

Endocrinologia e Medicina Estética

Edição XI

Capítulo 20

SARCOPENIA E INCRETINOMIMÉTICOS: O PARADOXO DO EMAGRECIMENTO MEDICAMENTOSO

ANA LAURA DUTRA BORTOLOTO¹
BÁRBARA DE LIMA BREITEMBACH¹
CAROLINA PILATTI¹
FELIPE PEREIRA LIZOT¹
GABRIEL AMARAL STANGHERLINI¹
GIOVANA FREIRE BOF¹
LAURA SILVA MUNHOZ¹
LUCAS CEMIN GROLI¹
MARIA EDUARDA CARDOSO DAL SOTTO¹
ROBERTA RAMPAZZO COLTRO¹
SOFIA FABIÃO DO PRADO¹
SOFIA SCOPEL CHIARADIA¹
VITORIA FERREIRA GARCIA¹

¹Discente - Medicina da Universidade de Caxias do Sul.

Palavras-chave: Sarcopenia; Agonistas do GLP-1; Perda de Massa Muscular.

DOI

10.59290/1256200210

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

Obesidade como problema de saúde pública

A obesidade constitui um dos principais problemas de saúde pública do século XXI, com prevalência crescente em todas as faixas etárias e regiões do mundo.

Caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo, essa doença crônica está associada ao aumento do risco de diversas comorbidades, incluindo diabetes *mellitus* tipo 2, doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica, alguns tipos de câncer e redução da expectativa de vida.

Além dos impactos clínicos, a obesidade acarreta elevados custos aos sistemas de saúde e importantes prejuízos sociais e econômicos, tornando-se um desafio prioritário para as políticas públicas de prevenção e tratamento (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2024; BLUHER, 2019).

Diante desse cenário, novas estratégias terapêuticas têm sido desenvolvidas para o manejo da obesidade, destacando-se os incretinomiméticos, que promovem perda ponderal significativa e melhora de desfechos cardiometabólicos.

Contudo, o rápido emagrecimento induzido por esses fármacos também tem despertado preocupação devido à perda concomitante de massa muscular, tornando necessária a avaliação de seus impactos sobre a saúde metabólica e funcional dos pacientes.

História e impacto dos incretinomiméticos

A obesidade apresentou um aumento de três vezes em sua prevalência desde 1975, emergindo como um dos maiores problemas de saúde global do século XXI.

Seu manejo foi considerado, por muito tempo, um dos principais desafios na área da saúde, uma vez que as opções terapêuticas disponíveis se restringiam a mudanças no estilo de vida, frequentemente insuficientes para promover perda de peso sustentada, terapias farmacológicas de eficácia limitada e elevado risco de efeitos adversos, além de procedimentos cirúrgicos invasivos.

Até então, os principais medicamentos utilizados no tratamento da obesidade, como fenfluramina, sibutramina e orlistate, não alcançaram os níveis esperados de eficácia e estão associados a diversos efeitos adversos, principalmente cardiovasculares e gastrointestinais (ULLAH; TAMANNA, 2025).

Contudo, novas estratégias terapêuticas para o tratamento da obesidade vêm transformando esse cenário. Entre elas, destacam-se os incretinomiméticos, como liraglutida, semaglutida e tirzepatida, agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (*glucagon-like peptide-1 receptor agonists* – GLP-1 RAs), que revolucionaram o manejo da doença.

Esses fármacos demonstraram eficácia sem precedentes em ensaios clínicos, promovendo perdas de peso entre 15% e 20%, redução de eventos cardiovasculares em até 20% e efeito glicorregulador associado a um perfil de segurança favorável.

Paralelamente, novos estudos investigam agonistas triplos de receptores, como a retatrutida, que apresenta potencial para proporcionar maior eficácia, melhor tolerabilidade e maior preservação da massa muscular (ULLAH; TAMANNA, 2025; BEN-PORAT; SHERF-DAGAN; CÔTÉ, 2025).

Entretanto, apesar de sua elevada eficácia, o uso clínico dos incretinomiméticos não está isento de desafios. Entre os principais, destacam-se questões nutricionais, efeitos adversos gastrointestinais, perda de massa muscular,

possíveis alterações no comportamento alimentar e na qualidade da dieta, fatores que demandam acompanhamento cuidadoso em longo prazo.

Além disso, sob a perspectiva socioeconômica, esses medicamentos enfrentam barreiras importantes, como o alto custo, a limitação na oferta e as desigualdades no acesso ao tratamento.

Esses fatores dificultam a ampla implementação dos incretinomiméticos no manejo da obesidade em escala global, especialmente em países e regiões com recursos limitados (ULLAH; TAMANNA, 2025; BEN-PORAT; SHERF-DAGAN; CÔTÉ, 2025).

Importância da composição corporal

A composição corporal, definida pela proporção entre massa adiposa e massa livre de gordura, desempenha papel fundamental na saúde metabólica e funcional.

Na obesidade, as alterações corporais vão além do excesso de tecido adiposo, envolvendo o acúmulo de gordura visceral e ectópica, a infiltração lipídica no músculo esquelético e no fígado, além da deterioração da qualidade muscular.

