

UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MOVIMENTO HUMANO E
REABILITAÇÃO

**Além do Controle Glicêmico, dos Efeitos Multissistêmicos dos Agonistas do
Receptor de GLP-1 *da* Composição Corporal à Apneia Obstrutiva do Sono e à
Doença de *Alzheimer***

PAULA CORREA NETO SANTOS

Anápolis, GO
2026

UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MOVIMENTO HUMANO E
REABILITAÇÃO

**Além do Controle Glicêmico, dos Efeitos Multissistêmicos dos Agonistas do
Receptor de GLP-1 *da* Composição Corporal à Apneia Obstrutiva do Sono e à
Doença de *Alzheimer***

PAULA CORREA NETO SANTOS

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-graduação em
Movimento Humano e Reabilitação da
Universidade Evangélica de Goiás –
UniEVANGÉLICA para a obtenção do
título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Gaspar R. Chiappa

Anápolis, GO
2026

S237

Santos, Paula Correa Neto.

Além do Controle Glicêmico, dos Efeitos Multissistêmicos dos Agonistas do Receptor de GLP-1 da Composição Corporal à Apneia Obstrutiva do Sono e à Doença de Alzheimer / Paula Correa Neto Santos - Anápolis: Universidade Evangélica de Goiás, 2026.

147 p.; il.

Orientador: Prof. Dr. Gaspar R. Chiappa.

Tese (Doutorado) – Programa de Pósgraduação em Movimento Humano e Reabilitação – Universidade Evangélica de Goiás, 2026.

1. Agonistas do Receptor de GLP-1 2. Obesidade 3. Apneia Obstrutiva do Sono 4. Doença de Alzheimer 5. Composição Corporal. I. Chiappa, Gaspar R.. II. Título

CDU 615.8

Catálogo na Fonte

Elaborado por Hellen Lisboa de Souza CRB1/1570



ASSOCIAÇÃO EDUCATIVA
EVANGÉLICA

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MOVIMENTO HUMANO E
REABILITAÇÃO.**

FOLHA DE APROVAÇÃO

**ALÉM DO CONTROLE GLICÊMICO: EFEITOS MULTISSISTÊMICOS DOS AGONISTAS DO
RECEPTOR DE GLP-1: DA COMPOSIÇÃO CORPORAL À APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO
E À DOENÇA DE ALZHEIMER.**

PAULA CORREA NETO SANTOS

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação
em Movimento Humano e Reabilitação da
Universidade Evangélica de Goiás como requisito
parcial à obtenção do grau de **DOUTOR**.

APROVADO EM 21 DE JULHO DE 2026.

**LINHA DE PESQUISA: AVALIAÇÃO, PREVENÇÃO E INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA
NO SISTEMA CARDIORRESPIRATÓRIO.**

BANCA EXAMINADORA

O Dr. Gaspar Rogério da Silva Chiappa

EI Dr. Rodolfo de Paula Vieira

EI Dr. Alberto Souza de Sá Filho

EE Dr. Francisco Valdez Santos de O. Lima (ICESP)

EE Dra. Rosane Emanuele Paiva (UNICERRADO)

Gaspar Rogério da Silva Chiappa

Rodolfo de Paula Vieira

Alberto Souza de Sá Filho

Francisco Valdez Santos de O. Lima

Rosane Emanuele Paiva

O: Orientador (Presidente); EI: Examinador Interno; EE: Examinador Externo;

Associação Educativa Evangélica

Avenida Universitária, Km 3,5 - Cidade Universitária | CEP: 75083-616 | Fone: 3310-4400 | CNPJ: 09.603.829/0001-66
"grandes coisas fez o Senhor por nós, por isso estamos alegres" (Sl 124,3)

 REQUESTED	TITLE	Folha de Aprovação de Defesa - Paula Correa Neto
	FILE NAME	4- Folha de aprovação - Doutorado - Paula Correa
	REQUEST ID	signature_request_19901037-495c-48d4-bf20-8973732
	REQUESTED BY	Élica Magalhães da Silva
	STATUS	● Completed

Gaspar Rogério da Silva Chiappa (gaspar.chiappa@gmail.com)

	21/07/2026 20:02:21UTC±0		21/07/2026 20:29:45UTC±0 127.0.0.1
SENTED		SIGNED	

Rodolfo de Paula Vieira (rodolfo.vieira@unievangelica.edu.br)

	22/07/2026 10:27:57UTC±0		23/07/2026 05:16:20UTC±0 127.0.0.1
SENTED		SIGNED	

Alberto Souza de Sá Filho (alberto.filho@unievangelica.edu.br)

	23/07/2026 11:28:28UTC±0		23/07/2026 14:40:07UTC±0 127.0.0.1
SENTED		SIGNED	

Francisco Valdez Santos de Oliveira Lima (limasvaldez03@gmail.com)

	27/07/2026 11:31:50UTC±0		27/07/2026 13:15:58UTC±0 127.0.0.1
SENDED		SIGNED	

Rosane Emanuele Paiva (rosanepaiva@unicerrado.edu.br)

	27/07/2026 13:15:58UTC±0		27/07/2026 13:18:48UTC±0 127.0.0.1
SENDED		SIGNED	

	27/07/2026 13:18:48 UTC±0 O documento foi concluído.
COMPLETED	



Para obter e validar o documento em versão digital, faça a leitura do código ao lado ou utilize o link abaixo:

<https://aee.portalassinatura.abaris.com.br/sign/download/e9%2fQYqMr0WGHeVS3S18aapsarZ56ROGUeQM4eoafH1AibfjHRWHIAJ5LDGW97X3uCdWp5dhvzaEUKo5hUv3bb6EzNcGlexKBNf58VZIBaCF23hrNP4hEMdWUThFdbL>

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, fonte infinita de sabedoria, força e misericórdia. Foi Ele quem me sustentou nos momentos de cansaço, dúvida e insegurança, renovando minhas forças quando eu já não as encontrava. Cada etapa deste percurso foi guiada por Sua presença, e cada conquista carrega a marca da Sua fidelidade. A Ti, Senhor, toda honra e toda glória, pois sem a Sua graça nada disso teria sido possível.

Ao meu amado pai (in memoriam), mesmo que sua presença física já não esteja entre nós, o seu amor, os seus ensinamentos e o seu exemplo continuam vivos em cada passo da minha caminhada. Foi em seu incentivo, em sua dedicação e no apoio incondicional que encontrei forças para acreditar nos meus sonhos e perseverar diante dos desafios. A saudade sempre será eterna assim como meu amor e gratidão, essa conquista também é sua.

Ao meu marido, Cassio, e meu filho Miguel, meus companheiros de vida e de sonhos, agradeço por caminharem ao meu lado com amor, paciência e compreensão. Obrigada por acreditarem em mim, por me apoiarem nos momentos mais difíceis, por compreender minhas ausências e por transformar os dias de sobrecarga em dias mais leves. Esta tese também é fruto do amor que nos une e da família que me sustenta.

Ao meu orientador Professor Gaspar Chiappa, expresso minha profunda gratidão por ter se disposto a me orientar após tantos desafios ao longo do caminho. Sua acolhida foi um verdadeiro divisor de águas nesta trajetória. Fui recebida com respeito, escuta e generosidade, em um momento em que eu mais precisava de direcionamento e confiança. Sua atenção, disponibilidade e sensibilidade marcaram profundamente esta caminhada. Mais do que um orientador, foi um apoio seguro, presente e humano, tornando o percurso acadêmico mais leve e significativo.

Reconheço o apoio institucional do Programa de Pós-Graduação em Movimento Humano e Reabilitação e da Universidade Evangélica de Goiás, que forneceram infraestrutura e ambiente acadêmico propícios à realização da pesquisa.

RESUMO

Introdução: Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) foram inicialmente desenvolvidos para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 devido à sua capacidade de melhorar o controle glicêmico. Entretanto, evidências sugerem que seus efeitos podem ultrapassar o metabolismo glicídico e alcançam diferentes sistemas fisiológicos. Diante disso, a compreensão integrada dos efeitos multissistêmicos dessa classe terapêutica tornou-se uma área de crescente interesse científico. **Objetivo:** avaliar de forma integrada os efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1 em diferentes sistemas fisiológicos por meio de revisões sistemáticas e meta-análises. **Material e Métodos:** O primeiro estudo avaliou os efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1 sobre a composição corporal. Os resultados demonstraram reduções consistentes da adiposidade e da gordura corporal total, confirmando o papel dessas terapias como importantes estratégias para o manejo da obesidade e de suas consequências metabólicas. O segundo estudo investigou os efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1 em indivíduos com apneia obstrutiva do sono. Os resultados indicaram benefícios clínicos relevantes, incluindo redução do índice de apneia-hipopneia e melhora da sonolência diurna, sugerindo que essa terapia pode representar uma estratégia complementar no manejo da doença, particularmente em indivíduos com obesidade. O terceiro estudo avaliou os efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1 sobre desfechos neurocognitivos em indivíduos com doença de Alzheimer. Embora os mecanismos biológicos propostos sugiram potencial neuroprotetor, as evidências clínicas disponíveis não demonstraram benefícios cognitivos consistentes, indicando a necessidade de ensaios clínicos de maior duração e melhor padronização metodológica. **Resultados:** A análise integrada dos três estudos permitiu identificar um gradiente de consistência da evidência entre os diferentes sistemas fisiológicos avaliados. Os efeitos sobre composição corporal apresentaram as evidências mais robustas, seguidos pelos benefícios observados na apneia obstrutiva do sono, enquanto os efeitos neurocognitivos permaneceram apoiados principalmente por plausibilidade biológica e evidências clínicas limitadas. **Conclusão:** Os agonistas do receptor de GLP-1 exercem efeitos multissistêmicos que transcendem o controle glicêmico tradicional. Entretanto, a magnitude e a consistência desses efeitos variam entre os diferentes sistemas fisiológicos, sendo mais evidentes para desfechos relacionados à composição corporal e menos consistentes para desfechos do sono e neurocognitivos. Esses achados ampliam a compreensão do potencial terapêutico dos agonistas do receptor de GLP-1 e fornecem subsídios para futuras investigações sobre suas aplicações clínicas além do tratamento do diabetes e da obesidade.

