõe de reserva para perder 5 kg de massa magra, ainda que a composição relativa melhore.

4.2 Efeitos sobre desfechos ósseos

O conjunto de estudos ósseos permite reconstruir uma cadeia causal parcialmente coerente e identificar onde ela se interrompe. No primeiro elo, Liu Y, et al. (2026) mostram que a perda óssea é proporcional à perda de peso, e não independente dela, : o excesso de perda restringiu-se aos participantes sem diabetes, justamente aqueles em que a redução ponderal é mais expressiva. O contraste mais eloquente está na coluna lombar, onde o grupo exposto

perdeu 0,55% ao passo que os controles ganharam 0,62% (p < 0,01), diferença de maior magnitude que a observada no quadril.

O segundo elo é o que mais se presta a leitura parcial. Hansen MS, et al. (2024), no único ensaio randomizado com desfecho ósseo desta revisão, não encontraram efeito da semaglutida sobre o marcador de formação eleito como desfecho primário, resultado que isolado sugeriria neutralidade esquelética. Os desfechos secundários, porém, mostram elevação do marcador de reabsorção e queda da densidade mineral óssea, acompanhando perda ponderal significativa. A leitura conjunta é coerente: não há estímulo tóxico direto sobre a formação óssea, mas há perda óssea mensurável, por via da reabsorção que acompanha a redução de peso. O achado nulo de Nelson LW, et al. (2024) para densidade trabecular não contradiz essa leitura, pois o osso trabecular vertebral e a densidade areal do quadril respondem de modo distinto à perda ponderal. O comprometimento ósseo é, assim, mediado pela magnitude da perda de peso, e não por ação específica sobre o osteoblasto.

É no terceiro elo, a tradução dessa perda em fraturas, que a cadeia se interrompe. Kasher Meron M, et al. (2026) e Constantine E, et al. (2025) encontraram excesso de risco; Hamad CD, et al. (2026), redução substancial; e Maddaloni E, et al. (2025), Ko HY, et al. (2023) e Cathey JM, et al. (2026), nenhuma diferença. A idade, isoladamente, não dá conta dessa dispersão. Constantine E, et al. (2025) encontram, dentro da mesma coorte, gradiente etário acentuado e monotônico, ainda que com imprecisão crescente nos estratos mais velhos, e Chen M, et al. (2025) descrevem padrão congruente no compartimento ósseo, com proteção contra osteoporose que se concentra até os 75 anos e desaparece acima dessa idade, embora sem interação significativa.

Contra esse padrão pesa a evidência de maior porte. Hamad CD, et al. (2026), na maior coorte da revisão, pré-especificaram análise por faixa etária e não encontraram atenuação do benefício entre os mais velhos: as estimativas de 50 a 74 anos e a partir dos 75 são praticamente idênticas, e a proteção manteve-se entre os participantes mais frágeis. Ko HY, et al. (2023) tampouco identificaram modificação de efeito pela idade. A distinção mais limpa vem de Maddaloni E, et al. (2025), na única análise proveniente de ensaio randomizado com desfecho de fratura: ali a idade elevou o risco em 24% a cada cinco anos (1,24; 1,16 a 1,35), mas o efeito do fármaco não diferiu entre os subgrupos pré-especificados. Ou seja, envelhecer aumenta o risco de fratura, e isso independe da exposição à classe. Não se sustenta, portanto, que o efeito do fármaco se inverta com o envelhecimento.

O modificador com sustentação mais consistente não é a idade, mas a condição diabética. O mesmo estudo de Hamad CD, et al. (2026) encontrou redução de risco entre os participantes com diabetes tipo 2 e aumento entre os sem diabetes, com interação significativa. Constantine E, et al. (2025), o estudo em que o gradiente etário é mais pronunciado, é o único da revisão conduzido exclusivamente em pessoas sem diabetes. E Liu Y, et al. (2026) observaram perda óssea maior entre os expostos apenas no subgrupo sem diabetes, em quadril e em coluna lombar, sem diferença entre os grupos naqueles com diabetes; os próprios autores concluem que o efeito da classe sobre o osso pode diferir conforme a condição diabética, com a perda ponderal conduzindo a perda óssea em quem não tem diabetes. Três estudos independentes, de desenhos e desfechos distintos, convergem para o mesmo ponto.