Essas modificações podem contribuir para alterações metabólicas e redução da capacidade funcional, tornando a avaliação da composição corporal um aspecto essencial na compreensão dos impactos da obesidade e de suas intervenções terapêuticas (CHRYSAVGIS *et al.*, 2025).

Nos últimos anos, os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1 RAs) e os co-agonistas baseados em incretinas transformaram o manejo da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2, promovendo perda de peso expressiva e benefícios cardiometabólicos relevantes.

Entretanto, os efeitos dessas terapias sobre a composição corporal, especialmente sobre a

massa muscular magra e esquelética, ainda permanecem pouco esclarecidos.

Assim como ocorre em outras estratégias de emagrecimento, a perda ponderal induzida por essas terapias pode envolver redução tanto da massa gorda quanto da massa magra, podendo o tecido magro representar cerca de 20% a 30% da perda total de peso.

Considerando que a perda de massa muscular pode comprometer a função física, a saúde metabólica e a qualidade de vida, especialmente em idosos e indivíduos com comorbidades, compreender o impacto das terapias incretínicas sobre esse compartimento corporal torna-se fundamental (CHRYSAVGIS *et al.*, 2025).

O presente estudo tem como objetivo revisar as evidências científicas acerca dos efeitos dos incretinomiméticos sobre a composição corporal, com ênfase na perda de massa muscular associada ao emagrecimento induzido por esses fármacos.

Além disso, busca discutir os possíveis mecanismos envolvidos nesse processo, suas repercussões metabólicas e funcionais, os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de sarcopenia e as estratégias disponíveis para sua prevenção e manejo, contribuindo para uma utilização mais segura e eficaz dessas terapias no tratamento da obesidade.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura realizada no período de maio a julho de 2026, por meio de pesquisas na base de dados PubMed/MEDLINE.

Foram utilizados os descritores: “sarcopenia”, “*muscle mass loss*”, “GLP-1 receptor agonists”, “*semaglutide*”, “*tirzepatide*” e “*weight loss*”, combinados pelos operadores booleanos AND e OR. Desta busca foram encontrados 118 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português; publicados no período de 2021 a 2026 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo ensaios clínicos, revisões sistemáticas, meta-análises e revisões narrativas, disponibilizados na íntegra.

Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, trabalhos restritos à sarcopenia senil ou oncológica, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 30 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando fisiopatologia e epidemiologia da sarcopenia e da perda de massa muscular, impacto dos agonistas de receptor de GLP-1 e terapias baseadas em incretinas na composição corporal durante o emagrecimento e estratégias nutricionais e de atividade física para a preservação de massa magra no cenário da farmacoterapia da obesidade.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mecanismo fisiológico dos incretinomiméticos

A regulação da homeostase energética depende da integração entre sinais periféricos e centrais que modulam a ingestão alimentar, o metabolismo da glicose e o gasto energético.

Nesse contexto, o sistema incretínico exerce papel fundamental ao amplificar a secreção de insulina após a ingestão de nutrientes.

As incretinas são hormônios intestinais secretados principalmente pelas células L do íleo distal e cólon, responsáveis pela produção do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1), e pelas células K do duodeno e jejuno pro-

ximal, produtoras do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) (CHRYSAVGIS *et al.*, 2025).

Em condições fisiológicas, tanto o GLP-1 quanto o GIP apresentam meia-vida extremamente curta devido à rápida degradação pela enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4).

Essa limitação fisiológica motivou o desenvolvimento dos incretinomiméticos, fármacos estruturalmente modificados para resistirem à degradação enzimática e promoverem ativação prolongada dos receptores de incretinas.

Entre esses agentes destacam-se os agonistas do receptor de GLP-1, como liraglutida e semaglutida, a tirzepatida, primeiro agonista duplo dos receptores de GLP-1 e GIP e mais recentemente, a retatrutida, um agonista triplo (CHRYSAVGIS *et al.*, 2025; BARANA *et al.*, 2026).

Os receptores de GLP-1 pertencem à família dos receptores acoplados à proteína G (GPCR classe B) e estão amplamente distribuídos em diferentes tecidos, incluindo pâncreas, trato gastrointestinal, sistema nervoso central, coração, rins, tecido adiposo e musculatura esquelética.

A ligação do agonista ao receptor promove ativação da adenilato ciclase, aumento das concentrações intracelulares de AMP cíclico (AMPC) e consequente ativação da proteína quinase A (PKA) e da proteína ativada por AMPC (Epac2), aumentando a entrada de cálcio nas células β pancreáticas e favorecendo a exocitose dos grânulos de insulina de maneira dependente da glicose (CHRYSAVGIS *et al.*, 2025).

Além da estimulação da secreção de insulina, os incretinomiméticos promovem supressão da secreção de glucagon pelas células α pancreáticas em situações de hiperglicemia.

A redução do glucagon diminui a glicogénólise e a gliconeogênese hepáticas, contribuindo para menor produção endógena de glicose e melhor controle glicêmico (CHRYSAVGIS *et al.*, 2025).

Os efeitos centrais representam um dos principais mecanismos responsáveis pela expressiva perda ponderal promovida pelos agonistas do receptor de GLP-1.