Palavras-chave: Agonistas do Receptor de GLP-1; Obesidade; Composição Corporal; Apneia Obstrutiva do Sono; Doença de Alzheimer; Revisão Sistemática; Meta-análise.

ABSTRACT

Introduction: Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists were initially developed to treat type 2 diabetes mellitus due to their ability to improve glycemic control. However, evidence suggests that their effects extend beyond glucose metabolism to impact various physiological systems. Consequently, gaining an integrated understanding of the multisystemic effects of this therapeutic class has become an area of growing scientific interest. **Objective:** To evaluate, in an integrated manner, the effects of GLP-1 receptor agonists on different physiological systems through systematic reviews and meta-analyses. **Materials and Methods:** The first study evaluated the effects of GLP-1 receptor agonists on body composition. Results showed consistent reductions in adiposity and total body fat, confirming the role of these therapies as important strategies for managing obesity and its metabolic consequences. The second study investigated the effects of GLP-1 receptor agonists in individuals with obstructive sleep apnea. Results indicated clinically relevant benefits, including a reduction in the apnea-hypopnea index and improved daytime sleepiness, suggesting that this therapy could serve as a complementary strategy for managing the condition, particularly in individuals with obesity. The third study assessed the effects of GLP-1 receptor agonists on neurocognitive outcomes in individuals with Alzheimer's disease. Although proposed biological mechanisms suggest neuroprotective potential, available clinical evidence did not demonstrate consistent cognitive benefits, highlighting the need for longer-duration clinical trials with better methodological standardization. **Results:** Integrated analysis of the three studies revealed a gradient of evidence consistency across the physiological systems evaluated. Effects on body composition showed the most robust evidence, followed by benefits observed in obstructive sleep apnea, whereas neurocognitive effects remained supported primarily by biological plausibility and limited clinical evidence. **Conclusion:** GLP-1 receptor agonists exert multisystemic effects that extend beyond traditional glycemic control. However, the magnitude and consistency of these effects vary across physiological systems, being most evident for outcomes related to body composition and less consistent for sleep and neurocognitive outcomes. These findings broaden the understanding of the therapeutic potential of GLP-1 receptor agonists and provide a basis for future research into their clinical applications beyond the treatment of diabetes and obesity.

Keywords: GLP-1 Receptor Agonists; Obesity; Body Composition; Obstructive Sleep Apnea; Alzheimer's Disease; Systematic Review; Meta-analysis.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

GLP-1	Peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
AOS	Apnéia obstrutiva do sono
DA	Doença de Alzheimer
CPAP	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i> / Pressão Positiva Contínua
IAH	Índice de apneia-hipopneia
DXA	<i>Dual –Energy X-ray Absorptrom</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
ROBINS-1	<i>Risk of Bias in Non-randomized Studies of interventions</i>
REML	<i>Restricted Maximum Likelihood</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
RM	Ressonância Magnética
TC	Tomografia Computadorizada
BIA	Análise de bioimpedância elétrica
(GLP-1 RAs)	Agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon
ESE	Escala de sonolência de <i>Epworth</i>
IMC	Índice de massa corporal
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
HbA1c	Hemoglobina glicada
IC	Intervalo de confiança
VAS	Via aérea superior
PRISMA-NMA	<i>Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extensión for network meta-analyses</i>
NAI	Nenhuma intervenção ativa
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
DPs	Desvios Padrão
Mmol/L	Milimoles por litro
RoBZ	<i>Cochrane Risk of Bias2</i>
DMs	Diferenças de médias
ICs	Intervalos de confiança
SUCRA	<i>Surface Under the Cumulative Ranking Curve</i>
CCL	Comprometimento cognitivo leve
ECRs	Ensaio clínico randomizado
DMP	Diferença média padronizada
DAS-Cog	Escala de avaliação da doença de Alzheimer-subescala cognitiva
MEEM	Mini exame do estado mental
FDG-PET	Tomografia por emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose
NINCDS-ADRDA	<i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke e pela Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i>
NIA-AA	<i>National Institute on Aging e Alzheimer's Association</i>
MoCA	Avaliação Cognitiva de Montreal
EP	Erros padrão

Sumário

1. Introdução	12
1.1. Contextualização.....	12
1.2. Problema Científico	13
1.3. Justificativa	13
1.4. Objetivo Geral.....	14
1.5. Objetivos Específicos	14
1.6. Hipótese	14
1.7. Estrutura da Tese	14
2. Revisão de Literatura	16
2.1. Obesidade e Disfunção Metabólica como Doenças Sistêmicas.....	16
2.2. Biologia do GLP-1 e seus Mecanismos de Ação.....	16
2.3. GLP-1 e Remodelamento da Composição Corporal.....	17
2.4. GLP-1 e Apneia Obstrutiva do Sono	18
2.5. GLP-1 e Neurodegeneração.....	19
2.6. Modelo Conceitual Integrador da Tese.....	19
3. Discussão	22
3.1. Os Agonistas do Receptor de GLP-1 como Terapias Multissistêmicas.....	22
3.2. Composição Corporal: o domínio de evidência mais robusta.....	22
3.3. Apneia Obstrutiva do Sono: da melhora metabólica aos seus benefícios.....	23
3.4. Neurodegeneração e Doença de Alzheimer: quando a plausibilidade biológica supera a evidência clínica.....	23
3.5. Por que os efeitos diferem entre os sistemas fisiológicos?	24
3.6. Implicações Clínicas e Perspectivas futuras	24
4. Conclusão	26
5. Considerações Finais	28
5.1. Contribuições Originais da Tese.....	28
6. Referências bibliográficas.....	30
Estudo 1 Remodelação da Composição Corporal durante a Terapia Baseada em GLP-1: Uma Revisão Sistemática e Meta-análise Utilizando uma Estrutura Fisiológica Hierárquica.....	32
RESUMO	32
1 Introdução	33
2 Métodos.....	34
3 Resultados	36
4 Análises comparativas primárias.....	41
5 Discussão	43
Referências.....	47
Estudo 2	51
Eficácia comparativa da pressão positiva contínua nas vias aéreas e dos agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon na apneia obstrutiva do sono: uma metanálise em rede de ensaios randomizados	51
RESUMO	51
1 Introdução	52
2 Materiais e Métodos.....	53
3 Resultados	58
4 Discussão	65
5 Conclusão.....	72
Referências.....	72

Estudo 3 Liraglutida e exenatida na doença de Alzheimer e no comprometimento cognitivo leve: uma revisão sistemática e meta-análise dos resultados cognitivos.....	76
RESUMO	76
1 Introdução	77
2 Materiais e Métodos.....	78
3 Resultados	82
4 Discussão	88
5 Conclusão.....	93
Referências.....	94
ANEXOS	97
ANEXO 1 Material Suplementar Estudo 1.....	97
ANEXO 2 Material Suplementar Estudo 2.....	113
ANEXO 3 Material Suplementar Estudo 3.....	143

1. Introdução

1.1. Contextualização

As doenças cardiometabólicas representam um dos maiores desafios de saúde pública do século XXI. O aumento global da prevalência da obesidade, do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e de outras condições associadas à disfunção metabólica tem sido acompanhado por importante incremento na morbidade, mortalidade e nos custos relacionados aos sistemas de saúde. Atualmente, estima-se que mais de um bilhão de indivíduos vivam com obesidade em todo o mundo, enquanto o número de pessoas com diabetes continua crescendo em ritmo acelerado, configurando uma epidemia global com profundas repercussões clínicas, econômicas e sociais ^(1,2).

Tradicionalmente, a obesidade e o diabetes foram considerados distúrbios restritos ao metabolismo energético e ao controle glicêmico. Entretanto, avanços recentes demonstraram que essas condições promovem alterações sistêmicas complexas envolvendo inflamação crônica de baixo grau, resistência à insulina, disfunção endotelial, alterações hormonais e comprometimento progressivo de múltiplos órgãos e sistemas. Como consequência, os efeitos da disfunção metabólica extrapolam o controle glicêmico e passam a influenciar processos relacionados à composição corporal, à função respiratória, à saúde cardiovascular e à função neurocognitiva ^(3,4).

Nesse contexto, os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) emergiram inicialmente como uma estratégia terapêutica para o tratamento do DM devido à sua capacidade de estimular a secreção de insulina dependente da glicose, reduzir a secreção de glucagon e melhorar o controle glicêmico. Contudo, evidências acumuladas ao longo da última década demonstraram que os benefícios dessas terapias vão muito além da redução da glicemia. Estudos clínicos e experimentais têm demonstrado efeitos favoráveis sobre o peso corporal, a composição corporal, o risco cardiovascular, a inflamação sistêmica e diversos desfechos clínicos relacionados à obesidade ⁽⁵⁻⁷⁾.

A ampla distribuição dos receptores de GLP-1 em diferentes tecidos sugere que os efeitos dessas terapias possam alcançar múltiplos sistemas fisiológicos. Essa característica tem impulsionado o interesse científico na investigação dos chamados efeitos extra-metabólicos ou multissistêmicos dos agonistas do receptor de GLP-1, particularmente em áreas como composição corporal, apneia obstrutiva do sono (AOS) e doenças neurodegenerativas. Entretanto, apesar do rápido crescimento da literatura, as

evidências permanecem dispersas entre diferentes especialidades médicas, dificultando uma compreensão integrada da magnitude e da consistência desses efeitos.

