

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XV

Capítulo 31

ESVAZIAMENTO GÁSTRICO RETARDADO POR AGONISTAS DE GLP-1: DO MECANISMO TERAPÊUTICO AO EFEITO ADVERSO

AMANDA BAETA SNELL¹
ANA LUÍSA ALBIERI P. DE ARRUDA¹
LÍVIA YOKO SAKATA¹
JÚLIA LOMBARDI PUPO¹
MARISA PAZIAN NAKAD¹
FELIPE BASSANI CHACON¹
MELISSA MARIA PASSARINHO CAMARGO¹

¹Discente - Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

Palavras-chave: Agonistas do Receptor GLP-1; Esvaziamento Gástrico; Motilidade Gastrointestinal.

INTRODUÇÃO

O controle da glicemia pós-prandial (GPP) permanece como um dos pilares centrais no manejo dos distúrbios do metabolismo glicídico, como a intolerância à glicose e o Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2). Sua regulação exerce papel determinante tanto no controle glicêmico global quanto na prevenção de complicações microvasculares e macrovasculares (JALLEH *et al.*, 2024; CYMBAL *et al.*, 2025). De fato, a elevação precoce da GPP representa, frequentemente, o primeiro defeito metabólico detectável no espectro de progressão para o diabetes, contribuindo de forma proeminente para os níveis de hemoglobina glicada (HbA1c), sobretudo em pacientes que mantêm controle glicêmico intermediário (CYMBAL *et al.*, 2025).

Dentre os múltiplos determinantes fisiológicos que regem as excursões glicêmicas após as refeições, a modulação do esvaziamento gástrico emergiu como um alvo terapêutico estratégico. Isso ocorre porque a taxa de liberação do quimo do estômago para o duodeno responde por aproximadamente um terço da variação inicial da glicose plasmática pós-prandial (JALLEH *et al.*, 2024). Enquanto em indivíduos hígidos a velocidade desse esvaziamento guarda relação proporcional com o pico de glicose apenas nos primeiros 15 a 30 minutos, em pacientes com DM2 ou intolerância à glicose essa dependência se torna direta e prolongada por todo o período pós-carga (CYMBAL *et al.*, 2025).

O retardo do esvaziamento gástrico constitui, portanto, um dos mecanismos pelos quais os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (arGLP-1) reduzem a velocidade de chegada dos nutrientes ao duodeno, contribuindo para a atenuação das excursões glicêmicas pós-prandiais. Esse efeito está relacionado à ação do GLP-1 sobre a fisiologia

gastroduodenal, incluindo alterações na acomodação gástrica, redução da atividade motora antral e aumento da resistência ao esvaziamento gástrico. Estudos experimentais e clínicos demonstram que a sinalização do GLP-1 é capaz de retardar o esvaziamento gástrico e modificar a resposta pós-prandial, estabelecendo uma relação direta entre a ação incretínica e a motilidade gastrointestinal (CAMILLERI; LUPIANEZ-MERLY, 2024; JALLEH *et al.*, 2024).

Embora esse mecanismo seja inicialmente desejável para o controle metabólico, o retardo do esvaziamento gástrico pode adquirir relevância clínica quando sua magnitude resulta em maior retenção do conteúdo gástrico. A literatura recente tem chamado atenção para a presença de conteúdo gástrico retido em pacientes em uso de arGLP-1, inclusive após períodos convencionais de jejum, levantando preocupações quanto à realização de endoscopia digestiva alta e à indução de anestesia geral, especialmente pelo potencial risco de regurgitação e aspiração pulmonar. Entretanto, a magnitude desse risco e sua relação direta com o uso dos medicamentos ainda permanecem objeto de investigação, uma vez que fatores como diabetes mellitus e alterações prévias da motilidade gastrointestinal também podem contribuir para a retenção gástrica (JALLEH *et al.*, 2024; KANG; CHOI, 2026).