Esses fármacos ativam receptores localizados no núcleo do trato solitário, na área postrema e em diferentes núcleos hipotalâmicos envolvidos no controle da fome e da saciedade (DE GIROLAMO *et al.*, 2026; BARANA *et al.*, 2026).

No trato gastrointestinal, os incretinomiméticos retardam o esvaziamento gástrico e reduzem a velocidade de absorção dos nutrientes, prolongando a distensão gástrica e potencializando os sinais vagais relacionados à saciedade.

Além disso, modificam a secreção de hormônios gastrointestinais, reduzindo a liberação de grelina e aumentando os níveis de peptídeo YY (PYY) e colecistocinina (CCK), hormônios anorexigênicos que reforçam a interrupção da refeição (BARANA *et al.*, 2026).

Outro aspecto relevante é a melhora da sensibilidade à insulina observada durante o tratamento com incretinomiméticos.

A redução da adiposidade visceral diminui a produção de citocinas inflamatórias, reduz a lipotoxicidade e melhora a sinalização da insulina em tecidos periféricos (CHRYSAVGIS *et al.*, 2025; DE GIROLAMO *et al.*, 2026).

A tirzepatida combina a ativação dos dois receptores, GLP-1 e GIP em uma única molécula. A ativação concomitante dessas duas vias potencializa os efeitos sobre a redução da ingestão alimentar, melhora o controle glicêmico e promove perda ponderal superior à observada com agonistas isolados do receptor de GLP-1

(CHRYSAVGIS *et al.*, 2025, BARANA *et al.*, 2026).

Já o retatrutida é o principal representante dos agonistas triplos, atuando simultaneamente nos receptores de GIP, GLP-1 e glucagon.

A adição do agonismo do receptor de glucagon ao perfil incretínico introduz um componente catabólico adicional: o glucagon estimula a produção hepática de glicose, a oxidação lipídica e, sobretudo, aumenta o gasto energético por meio de termogênese. Efeito que complementa a supressão do apetite mediada pelo GLP-1 e pelo GIP (NAUCK, 2026).

Apesar dos benefícios metabólicos expressivos, a perda de peso induzida pelos incretinomiméticos é acompanhada por redução proporcional da massa livre de gordura.

Entretanto, as evidências atuais sugerem que essa diminuição ocorre predominantemente como adaptação fisiológica ao balanço energético negativo e à expressiva redução da massa adiposa, não representando necessariamente perda patológica de músculo esquelético.

Além disso, diversos estudos demonstram manutenção ou até melhora da força muscular, da capacidade funcional e da qualidade do tecido muscular, indicando que a redução quantitativa da massa magra não deve ser interpretada isoladamente como sarcopenia (ROSSI *et al.*, 2026; DE GIROLAMO *et al.*, 2026, 17).

Dessa forma, os incretinomiméticos exercem seus efeitos terapêuticos por meio de mecanismos fisiológicos integrados que envolvem ações pancreáticas, gastrointestinais, centrais e periféricas.

A combinação entre aumento da secreção de insulina dependente de glicose, supressão do glucagon, retardo do esvaziamento gástrico, modulação dos circuitos neurais da fome e melhora da sensibilidade insulínica resulta em importante redução da ingestão energética, perda

predominante de tecido adiposo e melhora global do perfil cardiometabólico.

A compreensão desses mecanismos é essencial para interpretar adequadamente as alterações de composição corporal observadas durante o tratamento, bem como para fundamentar estratégias que preservem a massa e a função muscular sem comprometer os benefícios metabólicos proporcionados por essa classe farmacológica (CHRYSAVGIS *et al.*, 2025; DE GIROLAMO *et al.*, 2026; BARANA *et al.*, 2026).

Eficácia dos incretinomiméticos

Os incretinomiméticos são medicações que mimetizam a ação das incretinas, hormônios naturais que ajudam a regular a glicemia e promovem a saciedade.

Exemplos incluem os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e o agonista duplo dos receptores do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) e GLP-1, que representam grandes avanços no tratamento da diabetes tipo 2 e obesidade.

Os agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1 RA) atuam em diversos processos terapêuticos, por meio de seus efeitos na fisiopatologia da obesidade, promovendo uma melhora na regulação da ingestão alimentar, na modulação da função de adipócitos e na produção de adipocinas, além dos efeitos na redução da inflamação, da disfunção endotelial, entre outros.

Esses fatores estão diretamente envolvidos nos mecanismos fisiopatológicos de diversas complicações associadas à obesidade, como: diabetes mellitus tipo 2, doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica, insuficiência cardíaca e aterosclerose, entre outras.

A ação complementar nos receptores GIP potencializam os efeitos do GLP-1 proporcionando benefícios clínicos adicionais à terapia (SALVADOR, 2025).

Atualmente, seis medicações são aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA para o tratamento de obesidade, entre eles fentermina-topiramato, naltrexona-bupropiona, orlistat, agonistas do receptor GLP-1 (p. ex. semaglutida, liraglutida) e duplo agonista GLP-1/GIP (tirzepatida).