1.2. Problema Científico

Embora os agonistas do receptor de GLP-1 tenham demonstrado benefícios metabólicos robustos e bem estabelecidos, permanece incerto em que medida esses efeitos se traduzem de forma consistente em diferentes sistemas fisiológicos. A literatura disponível apresenta resultados promissores em domínios relacionados à composição corporal, à AOS e à doença de Alzheimer (DA), porém as evidências encontram-se fragmentadas, heterogêneas e frequentemente avaliadas de maneira isolada.

A ausência de uma análise integrada dificulta a compreensão do real alcance dos efeitos multissistêmicos dos agonistas do receptor de GLP-1 e limita a identificação dos sistemas nos quais os benefícios clínicos são mais consistentes ou ainda permanecem incertos. Dessa forma, torna-se necessário sintetizar criticamente as evidências disponíveis para compreender como os efeitos dessas terapias se distribuem ao longo de diferentes sistemas fisiológicos e qual a robustez da evidência disponível em cada domínio clínico.

1.3. Justificativa

A crescente utilização dos agonistas do receptor de GLP-1 em indivíduos com obesidade e DM2 tem ampliado o interesse na compreensão de seus efeitos além do controle glicêmico tradicional. Considerando que a obesidade constitui um importante fator de risco para alterações da composição corporal, apneia obstrutiva do sono e comprometimento neurocognitivo, compreender os potenciais benefícios dessas terapias em diferentes sistemas fisiológicos possui relevância clínica e científica significativa.

Além disso, a avaliação integrada desses desfechos pode contribuir para uma compreensão mais abrangente do papel dos agonistas do receptor de GLP-1 como terapias multissistêmicas. A identificação de domínios nos quais os benefícios são consistentes, moderados ou ainda incertos pode auxiliar na tomada de decisão clínica, orientar futuras diretrizes terapêuticas e direcionar prioridades para novas pesquisas.

Nesse contexto, esta tese propõe uma síntese integrada das evidências disponíveis por meio de revisões sistemáticas e meta-análises, avaliando os efeitos dos

agonistas do receptor de GLP-1 em três domínios fisiológicos distintos: composição corporal, AOS e DA.

1.4. Objetivo Geral

Avaliar de forma integrada os efeitos multissistêmicos dos agonistas do receptor de GLP-1 por meio de revisões sistemáticas e meta-análises focadas em composição corporal, AOS e DA.

1.5. Objetivos Específicos

Objetivo Específico 1

Avaliar os efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1 sobre desfechos relacionados à composição corporal, incluindo adiposidade, gordura corporal e parâmetros musculares.

Objetivo Específico 2

Avaliar os efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1 sobre desfechos respiratórios e clínicos em indivíduos com AOS.

Objetivo Específico 3

Avaliar os efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1 sobre desfechos neurocognitivos em indivíduos com DA ou comprometimento cognitivo associado.

1.6. Hipótese

Os agonistas do receptor de GLP-1 exercem efeitos multissistêmicos que transcendem o controle glicêmico tradicional. Entretanto, a magnitude e a consistência desses efeitos variam entre diferentes sistemas fisiológicos, sendo mais robustas para desfechos relacionados à composição corporal, intermediárias para desfechos respiratórios associados à AOS e ainda limitadas para desfechos neurocognitivos relacionados à DA.

1.7. Estrutura da Tese

Esta tese está organizada em formato de coletânea de artigos científicos, estruturada de modo a investigar de forma integrada os efeitos multissistêmicos dos agonistas do receptor de GLP-1 para além do controle glicêmico tradicional.

Após a presente introdução geral, temos os elementos de apresentação da revisão de literatura que fundamenta a tese, abordando a fisiologia do sistema

incretínico, os mecanismos de ação dos agonistas do receptor de GLP-1 e as evidências relacionadas aos seus potenciais efeitos sobre a composição corporal, a AOS e a DA. Onde é apresentado o modelo conceitual integrador que sustenta a hipótese central da tese.

Seguindo os elementos temos a discussão integrativa da tese. Aqui, os achados dos três estudos são analisados de forma conjunta, buscando compreender a magnitude, a consistência e as possíveis inter-relações dos efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1 nos diferentes sistemas fisiológicos avaliados. Além disso, são discutidas as implicações clínicas dos resultados, as limitações das evidências atualmente disponíveis e as perspectivas para futuras investigações.

Por fim, é apresentada a conclusão e considerações finais da tese, sintetizando os principais achados e destacando as contribuições científicas desta investigação para a compreensão dos efeitos multissistêmicos dos agonistas do receptor de GLP-1.

Em seguida, temos a apresentação dos 3 estudos, o primeiro estudo, trata-se de uma revisão sistemática e meta-análise que avaliou os efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1 sobre desfechos relacionados à composição corporal. Este capítulo explora as evidências referentes à adiposidade, gordura corporal e outros parâmetros associados ao remodelamento corporal induzido por essas terapias. Material suplementar disponível em ANEXOS.

O segundo estudo, uma revisão sistemática com meta-análise em rede que investigou os efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1 na AOS. São analisados desfechos respiratórios, clínicos e metabólicos, permitindo compreender o potencial papel dessas terapias no manejo dessa condição altamente prevalente entre indivíduos com obesidade. Material suplementar disponível em ANEXOS.

O terceiro estudo, uma revisão sistemática e meta-análise que avaliou os efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1 sobre desfechos neurocognitivos em indivíduos com DA. Este capítulo explora criticamente as evidências disponíveis acerca do potencial neuroprotetor dessas terapias e suas implicações clínicas. Material suplementar disponível em ANEXOS.

2. Revisão de Literatura

2.1. Obesidade e Disfunção Metabólica como Doenças Sistêmicas

A obesidade é atualmente reconhecida como uma doença crônica, progressiva e multifatorial, caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo e associada a importantes repercussões metabólicas, cardiovasculares e funcionais. Nas últimas décadas, sua prevalência aumentou substancialmente em todo o mundo, tornando-se um dos principais desafios para os sistemas de saúde pública. Estimativas recentes da Organização Mundial da Saúde indicam que mais de um bilhão de pessoas vivem com obesidade globalmente, contribuindo para o aumento da incidência de DM2, doenças cardiovasculares, neoplasias e mortalidade prematura ⁽¹⁾.

Embora tradicionalmente considerada um distúrbio relacionado ao balanço energético, a obesidade é atualmente compreendida como uma condição sistêmica complexa. O tecido adiposo exerce funções endócrinas e imunológicas importantes, produzindo adipocinas, citocinas pró-inflamatórias e mediadores metabólicos capazes de influenciar múltiplos órgãos e sistemas. O excesso de adiposidade visceral associa-se à inflamação crônica de baixo grau, resistência à insulina, disfunção endotelial e alterações metabólicas que afetam o sistema cardiovascular, respiratório, musculoesquelético e nervoso central ^(3,4).

A resistência à insulina constitui um dos mecanismos centrais da disfunção metabólica associada à obesidade. Esse processo promove alterações no metabolismo da glicose e dos lipídios, contribuindo para o desenvolvimento do DM2 e para a progressão de complicações sistêmicas. Além disso, evidências recentes sugerem que a resistência à insulina também pode desempenhar papel relevante em condições como AOS e doenças neurodegenerativas, reforçando a natureza multissistêmica da disfunção metabólica ⁽⁸⁾.

Nesse contexto, estratégias terapêuticas capazes de modificar não apenas o controle glicêmico, mas também os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à obesidade e à resistência a insulina têm despertado crescente interesse científico e clínico.

2.2. Biologia do GLP-1 e seus Mecanismos de Ação

O GLP-1 é um hormônio incretínico produzido principalmente pelas células L do intestino delgado em resposta à ingestão alimentar. Sua principal função fisiológica

consiste em potencializar a secreção de insulina de maneira dependente da glicose, reduzindo simultaneamente a secreção de glucagon e contribuindo para a homeostase glicêmica ⁽⁹⁾.

Os receptores de GLP-1 encontram-se amplamente distribuídos em diferentes tecidos, incluindo pâncreas, trato gastrointestinal, sistema cardiovascular, rins, tecido adiposo, músculo esquelético e sistema nervoso central. Essa ampla distribuição sugere que os efeitos do GLP-1 ultrapassam o metabolismo glicídico, influenciando diversos processos fisiológico ⁽¹⁰⁾.

Os agonistas do receptor de GLP-1 foram inicialmente desenvolvidos para o tratamento do DM2. Entre os principais representantes dessa classe destacam-se exenatida, liraglutida e semaglutida. Mais recentemente, a tirzepatida, um agonista duplo dos receptores de GIP e GLP-1, demonstrou benefícios expressivos na redução do peso corporal e no controle metabólico ⁽¹¹⁾.

Além dos efeitos glicêmicos clássicos, os agonistas do receptor de GLP-1 promovem redução do apetite, retardamento do esvaziamento gástrico, diminuição da ingestão calórica e perda ponderal significativa. Esses efeitos resultam em melhora da composição corporal e redução da adiposidade visceral, fatores que podem contribuir para benefícios observados em diferentes sistemas fisiológicos ^(6,7).

Nos últimos anos, estudos experimentais e clínicos passaram a investigar potenciais efeitos adicionais relacionados à modulação inflamatória, neuroproteção, função cardiovascular e desfechos respiratórios, ampliando significativamente o escopo terapêutico dessa classe farmacológica ⁽¹⁰⁾.

2.3. GLP-1 e Remodelamento da Composição Corporal

A perda de peso induzida pelos agonistas do receptor de GLP-1 representa um dos efeitos terapêuticos mais consistentes observados em ensaios clínicos contemporâneos. Entretanto, além da redução ponderal global, existe crescente interesse na compreensão das alterações específicas da composição corporal associadas a essas terapias.