Sugere-se, assim, hipótese reformulada: em pessoas com diabetes tipo 2, o benefício metabólico e a correção da fragilidade óssea própria da doença predominam, e a proteção se mantém mesmo em idade avançada; em pessoas sem diabetes tratadas para obesidade, em que a perda ponderal é proporcionalmente maior e não há doença óssea diabética a reverter, prevalece o custo esquelético, e é nesse contexto que a idade opera como amplificador do risco, conforme o gradiente descrito por Constantine E, et al. (2025). No conjunto dos ensaios de fase 3 com tirzepatida, Alfaris N, et al. (2026) registraram, entre os participantes com 65 anos ou mais, fraturas de membro em 1,5% dos tratados contra 3,2% dos que receberam placebo e quedas em 3,6% contra 3,5%, sem diferença aparente, embora os números absolutos sejam pequenos e a análise, descritiva.

Permanece discordante Kasher Meron M, et al. (2026), que examinaram pessoas com 65 anos ou mais e diabetes tipo 2 e encontraram excesso de risco de 11%. Três diferenças metodológicas em relação a Hamad CD, et al. (2026) ajudam a situar a divergência. A primeira é o comparador: Kasher Meron M, et al. (2026) contrastam os agonistas do receptor de GLP-1 com inibidores de DPP-4 ou de SGLT2, ao passo que Hamad CD, et al. (2026) usam apenas inibidores de DPP-4. A segunda é o tratamento da morte como risco competitivo, por regressão de Fine-Gray, adotado no primeiro estudo e não no segundo, precaução que importa em coorte na qual 10,0% dos participantes morreram. A terceira é a restrição etária: a coorte israelense inclui apenas pessoas com 65 anos ou mais, ao passo que a norte-americana parte dos 50 anos e tem idade média de 63,2. Os próprios autores atribuem o contraste com a literatura prévia ao fato de os estudos de resultado neutro terem examinado populações mais jovens, de 53 a 61 anos, com seguimento de até dois anos e dados anteriores a 2018. A ressalva permanece: o estrato de 75 anos ou mais de Hamad CD, et al. (2026) mostrou benefício preservado, e esse resultado

específico não é explicado pelas diferenças acima. Já o achado de Chen M, et al. (2025), de redução do risco de osteoporose, não contradiz o quadro: diagnóstico de osteoporose e ocorrência de fratura são desfechos distintos, e é a dissociação entre eles que a hipótese prevê.

Resta a via pela qual esse excesso de fraturas se produziria. A redução da velocidade de marcha em Ren Q, et al. (2025) e a queda do escore de desempenho físico em Qaisar R, et al. (2026) descrevem o perfil funcional que antecede a queda. É plausível, assim, que o excesso resulte da convergência de duas vias: a perda óssea, demonstrada por elevação do marcador de reabsorção (HANSEN MS, et al., 2024) e por queda da densidade mineral (LIU Y, et al., 2026), e o aumento da probabilidade de queda mediado pela perda de massa e de desempenho muscular. Ambas decorrem da mesma causa proximal, a magnitude da perda ponderal, o que explica por que se manifestam juntas e se acentuam onde a reserva é menor. A hipótese articula os achados musculares, ósseos e funcionais desta revisão e resta a ser testada por estudos que mensurem simultaneamente composição corporal, densidade mineral óssea, desempenho físico, quedas e fraturas em população geriátrica.