Entre os incretinomiméticos atualmente disponíveis, segundo Jastreboff *et al.* (2023), a tirzepatida apresenta a maior eficácia clínica com perda de peso média de 21% em 72 semanas.

Considerando que as cirurgias metabólicas e bariátricas (gastrectomia vertical laparoscópica e bypass gástrico em Y de Roux), promovem perdas de 21% a 30% após 12 meses (JASTREBOFF *et al.*, 2023), observa-se que os resultados obtidos com a medicação são aproximam-se aos dos procedimentos cirúrgicos.

Yao *et al.* (2024), demonstraram que os GLP-1RA são eficazes no tratamento de adultos com diabetes mellitus tipo 2, promovendo melhora significativa do controle glicêmico e redução do peso corporal.

Os autores também destacam que as principais preocupações relacionadas à segurança desses medicamentos estão associadas ao uso de doses mais elevadas, dizendo respeito à ocorrência de eventos adversos gastrointestinais.

Estudos observacionais mostraram que pacientes que fazem o uso dos GLP-1RA para tratamento de obesidade ou diabetes do tipo 2, sugerem uma maior frequência de distúrbios gastrointestinais.

No entanto, não demonstram aumento claro do risco da ocorrência de eventos como pancreatite ou câncer pancreático, distúrbios da tireoide, depressão ou automutilação (THOMSEN *et al.*, 2025).

Conceituação e diagnóstico da sarcopenia

O termo sarcopenia foi cunhado em 1989, a partir da fusão de dois radicais gregos: *sarx* (carne) e *penia* (escassez, falta), propondo a ideia de “perda da carne”.

Trata-se de uma síndrome caracterizada pela perda progressiva de massa muscular esquelética e de sua capacidade funcional, associada ao envelhecimento.

Do ponto de vista fisiopatológico, a sarcopenia ocorre devido à desregulação da homeostase do tecido muscular esquelético, com predomínio dos mecanismos catabólicos sobre os anabólicos na via de síntese proteica.

Entre as alterações mais características estão a redução tanto no tamanho quanto no número das fibras musculares do tipo II, além da diminuição das células satélites, que são responsáveis pelo processo de regeneração e reparo das fibras musculares.

Assim, por ser um processo progressivo, a sarcopenia pode evoluir até comprometer praticamente a totalidade da massa muscular esquelética (massa magra) do indivíduo.

Infelizmente, a sarcopenia é uma condição bastante prevalente na população idosa: estima-se que cerca de 29% dos pacientes idosos acompanhados na atenção primária apresentam a síndrome, e esta prevalência tende a aumentar com a idade, podendo atingir até 50% dos indivíduos octogenários (CHO; LEE; SONG, 2022).

Os critérios diagnósticos da sarcopenia foram moldados inicialmente em 2010, pelo *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP), propondo três critérios: massa muscular, força muscular e desempenho físico.

A baixa massa muscular foi definida por um índice de massa muscular esquelética inferior a $8,90 \text{ kg/m}^2$, baixa força muscular por prensão manual abaixo de 30 kg em homens e 20 kg em

mulheres, e baixo desempenho físico por velocidade de marcha inferior a $0,8 \text{ m/s}$.

A confirmação diagnóstica exigia a presença de baixa massa muscular associada a baixa força ou baixo desempenho, classificando os pacientes em pré-sarcopenia, quando havia somente a presença isolada de baixa massa muscular, sem repercussão funcional detectável.

A sarcopenia propriamente dita quando a baixa massa muscular já está associada à baixa força muscular ou ao baixo desempenho funcional. E a última classificação proposta pelo EWGSOP foi de sarcopenia grave, representa o estágio mais avançado, caracterizado pela presença simultânea dos três componentes: baixa massa muscular, baixa força e baixo desempenho físico, refletindo maior risco de quedas, incapacidade e mortalidade.

Os critérios diagnósticos propostos pelo EWGSOP foram reconhecidos mundialmente, porém em 2018, o grupo revisou suas ferramentas e passou a considerar a força muscular como parâmetro primário, justificada por ser a medida mais confiável da função muscular e a que também melhor prediz desfechos adversos.

A partir disso, o diagnóstico de sarcopenia passou a ser considerado provável diante de baixa força muscular isolada, sendo confirmada pela associação de baixa quantidade ou qualidade muscular, e sendo classificada como grave quando havia, concomitantemente, o comprometimento do desempenho físico.

Para o rastreio clínico, diante de sinais como quedas, fraqueza, marcha lenta ou perda de peso, recomendou-se o uso do questionário SARC-F, que engloba 5 cinco perguntas (força, capacidade de caminhar, de levantar-se da cadeira, de subir escadas e histórico de quedas) respondido pelo próprio paciente, servindo para apontar quem deve seguir para avaliação diagnóstica completa ou o uso da ferramenta de

Ishii, que estima o risco de sarcopenia combinando fatores como idade, força de preensão e circunferência da panturrilha.

Confirmado o risco, o diagnóstico é fechado com dinamometria manual (com os aparelhos Jamar ou Smedley), teste de sentar-levantar cinco vezes, exames de densitometria de composição corporal e testes de desempenho como velocidade de marcha, SPPB (*Short Physical Performance Battery*), que avalia equilíbrio, marcha e força de membros inferiores, ou TUG (*Timed Up and Go*), que mensura o tempo que o paciente leva para levantar-se, caminhar e sentar novamente.