A adiposidade excessiva, particularmente a gordura visceral, constitui um importante determinante de risco cardiometabólico. O acúmulo de tecido adiposo associa-se à resistência à insulina, inflamação sistêmica e comprometimento funcional de múltiplos órgãos. Nesse cenário, intervenções capazes de reduzir seletivamente a

gordura corporal podem produzir benefícios clínicos que extrapolam a simples redução do peso corporal ⁽⁴⁾.

Evidências provenientes de estudos clínicos sugerem que os agonistas do receptor de GLP-1 promovem reduções significativas da gordura corporal total e visceral. Em paralelo, observa-se interesse crescente em compreender seus efeitos sobre a preservação da massa muscular e a qualidade muscular, especialmente em populações mais idosas ou com obesidade grave ^(6,12).

Essas modificações da composição corporal podem representar um importante mecanismo biológico compartilhado entre diferentes desfechos clínicos associados à obesidade. A redução da adiposidade pode influenciar parâmetros respiratórios relacionados à AOS, enquanto a melhora do perfil metabólico pode exercer efeitos indiretos sobre processos neuroinflamatórios associados à neurodegeneração.

Dessa forma, o remodelamento da composição corporal emerge como um dos potenciais mecanismos integradores dos efeitos multissistêmicos dos agonistas do receptor de GLP-1.

2.4. GLP-1 e Apneia Obstrutiva do Sono

A AOS é uma condição caracterizada por episódios recorrentes de colapso parcial ou completo das vias aéreas superiores durante o sono, resultando em hipóxia intermitente, fragmentação do sono e ativação simpática crônica. Estima-se que a AOS afete centenas de milhões de indivíduos em todo o mundo, sendo particularmente prevalente entre pessoas com obesidade ⁽¹³⁾.

A obesidade constitui o principal fator de risco modificável para o desenvolvimento da AOS. O aumento da adiposidade cervical e visceral contribui para alterações anatômicas e funcionais das vias aéreas superiores (VAS), favorecendo sua obstrução durante o sono. Além disso, mecanismos metabólicos e inflamatórios associados à obesidade podem agravar a fisiopatologia da doença ⁽¹⁴⁾.

O tratamento padrão da AOS baseia-se principalmente na pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP). Embora altamente eficaz para o controle dos eventos IAH, a adesão ao tratamento permanece um desafio significativo. Nesse contexto, estratégias complementares voltadas à redução da obesidade têm recebido crescente atenção ⁽¹⁵⁾.

Os agonistas do receptor de GLP-1 surgem como candidatos promissores devido à sua capacidade de promover perda ponderal substancial e melhora do perfil

metabólico. Estudos recentes demonstraram reduções significativas do índice de apneia-hipopneia (IAH), da sonolência diurna e de outros desfechos relacionados à AOS, sugerindo que os benefícios observados podem transcender a simples perda de peso (16,17).

Apesar desses resultados promissores, ainda existe incerteza quanto à magnitude dos benefícios respiratórios e à posição dessas terapias dentro do manejo clínico da AOS.

2.5. GLP-1 e Neurodegeneração

A DA representa a principal causa de demência em todo o mundo e constitui um dos maiores desafios para o envelhecimento saudável da população. Embora sua fisiopatologia seja complexa e multifatorial, evidências crescentes sugerem a participação de mecanismos metabólicos, inflamatórios e vasculares em sua progressão (18).

A resistência à insulina cerebral tem sido proposta como um dos mecanismos potencialmente envolvidos na neurodegeneração. Alterações na sinalização insulínica podem contribuir para disfunção sináptica, estresse oxidativo, neuroinflamação e acúmulo de proteínas associadas à DA, incluindo beta-amiloide e proteína tau hiperfosforilada (8).

Os receptores de GLP-1 estão presentes em diversas regiões cerebrais relacionadas à cognição, memória e regulação energética. Estudos experimentais demonstraram que agonistas do receptor de GLP-1 podem atravessar a barreira hematoencefálica e exercer efeitos neuroprotetores por meio da redução da inflamação, melhora da função mitocondrial e modulação da plasticidade neuronal (19).

Esses achados estimularam o desenvolvimento de ensaios clínicos avaliando o potencial terapêutico dos agonistas do receptor de GLP-1 em indivíduos com DA. Embora os resultados iniciais tenham demonstrado segurança e plausibilidade biológica, as evidências clínicas ainda permanecem limitadas e insuficientes para confirmar benefícios cognitivos consistentes (20-22). Portanto, a investigação dos efeitos neurocognitivos dos agonistas do receptor de GLP-1 permanece como uma área emergente e de grande relevância científica.

2.6. Modelo Conceitual Integrador da Tese

A presente tese parte da premissa de que os agonistas do receptor de GLP-1 constituem uma classe terapêutica com potencial de atuação multissistêmica. Embora originalmente desenvolvidos para o tratamento do DM2, seus efeitos parecem ultrapassar o controle glicêmico tradicional e alcançar diferentes sistemas fisiológicos.

A hipótese central desta tese propõe que a melhora metabólica sistêmica promovida pelos agonistas do receptor de GLP-1 pode se manifestar em diferentes domínios clínicos. Entre esses domínios destacam-se os efeitos sobre a composição corporal, os desfechos respiratórios relacionados à apneia obstrutiva do sono e os desfechos neurocognitivos associados à DA.

A composição corporal representa o domínio com evidência mais consistente atualmente disponível, refletindo efeitos robustos sobre adiposidade e gordura corporal.

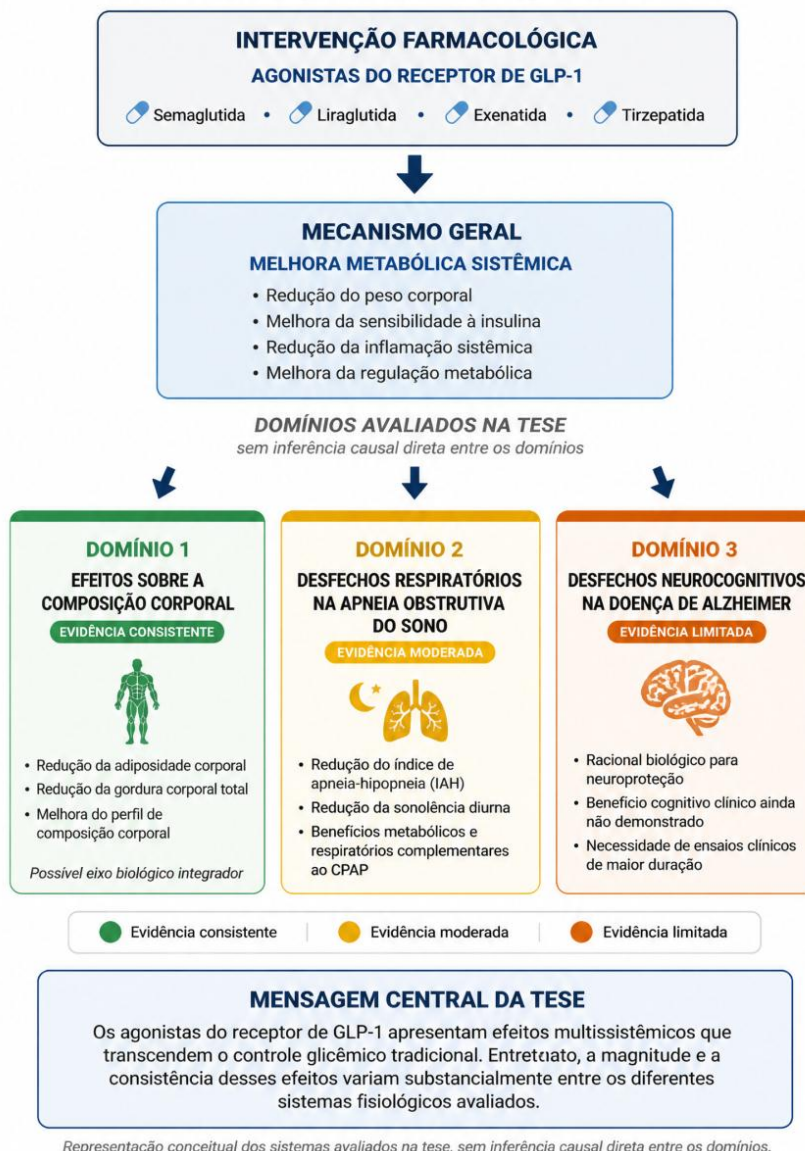
Em contraste, os benefícios observados na apneia obstrutiva do sono apresentam evidência intermediária, enquanto os potenciais efeitos neuroprotetores na DA permanecem apoiados principalmente por plausibilidade biológica e evidências clínicas ainda limitadas.

A Figura 1 apresenta o modelo conceitual integrador que fundamenta esta tese, sintetizando a hipótese de que os agonistas do receptor de GLP-1 exercem efeitos multissistêmicos cuja magnitude e consistência variam entre os diferentes sistemas fisiológicos avaliados.

Figura 1. Modelo conceitual integrador dos efeitos multissistêmicos dos agonistas do receptor de GLP-1

Além do Controle Glicêmico: Efeitos Multissistêmicos dos Agonistas do Receptor de GLP-1

Modelo conceitual integrador dos sistemas fisiológicos avaliados na tese



Fonte: Próprio Autor, 2026.

A figura sintetiza a hipótese central da tese, ilustrando a extensão dos efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1 para além do controle glicêmico tradicional. As cores representam a consistência da evidência disponível em cada domínio fisiológico avaliado. A representação é conceitual e não implica inferência causal direta entre remodelamento da composição corporal, apneia obstrutiva do sono e doença de Alzheimer.