4.3 Efeitos sobre desfechos funcionais e fragilidade

Uma divergência instrutiva opõe Park CM, et al. (2026) aos dois estudos de mensuração direta. Enquanto estes documentaram deterioração de marcha, preensão e desempenho físico, Park CM, et al. (2026) observaram progressão de fragilidade significativamente menor entre usuários da classe. A explicação mais provável não é o conflito de evidências, mas a diferença de construto: o índice de fragilidade empregado por Park CM, et al. (2026) é derivado de registros administrativos de saúde e acumula déficits diagnósticos e de utilização de serviços, sendo sensível à melhora do controle metabólico e à redução de comorbidades cardiometabólicas, ao passo que dinamometria, velocidade de marcha e bateria curta de desempenho físico capturam diretamente a capacidade neuromuscular. Um mesmo paciente pode, portanto, tornar-se metabolicamente mais saudável e, simultaneamente, mais fraco. A distinção tem consequência prática direta: o acompanhamento apoiado apenas em indicadores de registros administrativos corre o risco de não detectar a perda funcional enquanto ela ainda é reversível.

A literatura de apoio reforça essa dissociação. Alfaris N, et al. (2026), no conjunto dos ensaios de fase 3 com tirzepatida, encontraram melhora no componente de função física do IWQOL-Lite-CT, sem diferença entre participantes com 65 anos ou mais e mais jovens. São,

porém, desfechos relatados pelo paciente, e não medidas de desempenho aferidas diretamente, o que não contradiz, mas delimita, os achados de declínio funcional observados nesta revisão.

O exercício físico emerge como elemento potencialmente decisivo. Jensen SBK, et al. (2026), em análise secundária de ensaio randomizado com 193 adultos com obesidade, compararam exercício, liraglutida e a combinação de ambos durante um ano de manutenção ponderal. A liraglutida isolada não melhorou a aptidão física; a combinação reduziu em 1,2 segundo o tempo do teste de subida de escada (0,6 a 1,9) e elevou o consumo de oxigênio de pico em 3,0 mL/min/kg de massa livre de gordura (0,5 a 5,5), com benefício semelhante ao do exercício isolado. Ainda que em adultos de 18 a 65 anos, o achado sugere que é o componente de exercício, e não a farmacoterapia, o responsável pelo ganho funcional.

4.4 Lacunas identificadas

Quatro lacunas se destacam. A primeira é a escassez de evidência experimental: apenas um dos quinze estudos é ensaio clínico randomizado e um segundo é análise post hoc, cujo desfecho ósseo não era primário. Não se identificou nenhum ensaio que tenha eleito desfecho musculoesquelético como primário em população geriátrica. A segunda é a ausência de estudos que mensurem simultaneamente composição corporal, desempenho físico e ocorrência de quedas, o que impede testar diretamente a hipótese mecanicista aqui formulada. A terceira é o descompasso entre a agenda da literatura de síntese e a da literatura geriátrica: enquanto as revisões sistemáticas sobre a classe permanecem centradas em peso, eventos adversos e qualidade de vida (MEZA N, et al., 2025), a preocupação com o compartimento musculoesquelético vem sendo formulada de modo cada vez mais explícito por quem cuida de pessoas idosas (PROKOPIDIS K, et al., 2025; MOSCUCCI F, et al., 2026), sem resposta por evidência primária delineada para esse fim.

A quarta é de natureza regional. A busca na LILACS recuperou 15 registros, nenhum deles estudo primário elegível: a produção latino-americana restringe-se, até o momento, a revisões, metanálises e documentos de posicionamento, ainda que a região reúna condições epidemiológicas que tornam a questão especialmente relevante (WYSS F, et al., 2026). Todos os quinze estudos incluídos foram conduzidos na Ásia, na Europa, no Oriente Médio ou na América do Norte, de modo que a transposição dos achados para a população brasileira permanece sem verificação empírica.

4.5 Implicações clínicas

Os achados não sustentam a contraindicação da classe em pessoas idosas, cujo benefício metabólico e cardiovascular está estabelecido, mas recomendam incorporar a avaliação musculoesquelética ao acompanhamento. Justifica-se a aferição basal e seriada de força de preensão palmar, velocidade de marcha e composição corporal, medidas de baixo custo e factíveis em ambulatório, cuja deterioração precedeu, nos estudos analisados, qualquer manifestação clínica.