Há também critérios adaptados para diferentes etnias, como os critérios propostos pelo *Asian Working Group for Sarcopenia* (AWGS) em 2014, e atualizado em 2019.

Dessa forma, auxiliando na precisão dos diagnósticos de sarcopenia para diferentes populações (CHO; LEE; SONG, 2022).

Implicações clínicas da sarcopenia

A sarcopenia está associada a implicações clínicas importantes, que impactam diretamente na morbimortalidade dos pacientes portadores dessa síndrome de caráter progressivo.

Suas principais consequências incluem aumento da mortalidade, declínio funcional, quedas e fraturas, aumento das hospitalizações, doenças cardiovasculares, distúrbios metabólicos e comprometimento cognitivo (BOUTIN *et al.*, 2026; YUAN; LARSSON, 2026).

Mortalidade: A sarcopenia associa-se a uma taxa de mortalidade significativamente elevada, com *odds ratio* combinado de 3,60 (IC 95% 2,96–4,37), sendo o efeito ainda maior em pessoas com 79 anos ou mais (YUAN; LARSSON, 2026).

Declínio funcional: Pacientes sarcopênicos apresentam risco aumentado de declínio funcional (OR combinado 3,03; IC 95% 1,80–5,12),

o que acarreta dificuldades progressivas nas atividades básicas de vida diária (AVD) e nas atividades instrumentais de vida diária (AIVD).

Esse risco eleva-se de forma proporcional à gravidade da condição. Ademais, quando associada a osteopenia — condição chamada de osteossarcopenia —, confere ainda mais riscos tanto para a incapacidade quanto para a mortalidade dos pacientes idosos (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019).

Quedas e fraturas: A sarcopenia também está associada a risco aumentado de quedas e fraturas, com evidências robustas em múltiplas populações e definições diagnósticas.

Quando associada a osteoporose (osteossarcopenia), o risco de fraturas mais que dobra. No estudo longitudinal iLSIRENTE, observou-se que participantes com sarcopenia foram três vezes mais propensos a cair durante período de seguimento de 2 anos, o que corrobora a preocupação clínica direcionada a esses pacientes (CHEN *et al.*, 2024).

Hospitalizações: A sarcopenia está associada a internações mais frequentes e prolongadas, predispondo também a desfechos clínicos mais graves durante a admissão.

Doenças cardiovasculares: A sarcopenia está associada à progressão mais rápida de doenças cardiovasculares e a maior risco de mortalidade cardiovascular, particularmente em idosos. O risco desses pacientes para eventos cardiovasculares compostos é de aproximadamente 60%. Os mecanismos fisiopatológicos são complexos, mas, em suma, ocorre um desequilíbrio entre a homeostase muscular anabólica e catabólica, com ou sem degeneração neuronal (DAMLUJI *et al.*, 2026).

Distúrbios metabólicos: A sarcopenia e os distúrbios metabólicos, com destaque para o diabetes tipo 2 (DM2), mantêm uma relação bidirecional complexa, em que cada condição pode

precipitar e agravar a outra. O músculo esquelético é responsável por 80% da captação de glicose no corpo humano, sendo o maior órgão sensível à insulina. A redução da massa muscular secundária à sarcopenia compromete a capacidade de eliminação de glicose e aumenta a resistência à insulina. Paralelamente, a sarcopenia também reduz a taxa metabólica basal, levando ao aumento da massa adiposa, o que eleva a secreção de citocinas inflamatórias e a resistência à insulina.

Comprometimento cognitivo: A sarcopenia está fortemente associada ao declínio cognitivo, à demência e à doença de Alzheimer (DA), com evidências robustas de uma relação dose-resposta. Tal vínculo ocorre porque a redução da massa muscular leva a uma menor produção de miocinas (BDNF, irisina), prejudicando a proliferação neuronal, a neurogênese adulta e o aprendizado/memória espacial (FARHANA *et al.*, 2026).

Mecanismos fisiopatológicos da perda de massa muscular

O tratamento com incretinomiméticos, especialmente os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e os agonistas duplos GLP-1/GIP, possui efeito sobre a perda de massa muscular resultante de mecanismos multifatoriais que envolvem alterações no balanço energético, disponibilidade de substratos e na regulação metabólica proteica muscular.

A redução ponderal promovida pelo fármaco representa um importante benefício terapêutico ao indivíduo com obesidade, contudo, parte do peso perdido corresponde à massa livre de gordura, incluindo tecido muscular esquelético (LUNDGREN *et al.*, 2021; WILDING *et al.*, 2021; JASTREBOFF *et al.*, 2022).

O principal mecanismo envolvido é a expressiva redução da ingestão calórica induzida

pelos incretinomiméticos. O retardo do esvaziamento gástrico, combinado ao aumento da saciedade e a diminuição do apetite levam a uma redução significativa do consumo energético diário.