3. Discussão

3.1. Os Agonistas do Receptor de GLP-1 como Terapias Multissistêmicas

Os agonistas do receptor de GLP-1 foram inicialmente desenvolvidos para o tratamento do DM2, com foco na melhora do controle glicêmico por meio da estimulação da secreção de insulina dependente da glicose e da redução da secreção de glucagon. Entretanto, a expansão do conhecimento sobre a biologia do GLP-1 revelou que seus receptores encontram-se amplamente distribuídos em diferentes tecidos e órgãos, sugerindo potenciais efeitos que extrapolam o metabolismo glicídico tradicional⁽¹⁰⁾.

Os resultados integrados desta tese reforçam essa perspectiva ao demonstrar que os agonistas do receptor de GLP-1 exercem efeitos em múltiplos sistemas fisiológicos. Embora a magnitude e a consistência desses efeitos variem entre os domínios avaliados, as evidências disponíveis indicam que essas terapias devem ser compreendidas como intervenções de alcance sistêmico, capazes de influenciar processos metabólicos, respiratórios e neurocognitivos.

Dessa forma, a presente tese amplia a compreensão do papel dos agonistas do receptor de GLP-1, posicionando-os não apenas como agentes anti-hiperglicêmicos, mas como potenciais moduladores de mecanismos fisiopatológicos envolvidos em diferentes condições associadas à obesidade e à disfunção metabólica.

3.2. Composição Corporal: o domínio de evidência mais robusta

Entre os sistemas fisiológicos avaliados, os efeitos sobre a composição corporal apresentaram o conjunto de evidências mais consistente. Os resultados demonstraram reduções significativas da adiposidade corporal e da gordura corporal total, corroborando achados previamente observados em grandes ensaios clínicos envolvendo semaglutida e tirzepatida^(7,11).

A relevância clínica desses achados vai além da redução ponderal. A adiposidade excessiva constitui um dos principais determinantes da resistência à insulina, inflamação sistêmica e disfunção metabólica. Dessa forma, a redução da gordura corporal pode representar um mecanismo central por meio do qual os agonistas do receptor de GLP-1 exercem efeitos benéficos em diferentes sistemas fisiológicos.

Embora ainda não seja possível estabelecer relações causais diretas entre os diferentes domínios avaliados nesta tese, a melhora da composição corporal emerge

como um possível mecanismo biológico compartilhado capaz de contribuir para benefícios observados em desfechos da AOS e potencialmente neurocognitivos.

3.3. Apneia Obstrutiva do Sono: da melhora metabólica aos seus benefícios

A AOS representa uma condição fortemente associada à obesidade e à disfunção metabólica. A deposição excessiva de gordura em regiões cervicais e viscerais contribui para alterações anatômicas e funcionais das vias aéreas superiores, favorecendo o colapso recorrente durante o sono ⁽¹⁴⁾.

Os resultados desta tese demonstraram que os agonistas do receptor de GLP-1 estão associados a melhorias clinicamente relevantes em desfechos relacionados à AOS, incluindo redução do IAH e melhora da sonolência diurna. Esses achados sugerem que os benefícios dessas terapias podem ultrapassar os efeitos metabólicos tradicionais e alcançar manifestações clínicas diretamente relacionadas à obesidade.

Entretanto, os efeitos observados foram menos consistentes do que aqueles identificados para composição corporal. Essa diferença pode refletir a natureza multifatorial da fisiopatologia da apneia obstrutiva do sono, que envolve não apenas adiposidade, mas também fatores anatômicos, neuromusculares e ventilatórios. Assim, os agonistas do receptor de GLP-1 devem ser compreendidos como potenciais terapias complementares, e não substitutas, das abordagens tradicionais para tratamento da AOS.

3.4. Neurodegeneração e Doença de Alzheimer: quando a plausibilidade biológica supera a evidência clínica

A hipótese de que os agonistas do receptor de GLP-1 possam exercer efeitos neuroprotetores despertou considerável interesse científico nos últimos anos. Estudos experimentais demonstraram que essas terapias podem modular processos relacionados à neuroinflamação, estresse oxidativo, função mitocondrial e plasticidade neuronal ⁽¹⁹⁾.

Os resultados desta tese indicam que, embora exista forte plausibilidade biológica para benefícios neuroprotetores, as evidências clínicas atualmente disponíveis permanecem insuficientes para demonstrar melhora cognitiva consistente em indivíduos com DA.

Essa discrepância entre mecanismos biológicos promissores e resultados clínicos ainda inconclusivos é relativamente comum no campo das doenças neurodegenerativas. Diversos fatores podem contribuir para esse cenário, incluindo a

longa evolução da doença, a complexidade dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos e a duração limitada dos estudos clínicos atualmente disponíveis.

Portanto, embora os agonistas do receptor de GLP-1 representem uma estratégia promissora para investigação futura, os dados atuais não permitem concluir que essas terapias promovam benefícios cognitivos clinicamente relevantes em indivíduos com DA.

3.5. Por que os efeitos diferem entre os sistemas fisiológicos?

Uma das principais contribuições desta tese consiste na demonstração de que os efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1 não se distribuem uniformemente entre os diferentes sistemas fisiológicos.

Os benefícios observados seguiram um gradiente de consistência. Os efeitos sobre composição corporal apresentaram as evidências mais robustas, seguidos pelos desfechos relacionados à apneia obstrutiva do sono. Por outro lado, os desfechos neurocognitivos associados à DA permaneceram apoiados predominantemente por plausibilidade biológica e evidências clínicas ainda limitadas.

Esse padrão pode ser explicado pela proximidade fisiopatológica entre os mecanismos primários dos agonistas do receptor de GLP-1 e os desfechos avaliados. Os efeitos sobre adiposidade representam uma consequência direta da ação farmacológica dessas terapias, enquanto os benefícios da AOS provavelmente dependem de mecanismos intermediários relacionados à redução da obesidade. Já os efeitos neurocognitivos podem envolver vias biológicas mais complexas, indiretas e de longo prazo.

Essa interpretação reforça a importância de compreender os agonistas do receptor de GLP-1 como terapias sistêmicas cujos efeitos variam conforme o sistema fisiológico avaliado e a complexidade dos mecanismos envolvidos.

3.6. Implicações Clínicas e Perspectivas futuras

Os resultados desta tese possuem implicações relevantes para a prática clínica e para futuras pesquisas. Em primeiro lugar, reforçam o papel dos agonistas do receptor de GLP-1 como ferramentas terapêuticas capazes de produzir benefícios que extrapolam o controle glicêmico tradicional.

Em segundo lugar, os achados sugerem que os efeitos dessas terapias podem contribuir para o manejo de condições frequentemente associadas à obesidade, incluindo alterações da composição corporal e AOS.

Por fim, os resultados relacionados à DA evidenciam a necessidade de ensaios clínicos randomizados de maior duração e com desfechos cognitivos padronizados, permitindo determinar de forma mais precisa o potencial neuroprotetor dessas intervenções.

O avanço desse campo de investigação poderá contribuir para uma compreensão mais abrangente dos efeitos multissistêmicos dos agonistas do receptor de GLP-1 e para a expansão de suas aplicações terapêuticas em diferentes contextos clínicos.

4. Conclusão

A presente tese investigou os efeitos multissistêmicos dos agonistas do receptor de GLP-1 por meio da integração de evidências provenientes de revisões sistemáticas e meta-análises em três domínios fisiológicos distintos: composição corporal, AOS e DA. Em conjunto, os resultados demonstram que os benefícios dessa classe terapêutica ultrapassam o controle glicêmico tradicional, embora a magnitude e a consistência desses efeitos variem substancialmente entre os diferentes sistemas avaliados.

Os achados indicam que os efeitos mais consistentes dos agonistas do receptor de GLP-1 ocorrem sobre a composição corporal. As evidências demonstraram reduções significativas da adiposidade corporal e da gordura corporal total, reforçando o papel dessas terapias como importantes ferramentas para o manejo da obesidade e de suas complicações metabólicas. Além de representar um benefício clínico direto, a melhora da composição corporal emerge como um possível mecanismo biológico compartilhado capaz de influenciar outros desfechos relacionados à obesidade.

Em relação à AOS, os resultados sugerem que os agonistas do receptor de GLP-1 podem contribuir para a melhora de desfechos da AOS clinicamente relevantes, incluindo redução do IAH e da sonolência diurna. Esses benefícios parecem estar relacionados principalmente à melhora do perfil metabólico e à redução da adiposidade, reforçando o potencial dessas terapias como estratégias complementares no manejo da doença. Contudo, as evidências atuais não sustentam sua utilização como substitutas das abordagens terapêuticas convencionais.

No domínio neurocognitivo, embora exista plausibilidade biológica para efeitos neuroprotetores dos agonistas do receptor de GLP-1, as evidências clínicas atualmente disponíveis permanecem insuficientes para demonstrar benefícios cognitivos consistentes em indivíduos com DA. Dessa forma, os resultados reforçam a necessidade de ensaios clínicos randomizados de maior duração e com desfechos padronizados para determinar com maior precisão o papel dessas terapias no contexto das doenças neurodegenerativas.

Um dos principais achados desta tese foi a identificação de um gradiente de consistência dos efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1 entre diferentes sistemas fisiológicos. Enquanto os benefícios sobre composição corporal apresentaram evidência robusta e consistente, os efeitos observados na AOS mostraram evidência intermediária, e os potenciais benefícios neurocognitivos permaneceram apoiados predominantemente

por plausibilidade biológica e evidências clínicas ainda limitadas. Esse padrão sugere que a proximidade fisiopatológica entre os mecanismos primários de ação dos agonistas do receptor de GLP-1 e os desfechos avaliados pode influenciar a magnitude dos benefícios observados.