A estratificação dos achados tem implicação prática imediata, e não se resume à idade. A vigilância esquelética deve ser mais estreita em quem recebe a classe para obesidade sem diabetes associado, população em que a maior coorte da revisão registrou aumento do risco de fratura e em que Constantine E, et al. (2025) documentaram razão de chances próxima a cinco na oitava década. Nesses pacientes, a avaliação de risco de queda e de saúde óssea justifica-se antes do início do tratamento. Em pessoas com diabetes tipo 2, os dados não sustentam restrição etária: o benefício manteve-se após os 75 anos e entre os mais frágeis. A relação dose-resposta sugerida por Ren Q, et al. (2025) recomenda cautela na titulação em idosos com massa muscular reduzida.

O exercício e o aporte proteico adequado, apontados como estratégias protetoras (MOSCUCCI F, et al., 2026), devem integrar o plano terapêutico desde o início, e não apenas após a identificação de perda funcional; os dados de Jensen SBK, et al. (2026) indicam que o ganho funcional decorre do exercício, e não do fármaco. Merece atenção o período após a descontinuação: Nelson LW, et al. (2024) mostram que o reganho ponderal se acompanha de deterioração da qualidade muscular, de modo que a interrupção, frequente nessa classe, deve vir com reforço das medidas não farmacológicas, sob risco de agravar o perfil de obesidade sarcopênica (PROKOPIDIS K, et al., 2025).

4.6 Limitações

Treze dos quinze estudos são observacionais, o que impede inferência causal; dos dois randomizados, um é ensaio de fase 2 com desfecho bioquímico e o outro é análise post hoc cujo desfecho ósseo não era primário. A heterogeneidade de fármacos, comparadores, tempos de seguimento e, sobretudo, de instrumentos de mensuração, que variaram entre densitometria, bioimpedância, tomografia, dinamometria, testes de desempenho, marcadores bioquímicos, códigos diagnósticos e índices administrativos, inviabilizou metanálise e restringe a comparabilidade direta. Parte expressiva da evidência sobre fraturas provém de prontuários

eletrônicos, sujeitos a confundimento residual por indicação e a erro de classificação. Cabe ressalvar que os achados ósseos do único ensaio randomizado, a maior reabsorção e a menor densidade mineral, são desfechos secundários de um estudo dimensionado para marcador de formação: representam sinal consistente, não confirmação, e requerem replicação.

A ampliação do critério etário para 60 anos, embora alinhada à definição legal brasileira, aproximou a amostra de estudos cuja população não é predominantemente geriátrica, o que exige cautela na transposição dos achados para os mais velhos, ressalva atenuada, mas não eliminada, pelas análises estratificadas disponíveis em parte dos estudos. A composição por sexo também limita a generalização: a evidência muscular por medida direta vem de uma coorte exclusivamente masculina (QAISAR R, et al., 2026) e de outra equilibrada (REN Q, et al., 2025), ao passo que a evidência óssea de maior nível vem de amostras majoritariamente femininas, por desenho (KO HY, et al., 2023) ou por composição (86% em HANSEN MS, et al., 2024; 92% em LIU Y, et al., 2026): achados musculares e ósseos não repousam sobre as mesmas populações. Três estudos empregam comparação intraindividual, sem grupo-controle externo. A busca abrangeu quatro bases, mas restringiu-se a 2021–2026 e não contemplou literatura cinzenta. Registre-se, ainda, que a análise post hoc dos ensaios de fase 3 com tirzepatida publicada por Alfaris N, et al. (2026), que reporta composição corporal, fraturas e quedas em estrato de 65 anos ou mais e atenderia aos critérios de elegibilidade, não foi recuperada pelas estratégias de busca executadas em agosto de 2026. O estudo é discutido como literatura de apoio, e não integra a amostra, o que preserva a rastreabilidade do fluxo PRISMA, mas evidencia que a recuperação não foi exaustiva. Por fim, a revisão não teve protocolo previamente registrado.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão integrativa reuniu quinze estudos sobre os efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1 em desfechos musculoesqueléticos e funcionais na população idosa. Quando aferidos por medidas diretas, os achados apontam de forma consistente para redução do índice de massa muscular esquelética apendicular, da força de preensão palmar e da velocidade de marcha entre idosos expostos à semaglutida, com indícios de relação dose-resposta e convergência entre métodos independentes de mensuração.