Além disso, os efeitos dos arGLP-1 sobre o esvaziamento gástrico não são uniformes entre os diferentes fármacos ou ao longo do tratamento. Diferenças relacionadas à duração de ação e à exposição ao receptor podem modificar a intensidade e a persistência desse efeito, podendo se associar à taquifilaxia (CORNELL, 2020; JALLEH *et al.*, 2024; CAMILLERI; LUPIANEZ-MERLY, 2024).

Dessa forma, o retardo do esvaziamento gástrico apresenta uma relação complexa entre benefício terapêutico e potencial efeito adverso.

Enquanto a redução da velocidade de esvaziamento contribui para o controle da glicemia pós-prandial e integra os mecanismos de ação dos arGLP-1, uma desaceleração excessiva ou persistente pode favorecer sintomas gastrointestinais e retenção de conteúdo gástrico, com possíveis repercussões diagnósticas e perioperatórias (JALLEH *et al.*, 2024; CAMILLERI; LUPIANEZ-MERLY, 2024; KANG; CHOI, 2026).

Nesse sentido, compreender os mecanismos envolvidos no retardo do esvaziamento gástrico induzido pelos agonistas do receptor de GLP-1 (arGLP-1) é fundamental para estabelecer a relação entre esse efeito e suas implicações terapêuticas e clínicas. Assim, o objetivo deste estudo foi analisar a relação entre o uso de arGLP-1 e o retardo do esvaziamento gástrico, abordando os mecanismos fisiológicos e farmacológicos envolvidos, as diferenças entre fármacos de curta e longa duração de ação e o fenômeno da taquifilaxia, bem como suas repercussões sobre o controle glicêmico, a saciedade e o metabolismo lipídico. Além disso, buscou-se discutir as possíveis consequências gastrointestinais, diagnósticas e perioperatórias desse efeito, com ênfase na retenção de conteúdo gástrico, nos métodos de avaliação do esvaziamento gástrico e nas estratégias de manejo seguro e individualizado, considerando a transição desse mecanismo de efeito terapêutico para potencial efeito adverso.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada entre julho e agosto de 2026, com busca bibliográfica na base de dados PubMed. A estratégia de busca combinou termos relacionados ao esvaziamento gástrico, aos agonistas do receptor de GLP-1, aos mecanismos fisiopatológicos e aos eventos adversos:

("gastric emptying" OR "delayed gastric emptying" OR "gastric emptying delay") AND ("GLP-1 receptor agonists" OR "GLP-1 agonists" OR "glucagon-like peptide-1 receptor agonists") AND ("pathophysiological mechanism" OR "physiopathological mechanism" OR "mechanism") AND ("adverse effects" OR "adverse events" OR "side effects"). Foram aplicados filtros para publicações dos últimos dez anos, estudos em humanos, artigos em inglês e disponibilidade do texto completo gratuito. A partir dessa busca, foram encontrados 19 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção, dos quais foram selecionados 7 artigos adequados ao tema.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados nos últimos 10 anos, no idioma inglês, realizados em seres humanos, disponibilizados em texto completo gratuito, e que abordassem diretamente a relação entre os agonistas do receptor de GLP-1, o esvaziamento gástrico, seus mecanismos fisiopatológicos e os possíveis efeitos adversos associados. Foram incluídos estudos que apresentassem informações relevantes sobre os mecanismos pelos quais os agonistas de GLP-1 interferem na motilidade e no esvaziamento gástrico, bem como suas implicações terapêuticas e efeitos adversos.

Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, estudos não realizados em humanos, publicações em idiomas diferentes do inglês, artigos sem acesso ao texto completo gratuito e estudos que não abordassem diretamente a temática proposta.