Em síntese, os resultados desta tese sustentam a hipótese de que os agonistas do receptor de GLP-1 devem ser compreendidos como terapias multissistêmicas cujos efeitos transcendem o controle glicêmico tradicional. Entretanto, a extensão desses benefícios varia entre os diferentes sistemas fisiológicos, sendo mais evidente para desfechos diretamente relacionados à composição corporal e progressivamente menos consistente à medida que se avaliam desfechos da AOS e neurocognitivos. Esses achados contribuem para ampliar a compreensão do potencial terapêutico dos agonistas do receptor de GLP-1 e fornecem subsídios para futuras investigações sobre suas aplicações clínicas além do tratamento do diabetes e da obesidade.

5. Considerações Finais

5.1. Contribuições Originais da Tese

A presente tese oferece contribuições científicas relevantes para a compreensão dos efeitos multissistêmicos dos agonistas do receptor de GLP-1, ampliando o conhecimento sobre aplicações potenciais dessa classe terapêutica para além do controle glicêmico tradicional.

A primeira contribuição consiste na integração de evidências provenientes de diferentes domínios fisiológicos em uma única estrutura conceitual. Embora estudos prévios tenham investigado separadamente os efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1 sobre composição corporal, AOS ou DA, poucos trabalhos buscaram compreender de forma integrada como esses efeitos se distribuem entre diferentes sistemas fisiológicos.

A segunda contribuição refere-se à proposição de um modelo conceitual multissistêmico capaz de organizar e interpretar os efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1 para além de seus mecanismos clássicos relacionados ao metabolismo glicídico. Esse modelo sugere que a melhora metabólica sistêmica promovida por essas terapias pode se manifestar em diferentes sistemas fisiológicos, ainda que com magnitudes distintas de efeito e diferentes níveis de evidência científica.

A terceira contribuição consiste na identificação de um gradiente de consistência da evidência entre os domínios avaliados. Os resultados demonstraram que os efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1 apresentam maior robustez para desfechos relacionados à composição corporal, evidência intermediária para desfechos associados à AOS e evidência ainda limitada para desfechos neurocognitivos relacionados à DA. Essa observação fornece uma perspectiva integradora que não seria possível por meio da análise isolada de cada estudo.

A quarta contribuição está relacionada à hipótese de que as alterações da composição corporal podem representar um importante mecanismo biológico compartilhado entre diferentes manifestações clínicas associadas à obesidade e à disfunção metabólica. Embora a presente tese não tenha sido desenvolvida para estabelecer relações causais entre os sistemas avaliados, os resultados sugerem que a redução da adiposidade e a melhora da composição corporal podem constituir um eixo fisiopatológico relevante para a compreensão dos efeitos sistêmicos dos agonistas do receptor de GLP-1.

A quinta contribuição refere-se à identificação de lacunas prioritárias para futuras investigações. Os resultados obtidos indicam a necessidade de estudos adicionais que explorem os mecanismos responsáveis pelos benefícios respiratórios observados na AOS, bem como ensaios clínicos randomizados de maior duração voltados à avaliação dos potenciais efeitos neuroprotetores dos agonistas do receptor de GLP-1 em indivíduos com DA.

Finalmente, esta tese contribui para o avanço da compreensão dos agonistas do receptor de GLP-1 como terapias multissistêmicas. Ao demonstrar que os benefícios dessa classe farmacológica transcendem o controle glicêmico tradicional, os achados apresentados ampliam a perspectiva sobre seu potencial terapêutico e fornecem bases para futuras aplicações clínicas e investigações científicas em diferentes áreas da medicina.

6. Referências bibliográficas

1. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. Geneva: WHO; 2024 [updated 2024 Mar. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 11th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2025.
3. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. 2014;383(9922):1068-1083. doi:10.1016/S0140-6736(13)62154-6
4. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):288-298. doi:10.1038/s41574-019-0176-8
5. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021;46:101102. doi:10.1016/j.molmet.2020.101102
6. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(14):1414-1425. doi:10.1001/jama.2021.3224
7. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989-1002. doi:10.1056/NEJMoa2032183
8. Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(3):168-181. doi:10.1038/nrneurol.2017.185
9. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20 Suppl 1:5-21. doi:10.1111/dom.13129
10. Müller TD, Finan B, Bloom SR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab*. 2019;30:72-130. doi:10.1016/j.molmet.2019.09.010
11. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205-216. doi:10.1056/NEJMoa2206038
12. Heise T, DeVries JH, Urva S, et al. Tirzepatide Reduces Appetite, Energy Intake, and Fat Mass in People With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2023;46(5):998-1004. doi:10.2337/dc22-1710

13. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7(8):687-698. doi:10.1016/S2213-2600(19)30198-5.
14. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2014;383(9918):736-747. doi:10.1016/S0140-6736(13)60734-5
15. Patel SR, White DP, Malhotra A, Stanchina ML, Ayas NT. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003;163(5):565-571. doi:10.1001/archinte.163.5.565
16. Blackman A, Foster GD, Zammit G, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(8):1310-1319. doi:10.1038/ijo.2016.52
17. Surani S, et al. GLP-1 receptor agonists and obstructive sleep apnea: emerging evidence. *Sleep Med Rev*. 2024.
18. Livingston G, Huntley J, Liu KY, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet*. 2024;404(10452):572-628. doi:10.1016/S0140-6736(24)01296-0
19. Hölscher C. Novel dual GLP-1/GIP receptor agonists show neuroprotective effects in Alzheimer's and Parkinson's disease models. *Neuropharmacology*. 2018;136(Pt B):251-259. doi:10.1016/j.neuropharm.2018.01.040
20. Gejl M, Gjedde A, Egefjord L, et al. In Alzheimer's Disease, 6-Month Treatment with GLP-1 Analog Prevents Decline of Brain Glucose Metabolism: Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial. *Front Aging Neurosci*. 2016; 8:108. doi:10.3389/fnagi.2016.00108
21. Mullins RJ, Mustapic M, Chia CW, et al. A Pilot Study of Exenatide Actions in Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res*. 2019;16(8):741-752. doi:10.2174/1567205016666190913155950
22. Cas M, et al. Effects of semaglutide on Alzheimer-related outcomes: clinical trial findings. *Alzheimer's & Dementia*. 2024.

Estudo 1

Remodelação da Composição Corporal durante a Terapia Baseada em GLP-1: Uma Revisão Sistemática e Meta-análise Utilizando uma Estrutura Fisiológica Hierárquica

RESUMO

Introdução: As alterações na composição corporal durante a terapia baseada no peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) permanecem incompletamente caracterizadas, particularmente no que diz respeito aos efeitos sobre a adiposidade, a quantidade muscular e a qualidade muscular. Realizamos uma revisão sistemática e uma meta-análise, utilizando uma estrutura fisiológica predefinida. **Objetivo:** avaliar a remodelação da composição corporal durante a terapia baseada em GLP-1. **Material e Métodos:** Pesquisa nas bases de dados *PubMed*, *Embase* e *Cochrane CENTRAL*, desde o início até maio de 2026, por estudos que avaliassem agonistas do receptor de GLP-1 ou terapias duplas com incretinas e que relatassem desfechos longitudinais de composição corporal em adultos. Os desfechos foram classificados nos domínios de adiposidade, quantidade muscular, qualidade muscular e peso corporal. As análises primárias priorizaram evidências comparativas e incluíram um desfecho fisiologicamente coerente por estudo e domínio. Foram realizadas meta-análises de efeitos aleatórios utilizando a estimativa de máxima verossimilhança restrita com o ajuste de *Hartung-Knapp*. **Resultados:** Resultados: Dezenove estudos atenderam aos critérios de elegibilidade, incluindo investigações comparativas e exploratórias de braço único. Três estudos comparativos contribuíram para a metanálise principal de adiposidade, e dois, para a metanálise principal de quantidade de massa muscular. As análises comparativas sugeriram reduções mais acentuadas na adiposidade durante a terapia à base de GLP-1; no entanto, as estimativas combinadas apresentaram heterogeneidade substancial entre os estudos. As evidências sobre a quantidade de massa muscular permaneceram limitadas e heterogêneas, impossibilitando conclusões definitivas. Os desfechos de qualidade muscular não puderam ser sintetizados quantitativamente devido à heterogeneidade das metodologias e ao relato incompleto da variância, sendo, portanto, avaliados de forma narrativa. As análises exploratórias de braço único demonstraram consistentemente reduções na adiposidade e no peso corporal, ao passo que as alterações na quantidade de massa muscular variaram entre os estudos. **Conclusão:** Conclusões: As evidências atuais sugerem que as terapias baseadas em GLP-1 reduzem preferencialmente a adiposidade, ao passo que as evidências sobre a quantidade de massa muscular permanecem limitadas e altamente heterogêneas. Os dados disponíveis não corroboram a suposição de que reduções na massa magra representem, necessariamente, comprometimento da saúde muscular ou sarcopenia induzida pelo tratamento. São necessários estudos futuros que incorporem avaliações padronizadas de quantidade, qualidade e força muscular, bem como de desempenho físico, para melhor caracterizar o remodelamento musculoesquelético durante a terapia baseada em incretinas.

Palavras-chave: GLP-1; composição corporal; massa magra; meta-análise.

1 Introdução

Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) e as terapias com incretinas duplas transformaram o manejo da obesidade e do diabetes tipo 2, promovendo uma perda de peso substancial e sustentada, ao mesmo tempo em que melhoram o controle glicêmico e os fatores de risco cardiometabólicos. Grandes estudos randomizados demonstraram consistentemente reduções clinicamente significativas no peso corporal com a semaglutida e a tirzepatida, acompanhadas de melhorias nos desfechos cardiovasculares e metabólicos⁽¹⁻³⁾. À medida que o uso de terapias baseadas em incretinas se expande, tem havido um foco crescente na composição da perda de peso e em suas implicações para a saúde musculoesquelética.