No compartimento ósseo, a perda de densidade mineral aparece mediada pela magnitude da redução ponderal, e não por ação direta sobre a formação óssea. O achado de maior consequência clínica diz respeito ao risco de fratura, e é menos simples do que a leitura por idade sugeriria: a maior coorte incluída manteve o efeito protetor após os 75 anos e entre os mais

frágeis, o que afasta a ideia de inversão universal com o envelhecimento, mas encontrou sinal oposto entre os participantes sem diabetes, com interação significativa, e é nessa população que se observam o gradiente etário mais pronunciado e a maior perda óssea. Formula-se daí uma hipótese, e não uma conclusão: a de que o balanço entre benefício metabólico e risco musculoesquelético dependa primariamente da condição diabética, atuando a idade como amplificador entre quem não tem diabetes. Em contraste, o estudo que empregou índice de fragilidade derivado de registros administrativos identificou progressão mais lenta da fragilidade, divergência atribuível à diferença de construto entre os instrumentos.

A base de evidências permanece limitada: treze dos quinze estudos são observacionais e não se identificou ensaio randomizado com desfecho musculoesquelético primário em população geriátrica. Não há sustentação para contraindicar a classe em idosos, cujo benefício metabólico e cardiovascular está estabelecido, mas há para recomendar avaliação basal e seriada da composição corporal e do desempenho físico, vigilância reforçada em quem não tem diabetes, titulação cautelosa e associação de exercício e aporte proteico, inclusive após a descontinuação. Pesquisas futuras devem priorizar delineamentos experimentais em população geriátrica, com seguimento prolongado, estratificação etária e mensuração simultânea de composição corporal, desempenho físico, quedas e fraturas como desfechos primários definidos *a priori*.

CONFLITOS DE INTERESSE E FINANCIAMENTO

Os autores declaram não haver conflitos de interesse, de natureza financeira ou pessoal, que possam ter influenciado a concepção, a condução ou o relato deste trabalho. A pesquisa não recebeu financiamento de agências de fomento públicas, privadas ou sem fins lucrativos, tendo sido conduzida com recursos próprios dos autores no âmbito de suas atividades acadêmicas.

REFERÊNCIAS

ALFARIS N, et al. Tirzepatide for obesity in adults 65 years and older: a post hoc analysis of the SURMOUNT and SUMMIT clinical trials. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2026; 28(9): 8072-8083.

AROMATARIS E, MUNN Z (Editores). JBI manual for evidence synthesis. Adelaide: JBI, 2024.

BRASIL. Lei nº 10.741, de 1º de outubro de 2003. Dispõe sobre o Estatuto do Idoso e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2 out. 2003.

CATHEY JM, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist use for type 2 diabetes and risk of upper extremity fragility fracture. Injury, 2026; 57(8): 113456.

CHEN M, et al. Use of GLP-1 receptor agonist and risk of osteoporosis among patients with type 2 diabetes: a real-world study. Frontiers in Endocrinology, 2025; 16: 1586589.

CONDE WL, et al. Undernutrition and obesity trends in Brazilian adults from 1975 to 2019 and its associated factors. Cadernos de Saúde Pública, 2022; 38(Supl. 1): e00149721.

CONSTANTINE E, et al. The impact of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on fracture risk in overweight or obese, nondiabetic patients. Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2025; 00: 1-10. DOI: 10.5435/JAAOS-D-24-01505.