Durante situações de déficit calórico prolongado, o organismo mobiliza tanto os estoques adiposos como também as proteínas musculares devido às demandas metabólicas e à manutenção da gliconeogênese hepática.

Consequentemente, no ambiente com catabolismo protéico aumentado e síntese de proteínas musculares reduzidas, cria-se um ambiente favorável à perda de massa magra (WILDING *et al.*, 2021; CAVA *et al.*, 2017).

Devido à redução global do consumo alimentar, a ingestão proteica acaba tornando-se insuficiente durante o tratamento medicamentoso.

Logo, ocorre uma menor disponibilidade de aminoácidos essenciais que comprometem a ativação da via da proteína quinase alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), um dos principais reguladores da síntese proteica muscular.

Resultando, assim, em uma capacidade de manutenção e recuperação da massa muscular reduzida, particularmente tendo repercussões mais severas em indivíduos idosos ou com baixas reservas musculares prévias (CAVA *et al.*, 2017).

A rápida perda de peso corporal acarreta também em uma redução mecânica sobre a musculatura. Essa diminuição na massa corporal reduz estímulos biomecânicos que normalmente promovem a manutenção da hipertrofia e força muscular.

Na ausência de exercícios adequados, ocorre diminuição da atividade anabólica muscular, favorecendo assim, processos de atrofia e remodelamento tecidual (CAVA *et al.*, 2017).

A perda muscular também pode estar relacionada às alterações na dinâmica hormonal e

metabólica que acompanham o emagrecimento acelerado.

Hormônios associados ao estado nutricional como a insulina e leptina encontram-se a nível circulante de forma reduzida, diminuindo os sinais anabólicos importantes para o tecido muscular.

Paralelamente, o déficit energético sustentado estimula vias catabólicas mediadas por ubiquitina-proteassoma e autofagia, aumentando a degradação de proteínas miofibrilares (CAVA *et al.*, 2017).

Embora alguns estudos sugiram possíveis efeitos diretos dos receptores de GLP-1 sobre o metabolismo muscular, as evidências atuais indicam que a maior parte da perda de massa magra observada durante o tratamento decorre predominantemente dos efeitos indiretos relacionados à redução do peso corporal e da ingestão alimentar (JASTREBOFF *et al.*, 2022,).

Dessa forma, a magnitude da perda muscular parece depender não apenas da ação farmacológica do medicamento, mas também de fatores como idade, estado nutricional basal, nível de atividade física, consumo proteico e velocidade do emagrecimento (CAVA *et al.*, 2017).

Esses mecanismos assumem especial relevância em populações vulneráveis, como idosos, indivíduos com sarcopenia prévia ou pacientes portadores de doenças crônicas.

Nesses grupos, a redução excessiva da massa muscular pode comprometer a capacidade funcional, aumentar o risco de quedas e fragilidade, além de reduzir os benefícios metabólicos esperados da perda de peso.

Portanto, estratégias que associam treinamento de força, adequada ingestão protéica e monitoramento da composição corporal tornam-se fundamentais para minimizar os efeitos adversos do emagrecimento medicamentoso

sobre a musculatura esquelética (LUNDGREN *et al.*, 2021; CAVA *et al.*, 2017).

Estratégias preventivas e terapêuticas

A magnitude da perda de massa magra associada aos incretinomiméticos, situada entre 20% e 40% do peso total perdido (DE GIROLAMO *et al.*, 2026), tem estimulado a investigação de estratégias capazes de preservar o tecido muscular sem comprometer a eficácia do tratamento sobre o tecido adiposo.

Essas estratégias envolvem, principalmente, a adequação do suporte nutricional, a prescrição de exercício físico resistido, o desenvolvimento de intervenções farmacológicas adjuvantes e o monitoramento sistemático da composição corporal ao longo do tratamento (ROSSI *et al.*, 2026).

A redução do apetite e o retardo do esvaziamento gástrico, mecanismos centrais da ação dos agonistas de GLP-1, favorecem a diminuição espontânea da ingestão alimentar como um todo, incluindo a ingestão proteica, o que agrava a perda de tecido muscular durante o tratamento (BARANA *et al.*, 2026).

A adequação da ingestão proteica, situada entre 1,2 e 2,0 g/kg de peso corporal por dia e distribuída de forma equilibrada ao longo das refeições, constitui fator central na atenuação dessa perda, uma vez que o apetite reduzido tende a concentrar a ingestão alimentar nas refeições finais do dia, comprometendo o estímulo repetido à síntese proteica muscular (BARANA *et al.*, 2026).

Em pacientes com maior intolerância gastrointestinal, a suplementação proteica, de fibras, aminoácidos essenciais e, quando necessário, de vitaminas e minerais, auxilia no alcance das metas nutricionais quando a alimentação convencional se mostra insuficiente (BARANA *et al.*, 2026).

O treinamento de resistência constitui a intervenção não farmacológica mais eficaz na atenuação da perda de massa magra durante o uso de incretinomiméticos, uma vez que o exercício aeróbico isolado não é suficiente para proteger o tecido muscular, sendo necessário o estímulo mecânico progressivo proporcionado pelos exercícios contra resistência (ROSSI *et al.*, 2026).