A redução de peso é invariavelmente acompanhada por alterações no tecido magro; no entanto, o significado fisiológico dessas mudanças permanece controverso. As medidas convencionais de massa magra derivadas da absorciometria de raios-X de dupla energia ou *Dual-Energy X-ray Absorptiome* (DXA) não quantificam diretamente o tecido muscular esquelético e englobam componentes não contráteis, como água corporal, tecido conjuntivo e massa de órgãos⁽⁴⁾. Consequentemente, reduções na massa magra não podem ser automaticamente interpretadas como perda de músculo esquelético ou sarcopenia induzida pelo tratamento. Além disso, a própria obesidade está associada a uma qualidade muscular comprometida e ao acúmulo de gordura ectópica, sugerindo que melhorias na composição muscular podem ocorrer apesar da diminuição do tecido magro absoluto⁽⁵⁻⁷⁾. Estudos existentes utilizaram modalidades de imagem e definições de desfecho heterogêneas, frequentemente combinando medidas de adiposidade e musculares sem distinguir entre quantidade e qualidade muscular, o que dificulta a interpretação das alterações na composição corporal durante a terapia à base de incretinas.

Até o momento, nenhuma revisão sistemática avaliou de forma abrangente a remodelação da composição corporal durante a terapia baseada em GLP-1 utilizando uma estrutura fisiológica predefinida que distingue adiposidade, quantidade muscular e qualidade muscular, ao mesmo tempo em que prioriza evidências comparativas. Portanto, realizamos uma revisão sistemática e meta-análise para caracterizar as alterações nesses domínios durante o tratamento com agonistas do receptor de GLP-1 e terapias com incretinas duplas. Ao aplicar uma hierarquia analítica e restringir as análises primárias a um desfecho fisiologicamente coerente por estudo e domínio,

buscamos fornecer uma avaliação mais rigorosa da remodelação tecidual e de suas implicações para a saúde do músculo esquelético.

2 Métodos

2.1 Desenho e registro do estudo

Realizamos uma revisão sistemática e uma meta-análise em conformidade com a declaração *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) 2020 ⁽⁸⁾. Elaboramos o protocolo da revisão a priori e o registramos prospectivamente no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO; CRD420261411693). Estruturamos as análises para caracterizar a remodelação da composição corporal durante a terapia baseada em GLP-1, utilizando uma estrutura fisiológica predefinida.

2.2 Estratégia de busca e seleção de estudos

Realizamos uma busca sistemática nas bases de dados *PubMed*, *Embase* e *Cochrane CENTRAL*, abrangendo desde a criação de cada base até maio de 2026. As estratégias de busca completas para todas as bases de dados estão apresentadas na Tabela S2. Utilizamos combinações de vocabulário controlado e termos de texto livre relacionados a agonistas do GLP-1, terapias duplas de incretinas, semaglutida, tirzepatida, composição corporal, adiposidade, massa magra, músculo esquelético e sarcopenia.

Dois revisores selecionaram, de forma independente, títulos e resumos e, posteriormente, avaliaram os textos completos quanto à elegibilidade. Divergências foram resolvidas por consenso.

Incluímos ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais que incluíam adultos em uso de agonistas do receptor de GLP-1 ou terapias duplas de incretinas e que relatavam desfechos longitudinais de composição corporal. Excluímos estudos envolvendo populações pediátricas, resumos de conferências, revisões, relatos de caso, estudos em animais e estudos que não apresentavam dados quantitativos suficientes.

2.3 Estrutura de classificação de desfechos

Classificamos os desfechos de acordo com uma hierarquia fisiológica predefinida que compreendia adiposidade, quantidade muscular, qualidade muscular e peso corporal. Os desfechos de adiposidade incluíram massa gorda total, percentual de

gordura corporal, tecido adiposo visceral e medidas relacionadas. Os desfechos de quantidade muscular incluíram massa magra apendicular, massa magra total, massa livre de gordura e massa muscular esquelética. Os desfechos de qualidade muscular incluíram avaliações por imagem da infiltração de gordura intramuscular e da composição muscular. Os desfechos de peso corporal foram considerados separadamente, pois representam alterações em todo o corpo, e não em compartimentos teciduais específicos.

Para preservar a coerência fisiológica e a independência estatística, selecionamos um desfecho por estudo e domínio para as análises comparativas primárias. Quando havia múltiplas medidas disponíveis, priorizamos os desfechos de acordo com a hierarquia analítica predefinida descrita na Tabela S5.

2.4 Extração de dados

Dois pesquisadores extraíram, de forma independente, as características dos estudos, os dados demográficos dos participantes, os detalhes da intervenção, a duração do acompanhamento, a modalidade de imagem e os dados de desfecho. Registramos as médias, os desvios-padrão e os tamanhos amostrais sempre que disponíveis. Para estudos que apresentavam medianas ou outras estatísticas resumidas, aplicamos métodos de conversão estabelecidos quando apropriado ⁽⁹⁾.

2.5 Avaliação do risco de viés

Avaliamos ensaios clínicos randomizados utilizando a ferramenta *Cochrane Risk of Bias 2* ⁽¹⁰⁾ e os estudos observacionais utilizando a ferramenta *Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions* (ROBINS-I) ⁽¹¹⁾. As avaliações resumidas são apresentadas nas Figuras S1 e S2, e as avaliações detalhadas constam na Tabela S3.

2.6 Análise estatística

Priorizamos estudos comparativos para as análises principais e consideramos exploratórios os estudos de braço único. Realizamos metanálises de efeitos aleatórios utilizando a estimativa de *Restricted Maximum Likelihood* (REML) com ajuste de *Hartung-Knapp* para levar em conta a incerteza na variância entre estudos ^(12,13).

Como os desfechos de composição corporal foram medidos utilizando diferentes escalas e modalidades de imagem, calculamos diferenças de médias padronizadas combinadas (g de *Hedges*) com os respectivos intervalos de confiança de 95%. Quantificamos a heterogeneidade estatística utilizando a estatística Q de *Cochran*

e a estatística I^2 . Interpretamos os valores de I^2 qualitativamente, de acordo com os limiares convencionais.

Dada a quantidade limitada de estudos comparativos, restringimos as análises quantitativas principais aos domínios de adiposidade e quantidade muscular. As evidências referentes à qualidade muscular foram sintetizadas de forma narrativa, pois os estudos disponíveis utilizavam metodologias heterogêneas e apresentavam dados insuficientes para a combinação quantitativa.

Conduzimos metanálises exploratórias de braço único para os desfechos de adiposidade, quantidade muscular e peso corporal. Avaliamos a robustez das estimativas comparativas principais de adiposidade utilizando análises de sensibilidade do tipo *leave-one-out* e gráficos de *Baujat* (Figuras S7 e S8), com as estimativas de omissão individual resumidas na Tabela S6.

2.7 Certeza da evidência

Avaliamos a certeza da evidência para os desfechos comparativos primários utilizando a estrutura *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)⁽¹⁴⁾. As classificações de certeza estão resumidas na Tabela S4.

2.8 Software

Realizamos todas as análises estatísticas utilizando o R versão 4.5.0 (*R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria*). Conduzimos as metanálises utilizando os pacotes *meta* e *metafor*^(15,16).

3 Resultados

3.1 Seleção dos estudos

A busca na literatura identificou 3.427 registros, incluindo 1.242 do *PubMed/MEDLINE*, 1.986 do *Embase* e 199 do *Cochrane CENTRAL*. Após a remoção de 1.187 duplicatas, 2.240 registros passaram pela triagem de títulos e resumos. Excluímos 2.097 registros durante a triagem e buscou-se a obtenção de 143 relatos. Doze relatos não puderam ser obtidos, restando 131 relatos em texto completos avaliados quanto à elegibilidade. Desses, 112 relatos foram excluídos devido à população inadequada, intervenção inadequada, desfechos inadequados, desenho de estudo inadequado, dados utilizáveis indisponíveis ou publicação duplicada. Por fim, 19 estudos atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos na revisão sistemática. (Figura 1)^(6,7,17,34).