FRANCO MF, et al. Prevalence and factors associated with sarcopenia among Brazilian older adults: an exploratory network analysis. Archives of Gerontology and Geriatrics, 2024; 123: 105438.

HAMAD CD, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and fragility fracture risk in type 2 diabetes. JAMA Network Open, 2026; 9(7): e2625141.

HANSEN MS, et al. Once-weekly semaglutide versus placebo in adults with increased fracture risk: a randomised, double-blinded, two-centre, phase 2 trial. EClinicalMedicine, 2024; 72: 102624.

JENSEN SBK, et al. Physical fitness with exercise and GLP-1 receptor agonist treatment alone or combined after diet-induced weight loss: a secondary analysis of a randomized controlled trial in adults with obesity. Sports Medicine, 2026; 56(7): 1785-1800.

KASHER MERON M, et al. GLP-1 receptor agonists and the risk of fragility fractures in older adults with type 2 diabetes. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2026; 111(7): 1949-1958.

KO HY, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors vs incretin-based drugs and risk of fractures for type 2 diabetes. JAMA Network Open, 2023; 6(9): e2335797.

LAVERDE LP, 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. International Journal of Obesity, 2026; 50(8): 1638-1646.

LIU Y, et al. Skeletal effect of semaglutide and tirzepatide in patients with increased risk of fractures. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2026; 111(7): 1959-1966.

MADDALONI E, et al. Risk factors for bone fractures in type 2 diabetes and the impact of once-weekly exenatide: insights from an EXSCEL post-hoc analysis. Diabetes Research and Clinical Practice, 2025; 223: 112125.

MALTA DC, et al. Self-reported diabetes and factors associated with it in the Brazilian adult population: National Health Survey, 2019. Ciência & Saúde Coletiva, 2022; 27(7): 2643-2653.

MANCINETTI F, et al. Switching from insulin injections to degludec/liraglutide in older frail persons: 6-month body composition remodelling. European Geriatric Medicine, 2026; 17(2): 977-984.

MENDES KDS, et al. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. Texto & Contexto Enfermagem, 2008; 17(4): 758-764.

MEZA N, et al. Liraglutide for adults living with obesity. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2025; (10): CD016017.

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

NELSON LW, et al. Intrapatient changes in CT-based body composition after initiation of semaglutide (glucagon-like peptide-1 receptor agonist) therapy. American Journal of Roentgenology, 2024; 223(6): e2431805.

PAGE MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. British Medical Journal, 2021; 372: n71.

PANTANETTI P, et al. Changes in body weight and composition, metabolic parameters, and quality of life in patients with type 2 diabetes treated with subcutaneous semaglutide in real-world clinical practice. Frontiers in Endocrinology, 2024; 15: 1394506.

PARK CM, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists, and frailty progression in older adults with type 2 diabetes. Diabetes Care, 2026; 49(1): 147-151.

PROKOPIDIS K, et al. Weighing the risk of GLP-1 treatment in older adults: should we be concerned about sarcopenic obesity? Journal of Nutrition, Health and Aging, 2025; 29(10): 100652.

QAISAR R, et al. Semaglutide use is associated with neuromuscular junction degradation in older adults with type II diabetes mellitus. British Journal of Clinical Pharmacology, 2026; 92(1): 149-161.

REN Q, et al. Semaglutide therapy and accelerated sarcopenia in older adults with type 2 diabetes: a 24-month retrospective cohort study. Drug Design, Development and Therapy, 2025; 19: 5645-5652.

SATTAR N, 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. Lancet Diabetes and Endocrinology, 2025; 13(6): 482-493.

WYSS F, et al. Ibero-American position statement on therapeutic recommendations for the preventive management of cardiovascular complications in Latin-American patients with type 2 diabetes mellitus: consensus of the prevention council of the Inter-American Society of Cardiology (SIAC-PREVENT). Diabetology and Metabolic Syndrome, 2026; 18(1): 119.