Após a aplicação dos critérios de seleção, os 19 artigos encontrados foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta e análise dos dados relevantes. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, organizados em categorias temáticas relacionadas aos mecanismos fisiopatológicos dos agonistas do receptor de GLP-1

sobre o esvaziamento gástrico, aos efeitos terapêuticos decorrentes do retardo do esvaziamento gástrico e aos possíveis efeitos adversos associados a essa alteração da motilidade gastrointestinal.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A avaliação do retardo do esvaziamento gástrico induzido pelos agonistas do receptor de arGLP-1 revela uma intersecção nítida entre farmacodinâmica, eficácia metabólica e segurança do paciente. Trata-se de um fenômeno contínuo em que o próprio mecanismo responsável pelo benefício terapêutico constitui também o fundamento das manifestações adversas e das complicações no período perioperatório.

O peptídeo semelhante ao glucagon-1 é secretado principalmente pelo intestino delgado distal e pelo cólon em resposta à ingestão de nutrientes. Além de exercer sua função incretínica clássica, o GLP-1 atua como enterogastrona, influenciando de modo substancial a motilidade gastrointestinal. Ao reduzir a velocidade do esvaziamento gástrico, os arGLP-1 modulam as excursões glicêmicas pós-prandiais e evitam picos abruptos de glicose na circulação, configurando-se como o principal mecanismo de atenuação glicêmica após as refeições. Concomitantemente, a permanência prolongada dos alimentos no estômago gera sinais mecânicos de distensão que, associados à ativação de receptores de GLP-1 em estruturas do sistema nervoso central — como hipotálamo e tronco encefálico —, induzem saciedade precoce, sensação de plenitude gástrica e redução do apetite. Adicionalmente, esse trânsito mais lento contribui para diminuir a formação de quilomícrons e para modular de forma benéfica o metabolismo lipídico pós-prandial.

O efeito dessas medicações sobre a motilidade gástrica, entretanto, não é homogêneo e varia conforme a duração de ação de cada

agente. Agonistas de curta duração, como lixisenatida e exenatida administrada duas vezes ao dia, provocam atraso mais intenso e sustentado no esvaziamento tanto de sólidos quanto de líquidos, porque as flutuações nas concentrações plasmáticas evitam a adaptação gástrica ao estímulo contínuo. Em contraste, compostos de longa duração, como semaglutida, liraglutida e dulaglutida, mantêm exposição receptora persistente, favorecendo o desenvolvimento de taquifilaxia ou tolerância. Nesse contexto, o retardo do esvaziamento tende a reduzir-se de modo significativo ao longo de semanas de tratamento, embora parcela dos pacientes mantenha um atraso residual. Além disso, o GLP-1 exógeno demonstrou diminuir a frequência da fase 3 do Complexo Motor Migratório em indivíduos saudáveis, comprometendo a ação fisiológica de depuração do trato gastrointestinal superior durante o jejum.

Essa mesma desaceleração do esvaziamento gástrico que possibilita o controle metabólico e a perda de peso está associada a diversos eventos adversos. Sintomas como náuseas — observadas em cerca de 19,3% dos pacientes em tratamento ativo versus 6,5% no grupo placebo —, vômitos, saciedade precoce, dispepsia e desconforto abdominal são frequentes e figuram entre os principais motivos de descontinuação da terapia, tanto em ensaios clínicos quanto na prática clínica. Paralelamente, o atraso no trânsito aumenta de forma significativa o risco de retenção de resíduos alimentares no estômago mesmo após períodos prolongados de jejum. Em coortes clínicas, a prevalência de conteúdo gástrico residual em pacientes em uso de GLP-1 RAs alcançou 56%, contra apenas 19% no grupo controle.

A permanência imprevisível de conteúdo gástrico residual após o jejum padrão consolidou-se como uma preocupação relevante no manejo perioperatório e anestésico. Durante a

indução de anestesia geral ou sedação profunda em procedimentos cirúrgicos e endoscópicos, a presença de resíduos sólidos ou líquidos eleva o risco de regurgitação e subsequente aspiração pulmonar, complicação associada a elevada morbimortalidade. Por esse motivo, há aumento expressivo no risco de cancelamento ou interrupção prematura de exames endoscópicos quando se identifica alimento retido no estômago. Curiosamente, apesar do incremento consistente na taxa de retenção gástrica, revisões sistemáticas e grandes séries observacionais ainda não demonstraram aumento proporcional na incidência de pneumonia por aspiração. Importa também ressaltar o papel do diagnóstico diferencial, pois pacientes com diabetes de longa duração podem apresentar gastroparesia diabética pré-existente, independentemente do uso de agonistas de GLP-1.