A associação entre treinamento resistido e ingestão proteica direcionada favorece a preservação e, em determinados contextos, o ganho de massa magra, mesmo diante de reduções expressivas de peso corporal e de tecido adiposo (TINSLEY; NADOLSKY, 2025).

Cabe destacar que a redução espontânea da atividade física, decorrente de fadiga ou de alterações na percepção de energia ao longo do tratamento, reduz a carga mecânica sobre a musculatura e agrava ainda mais a perda de tecido magro, o que reforça a necessidade de orientação estruturada e supervisionada nesse contexto (ROSSI *et al.*, 2026).

Paralelamente às estratégias comportamentais, um campo de pesquisa em expansão investiga a combinação de incretinomiméticos com fármacos que atuam sobre a via da miostatina e da ativina, moduladores negativos do crescimento muscular.

O antagonismo do receptor de ativina tipo II, obtido pelo bimagrumabe em associação à semaglutida, e a inibição seletiva da miostatina, obtida pelo apitegromabe em associação à tirzepatida, demonstraram em ensaios clínicos de fase 2 preservação — e, em alguns casos, ganho — de massa muscular, sem prejuízo à perda de peso total (HEYMSFIELD *et al.*, 2026; PRATLEY *et al.*, 2026).

Tais fármacos permanecem, contudo, em fase de investigação clínica, não configurando conduta terapêutica estabelecida, mas sinalizando uma direção promissora para o manejo

farmacológico combinado da obesidade com preservação da saúde muscular.

Diante da limitação da escala e das medidas antropométricas isoladas para diferenciar perda de gordura de perda muscular, o monitoramento periódico da composição corporal, por meio de absorciometria por dupla emissão de raios X ou de bioimpedância elétrica, associado à avaliação funcional — força de preensão manual, testes de desempenho físico e rastreamento de sinais precoces de fadiga muscular —, permite identificar precocemente os pacientes em maior risco de sarcopenia induzida pelo tratamento (ROSSI *et al.*, 2026; BARANA *et al.*, 2026).

Nesse sentido, o acompanhamento multiprofissional, envolvendo endocrinologia, nutrição e educação física, mostra-se essencial para individualizar as metas nutricionais e a prescrição de exercício, de modo a integrar a redução ponderal a um objetivo mais amplo de preservação da funcionalidade e da saúde metabólica do paciente (BARANA *et al.*, 2026).

CONCLUSÃO

Os incretinomiméticos transformaram o tratamento da obesidade ao possibilitarem reduções ponderais expressivas, acompanhadas de melhora do controle glicêmico, diminuição do risco cardiovascular e benefícios sobre diversas complicações metabólicas.

Estes resultados consolidam essa classe farmacológica como um dos principais avanços terapêuticos no manejo da obesidade, ampliando as possibilidades de tratamento para uma doença de elevada prevalência e importante impacto na saúde pública.

Entretanto, a perda de peso promovida por esses agentes é acompanhada por alterações na composição corporal que merecem atenção clínica.

Embora parte da redução da massa livre de gordura represente uma adaptação fisiológica

ao balanço energético negativo e à diminuição da carga corporal, perdas excessivas podem comprometer a força muscular, a capacidade funcional e o gasto energético basal, especialmente em idosos, indivíduos com sarcopenia prévia e pacientes portadores de doenças crônicas.

Dessa forma, a avaliação da resposta ao tratamento não deve restringir-se à redução do peso corporal, mas incorporar a análise da composição corporal e da função muscular.

As evidências atuais indicam que a preservação da musculatura depende da adoção de estratégias integradas, incluindo adequada ingestão proteica, prática regular de exercícios resistidos, monitoramento periódico da composição corporal e acompanhamento multiprofissional.

Essas intervenções permitem potencializar os benefícios metabólicos dos incretinomiméticos ao mesmo tempo em que reduzem os impactos negativos decorrentes da perda de massa muscular.

Por fim, embora persistam lacunas quanto aos efeitos em longo prazo dessas terapias sobre o músculo esquelético, os avanços recentes no desenvolvimento de abordagens farmacológicas voltadas à preservação da massa muscular reforçam a perspectiva de um tratamento cada vez mais individualizado.

Assim, o sucesso do manejo da obesidade deve ser compreendido não apenas pela magnitude da perda ponderal alcançada, mas pela capacidade de promover uma redução sustentável da adiposidade, preservando a funcionalidade, a saúde metabólica e a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARANA, L. *et al.* Nutrition and Physical Activity in Optimizing Weight Loss and Lean Mass Preservation in the Incretin-Based Medications Era: A Narrative Review. *Nutrients*, v. 18, p. 131, 2026. DOI: 10.3390/nu18010131.
- BEN-PORAT, T. *et al.* Nutritional challenges of incretin-based obesity management medications: Implications for clinical practice. *Advances in Nutrition*, v. 16, p. 100522, 2025. DOI: 10.1016/j.advnut.2025.100522.
- BLÜHER, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 15, p. 288–298, 2019. DOI: 10.1038/s41574-019-0176-8.
- BOUTIN, R.D. *et al.* ACR Appropriateness Criteria®: Diagnosis and monitoring of sarcopenia. *Journal of the American College of Radiology*, v. 23, p. 1348-1367, 2026. DOI: 10.1016/j.jacr.2026.02.007.
- CAVA, E., YEAT, N.C.; MITTENDORFER, B. Preserving healthy muscle during weight loss. *Advances in Nutrition*, v. 8, p. 511-519, 2017. DOI: 10.3945/an.116.014506.
- CHEN, S. *et al.* Global epidemiological features and impact of osteosarcopenia: a comprehensive meta-analysis and systematic review. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, v. 15, p. 8-20, 2024. DOI: 10.1002/jcsm.13392.
- CHO, M.R., LEE, S.; SONG, S.K. A Review of Sarcopenia Pathophysiology, Diagnosis, Treatment and Future Direction. *Journal of Korean Medical Science*, v. 37, p. e146, 2022. DOI: 10.3346/jkms.2022.37.e146.
- CHRYSAVGIS, L. *et al.* The influence of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and other incretin hormone agonists on body composition. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, p. 12130, 2025. DOI: 10.3390/ijms262412130.
- CRUZ-JENTOFT, A.J. *et al.* Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*, v. 48, p. 16-31, 2019. DOI: 10.1093/ageing/afy169.
- DAMLUJI, A.A. *et al.* Sarcopenia and cardiovascular diseases. *Circulation*, v. 147, p. 1534-1553, 2023. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064071.
- DE GIROLAMO, G. *et al.* Muscle health in the modern era of incretin-based therapies. *European Journal of Clinical Investigation*, v. 56, p. e70155, 2026. DOI: 10.1111/EJC.70155.
- FARHANA, F. *et al.* Postmenopausal sarcopenia and Alzheimer's disease: the interplay of mitochondria, insulin resistance, and myokines. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 180, p. 106501, 2026. DOI: 10.1016/j.neubio-rev.2025.106501.
- HEYMSFIELD, S.B. *et al.* Bimagrumab plus semaglutide alone or in combination for the treatment of obesity: a randomized phase 2 trial. *Nature Medicine*, v. 32, p. 869-882, 2026. DOI: 10.1038/s41591-026-04204-0.
- JASTREBOFF, A.M. *et al.* Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *New England Journal of Medicine*, v. 387, p. 205–216, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2206038.
- JASTREBOFF, A.M. *et al.* Triple-Hormone-Receptor Agonists for Obesity - A Phase 2 Trial. *New England Journal of Medicine*, v. 389, p. 514-526, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2301972.
- LUNDGREN, J.R. *et al.* Healthy weight loss maintenance with exercise, liraglutide, or both combined. *New England Journal of Medicine*, v. 384, p. 1719–1730, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2028198.
- NAUCK, M.A. *et al.* Glucagon-like receptor agonists and next-generation incretin-based medications: metabolic, cardiovascular, and renal benefits. *The Lancet*, v. 407, p. 892–908, 2026. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)02105-1.
- PRATLEY, R.E. *et al.* Apatemab for lean mass preservation during tirzepatide-induced weight loss: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Nature Medicine*, v. 32, p. 2673-2678, 2026. DOI: 10.1038/s41591-026-04440-4.

ROSSI, G. *et al.* Muscle loss and GLP-1R agonists use. *Acta Diabetologica*, v. 63, p. 333-342, 2026. DOI: 10.1007/s00592-025-02611-2.

SALVADOR, J. GLP-1-based medications: Mechanisms involved in obesity treatment. *Medicina Clínica*, v. 165, p. 107035, 2025. DOI: 10.1016/j.medcli.2025.107035.

THOMSEN, R.W. *et al.* Real-world evidence on the utilization, clinical and comparative effectiveness, and adverse effects of newer GLP-1RA-based weight-loss therapies. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 27, p. 66-88, 2025. DOI: 10.1111/dom.16364.

TINSLEY, G.M.; NADOLSKY, S. Preservation of lean soft tissue during weight loss induced by GLP-1 and GLP-1/GIP receptor agonists: a case series. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, v. 16: 13:2050313X251388724. , 2025. DOI: 10.1177/2050313X251388724.

ULLAH, M.I.; TAMANNA, S. Obesity: Clinical impact, pathophysiology, complications, and modern innovations in therapeutic strategies. *Medicines*, v. 12, p. 19, 2025. DOI: 10.3390/medicines12030019.

WILDING, J.P.H. *et al.* Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *New England Journal of Medicine*, v. 384, p. 989-1002, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2032183.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and overweight. Geneva: World Health Organization, 2024.

YAO, H. *et al.* Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, v. 384, p. e076410, 2024. DOI: 10.1136/BMJ-2023-076410.

YUAN, S.; LARSSON, S. Epidemiology of sarcopenia: Prevalence, risk factors, and consequences. *Metabolism - Clinical and Experimental*, v. 144, p. 155533, 2023. DOI: 10.1016/j.metabol.2023.155533.

ZHANG, X. *et al.* Association of sarcopenia, sarcopenic obesity with incident dementia, cognitive functions, and brain structure: findings from the UK Biobank Study. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, v. 30, p. 100879, 2026. DOI: 10.1016/j.jnha.2026.100879.