Diante da evolução recente das recomendações perioperatórias, o manejo de pacientes em uso de agonistas do receptor de GLP-1 deve ser individualizado conforme o risco de esvaziamento gástrico retardado. Em pacientes com maior risco, pode-se considerar dieta líquida nas 24 horas que antecedem o procedimento e, quando disponível, ultrassonografia gástrica à beira do leito para avaliação do conteúdo residual e definição da estratégia anestésica. Quando indicado, a administração de procinéticos — por exemplo, eritromicina intravenosa em dose de 200 mg — pode ser considerada para reverter de forma aguda o atraso da motilidade. Por fim, no seguimento ambulatorial, a titulação gradual e personalizada da dose do agonista de GLP-1 permanece como a medida mais eficaz para reduzir sintomas dispépticos e melhorar a tolerabilidade ao longo do tempo.

Em síntese, o retardo do esvaziamento gástrico promovido pelos agonistas do receptor de GLP-1 exemplifica a dualidade farmacológica

clássica em que efeito terapêutico e efeito adverso partilham o mesmo mecanismo subjacente. Enquanto a lentificação do trânsito digestivo favorece o controle glicêmico e a perda ponderal, ela exige vigilância clínica contínua em contextos de anestesia e sedação, de modo a garantir que os consideráveis benefícios metabólicos da classe sejam alcançados sem comprometimento da segurança do paciente.

Evidências sobre conteúdo gástrico residual em diferentes populações

A associação entre o uso de arGLP-1 e o aumento da prevalência de conteúdo gástrico residual, já descrita anteriormente, mostrou-se reprodutível em diferentes populações: nos Estados Unidos, Sen *et al.* (2024) identificaram retenção gástrica em 56% dos pacientes cirúrgicos em uso da medicação, contra 19% no grupo controle; no Brasil, Nersessian *et al.* (2024) encontraram prevalência de 40% entre usuários de semaglutida, frente a apenas 3% nos controles; e no Canadá, Sherwin *et al.* (2023), avaliando voluntários saudáveis recém-iniciados na medicação, relataram a maior discrepância entre os três estudos: 70% de retenção gástrica nos usuários versus 10% nos controles, resultando em risco relativo de 3,50 (IC95% 1,26–9,65), conforme sintetizado na **Tabela 31.1**. Chama atenção que o estudo canadense, conduzido em indivíduos jovens e sem comorbidades ou indicação cirúrgica, tenha revelado a maior prevalência de retenção entre os três países, sugerindo que o efeito sobre o esvaziamento gástrico não depende exclusivamente do contexto clínico do paciente, mas constitui propriedade farmacológica robusta da classe, manifestando-se de forma consistente independentemente do desenho do estudo, do tamanho amostral ou da população avaliada.

Tabela 31.1 Prevalência do conteúdo residual em usuários de arGLP-1, avaliada por ultrassonografia pré-operatória - comparação internacional

País	Estudo	Fármaco	Amostra (GLP-1/con-trole)	% com CGR (GLP -1)	% com CGR (Controle)	Risco relativo
Estados Unidos	Sen <i>et al.</i> , 2024	GLP -1 RAs semanais	124 pacientes	56%	19%	-
Brasil	Nersessian <i>et al.</i> , 2024	Semaglutida	107/113 pacientes	40%	3%	-
Canadá	Sherwin <i>et al.</i> , 2023	Semaglutida	10/10 voluntários	70%	10%	RR 3,50 (IC95% 1,26-9,65)

CONCLUSÃO

A presente revisão evidencia que o retardo do esvaziamento gástrico associado aos agonistas do receptor de GLP-1 (arGLP-1) constitui um efeito de caráter ambivalente, podendo atuar tanto como componente relevante da ação terapêutica quanto como potencial fator de repercussões clínicas. No contexto metabólico, esse efeito contribui para o controle da glicemia pós-prandial e para o aumento da saciedade, favorecendo os benefícios observados no tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2 e da obesidade. Entretanto, sua intensidade e persistência podem variar de acordo com o fármaco utilizado, sua duração de ação e as características individuais do paciente.

Do ponto de vista clínico, a possibilidade de retenção de conteúdo gástrico merece atenção, especialmente em situações que envolvem procedimentos endoscópicos e anestésicos, nas

quais pode haver aumento do risco de regurgitação e aspiração. Além disso, a ausência de correlação consistente entre sintomas gastrointestinais e o grau real de retardo do esvaziamento reforça a importância de uma avaliação individualizada e, quando indicada, da utilização de métodos objetivos para sua investigação.

Dessa forma, o uso seguro dos arGLP-1 deve considerar a relação entre seus benefícios terapêuticos e os possíveis riscos associados ao retardo do esvaziamento gástrico, evitando abordagens uniformes para todos os pacientes. Nesse sentido, torna-se importante o aprimoramento das recomendações para o manejo perioperatório e a estratificação de risco, levando em consideração o perfil farmacológico do medicamento e as condições clínicas individuais. Por fim, estudos prospectivos e metodologicamente padronizados são necessários para esclarecer a magnitude dos riscos relacionados à retenção gástrica e fornecer evidências mais consistentes para orientar a prática clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CAMILLERI, M.; LUPIANEZ-MERLY, C. Effects of GLP-1 and Other Gut Hormone Receptors on the Gastrointestinal Tract and Implications in Clinical Practice. *The American Journal of Gastroenterology*, [s. l.], v. 119, n. 6, p. 1028-1037, jun. 2024. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002519.

CORNELL, S. A review of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A focus on the mechanism of action of once-weekly agents. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, [s. l.], v. 45, n. S1, p. 17-27, set. 2020. DOI: 10.1111/jcpt.13230.

CYMBAL, M. *et al.* Impact of GLP-1 Receptor Agonists on Whole-Gut Gastrointestinal Motility Using Wireless Motility Capsule: A Descriptive Single-Center Case Series. *ACG Case Reports Journal*, [s. l.], v. 12, n. 8, art. e01789, ago. 2025. DOI: 10.14309/crj.0000000000001789.

JALLEH, R. J. *et al.* Clinical Consequences of Delayed Gastric Emptying With GLP-1 Receptor Agonists and Tirzepatide. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [s. l.], v. 110, n. 1, p. 1-15, dez. 2024. DOI: 10.1210/clinem/dgae719.

JALLEH, R. J. *et al.* Gastrointestinal effects of GLP-1 receptor agonists: mechanisms, management, and future directions. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, [s. l.], v. 9, n. 10, p. 957-964, out. 2024. DOI: 10.1016/S2468-1253(24)00188-2.

JALLEH, R. J. *et al.* Physiology and Pharmacology of Effects of GLP-1-based Therapies on Gastric, Biliary and Intestinal Motility. *Endocrinology*, [s. l.], v. 166, n. 1, art. bqae155, nov. 2024. DOI: 10.1210/endocr/bqae155.

JALLEH, R. J. *et al.* The science of safety: adverse effects of GLP-1 receptor agonists as glucose-lowering and obesity medications. *The Journal of Clinical Investigation*, [s. l.], v. 136, n. 4, art. e194740, fev. 2026. DOI: 10.1172/JCI194740.

KANG, D.; CHOI, D. Delayed gastric emptying induced by glucagon-like peptide-1 receptor agonists and its implications for perioperative risk during anesthesia. *The Korean Journal of Internal Medicine*, [s. l.], v. 41, n. 3, p. 384-395, maio 2026. DOI: 10.3904/kjim.2025.277.