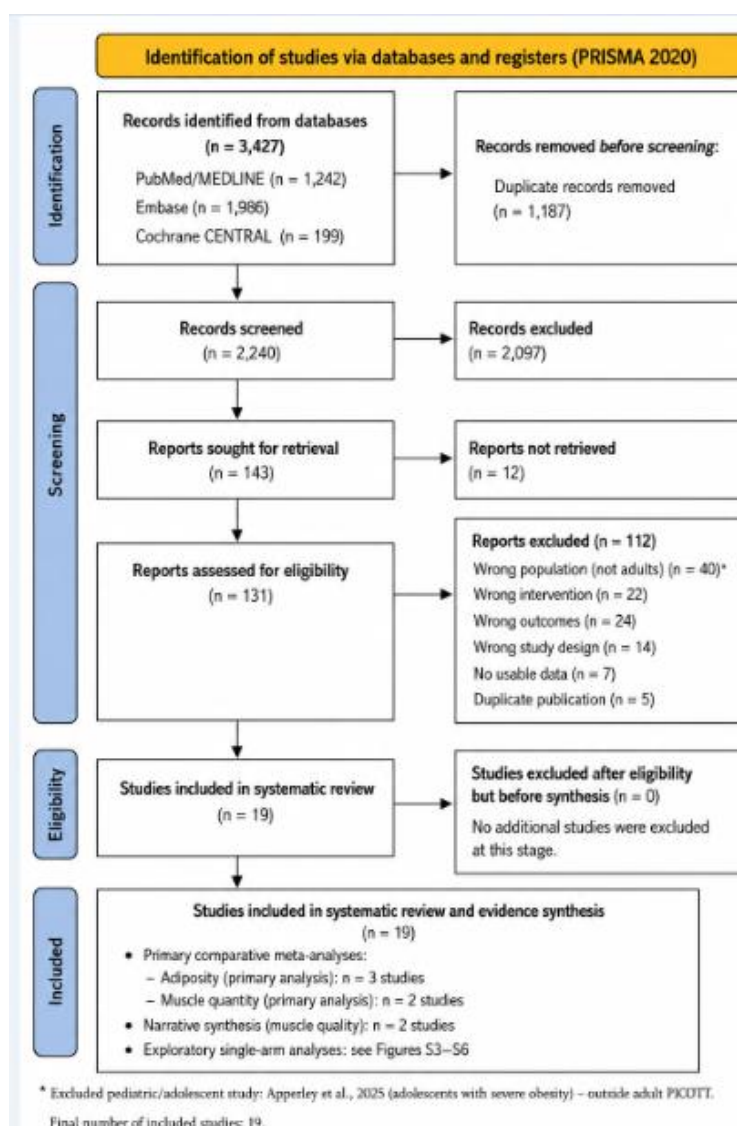


Figura 1. Fluxograma PRISMA 2020 do processo de seleção dos estudos

3.2 Características dos estudos

Os 19 estudos incluídos compreenderam ensaios clínicos randomizados e controlados, estudos observacionais comparativos e investigações exploratórias de braço único que avaliaram agonistas do receptor de GLP-1 ou terapias duplas com incretinas em adultos com obesidade e/ou diabetes tipo 2. A composição corporal foi avaliada predominantemente por meio de absorciometria de raios-X de DXA, embora também tenham sido utilizadas a ressonância magnética (RM), a tomografia computadorizada (TC) e a análise de bioimpedância elétrica (BIA).

A Tabela 1 resume as principais características dos estudos, enquanto as características detalhadas são apresentadas na Tabela Suplementar S1. A estrutura de

classificação de desfechos e a hierarquia analítica predefinidas são apresentadas na Tabela Suplementar S5.

Tabela 1. Características do estudo e hierarquia analítica

Study	Design	Population	N	Drug class	Intervention	Comparator	Follow-up	Assessment method	Outcome domain(s)	Extracted outcomes	Analytical role
Coskun et al., 2025	Phase 2 randomized DXA substudy	T2D	Up to 126 retatrutide; 29 placebo; 34 dulaglutide	GLP-1/GIP/glucagon triagonist	Retatrutide pooled doses	Placebo or dulaglutide	36 weeks	DXA	Adiposity	Total fat mass	Primary comparative
Look et al., 2025	SURMOUNT-1 randomized DXA substudy	Obesity or overweight without diabetes	160	GLP-1/GIP dual agonist	Tirzepatide pooled doses	Placebo	72 weeks	DXA	Weight; adiposity; muscle quantity	Body weight; fat mass; lean mass	Primary comparative
McCrimmon et al., 2020	Randomized DXA substudy	T2D receiving metformin	114	GLP-1RA	Semaglutide 1.0 mg	Canagliflozin 300 mg	52 weeks	DXA	Adiposity; muscle quantity	Total fat mass; total lean mass; visceral fat mass; total fat mass percentage; total lean mass percentage	Primary comparative
Pandey et al., 2024	Prespecified secondary analysis of randomized trial	Adults with overweight or obesity without diabetes	128	GLP-1RA	Liraglutide 3.0 mg plus lifestyle intervention	Placebo plus lifestyle intervention	Median 36 weeks	MRI	Muscle quality; muscle quantity	Thigh muscle fat; muscle volume z score	Narrative muscle-quality evidence
Feng et al., 2019	Randomized open-label active-comparator trial	T2D plus NAFLD	85	GLP-1RA	Liraglutide 1.8 mg	Metformin or gliclazide	24 weeks	DXA	Adiposity; muscle quantity	Total fat mass; total lean tissue; trunk fat; limb fat; android fat	Supportive comparative
Heise et al., 2023	Phase 1 placebo-controlled trial	T2D	76	GLP-1/GIP dual agonist	Tirzepatide 15 mg	Placebo	28 weeks	MRI-based body composition assessment	Adiposity	Fat mass	Supportive comparative
Sattar et al., 2025	Post hoc MRI substudy of randomized trial	T2D plus overweight or obesity	246	GLP-1/GIP dual agonist	Tirzepatide pooled doses	Insulin degludec	52 weeks	MRI	Muscle quality; muscle quantity	Intramuscular fat; muscle volume; muscle volume z score	Supportive comparative
Yang et al., 2025	Retrospective comparative cohort	T2D plus CKD	73	GLP-1RA plus SGLT2 inhibitor	SGLT2 inhibitor plus semaglutide	SGLT2 inhibitor alone	≥6 months	BIA	Adiposity; muscle quantity	FMI; muscle mass; SMI	Supportive observational comparative
Basolo et al., 2025	Prospective single-arm study	Adults with obesity	11	GLP-1RA	Liraglutide	None	6 months	DXA	Weight; adiposity; muscle quantity	Body weight; fat mass; lean tissue	Exploratory single-arm
Bhatti et al., 2025	Retrospective real-world cohort	Overweight or obesity	269	GLP-1RA; GLP-1/GIP dual agonist	Semaglutide or tirzepatide plus lifestyle program	None	6 and 12 months	BIA/InBody 370S	Weight; adiposity; muscle quantity	Weight; BMI; fat mass; skeletal muscle mass	Exploratory single-arm
Chun et al., 2025	Retrospective real-world cohort	Commercial weight-management setting	94	GLP-1RA	Compounded semaglutide/cyanocobalamin	None	3 months	BIA/InBody 570	Weight; adiposity; muscle quantity	Weight; fat mass; lean body mass; skeletal muscle mass	Exploratory single-arm
Gjersdal et al., 2025	Single-arm case series	Hypothalamic obesity after craniopharyngioma	4	GLP-1RA	Semaglutide	None	6 to 24 months	DXA	Weight; adiposity; muscle quantity	Weight; BMI; fat mass; lean mass	Exploratory single-arm
Ishikawa et al., 2024	Single-arm add-on cohort	T2D-associated NAFLD/NASH	15	GLP-1RA plus SGLT2 inhibitor	Oral semaglutide plus luseoglitazone	None	48 weeks	CT	Weight; adiposity	BMI; SATI; VATI	Exploratory single-arm
Nelson et al., 2024	Retrospective intrapatient CT cohort	Adults using semaglutide	241	GLP-1RA	Semaglutide	None	Variable	Automated CT	Weight; adiposity; muscle quantity;	VAT; SAT; skeletal muscle area; attenuation; IMAT	Exploratory single-arm

Study	Design	Population	N	Drug class	Intervention	Comparator	Follow-up	Assessment method	Outcome domain(s)	Extracted outcomes	Analytical role
									muscle quality		
Rodriguez Jimenez et al., 2024	Retrospective quasi-experimental study	T2D plus obesity	88	GLP-1RA	Subcutaneous or oral semaglutide	None	24 weeks	BIA	Weight; adiposity; muscle quantity	Fat mass; lean mass; skeletal muscle mass	Exploratory single-arm
Uchiyama et al., 2023	Retrospective longitudinal study	Japanese adults with T2D	25	GLP-1RA	Oral semaglutide	None	12 and 24 weeks	BIA	Weight; adiposity; muscle quantity	Whole-body fat; lean mass; SMI	Exploratory single-arm
Volpe et al., 2022	Prospective real-life study	T2D	40	GLP-1RA	Once-weekly subcutaneous semaglutide	None	26 weeks	SMF-BIA/ultrasound/handgrip	Weight; adiposity; muscle quantity; muscle quality	VAT; FMI; SMI; phase angle; handgrip strength	Exploratory single-arm
Volpe et al., 2023	Prospective real-life study	T2D	32	GLP-1RA	Oral semaglutide	None	26 weeks	SMF-BIA	Adiposity; muscle quantity; muscle quality	Fat mass; fat-free mass; SMI; phase angle	Exploratory single-arm
Xiang et al., 2023	Retrospective real-world cohort	Chinese adults with obesity without diabetes	43	GLP-1RA	Semaglutide plus lifestyle intervention	None	24 weeks	BIA/InBody S10	Weight; adiposity; muscle quantity	Body weight; fat mass; visceral fat area; skeletal muscle mass; SMI	Exploratory single-arm

Nota: A coluna "n" refere-se à amostra da análise de composição corporal, quando informada, e pode diferir do tamanho da amostra do estudo original. As análises comparativas primárias selecionaram um desfecho por estudo e domínio, de acordo com a hierarquia pré-especificada, para evitar a dupla contagem. Estudos comparativos de suporte foram mantidos para fornecer evidências contextuais, mas não foram incluídos nas metanálises comparativas primárias, exceto quando pré-especificado conforme a hierarquia analítica. A força de prensão manual do estudo de Volpe et al. (2022) foi extraída como um contexto funcional exploratório e não foi tratada como um domínio combinado separado.

Abreviações: BIA, análise de bioimpedância elétrica; DRC, doença renal crônica; TC, tomografia computadorizada; DXA, absorciometria de raios-X de dupla energia; FMI, índice de massa gorda; GLP-1, peptídeo semelhante ao glucagon-1; GLP-1RA, agonista do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1; GIP, polipeptídeo insulínico dependente de glicose; IMAT, tecido adiposo intermuscular; RM, ressonância magnética; NAFLD, doença hepática gordurosa não alcoólica; NASH, esteato-hepatite não alcoólica; SAT, tecido adiposo subcutâneo; SATI, índice de tecido adiposo subcutâneo; SGLT2, cotransportador sódio-glicose 2; SMF-BIA, análise de bioimpedância elétrica multifrequencial segmentar; SMI, índice de músculo esquelético; T2D, diabetes tipo 2; VAT, tecido adiposo visceral; VATI, índice de tecido adiposo visceral.

3.3 Risco de viés

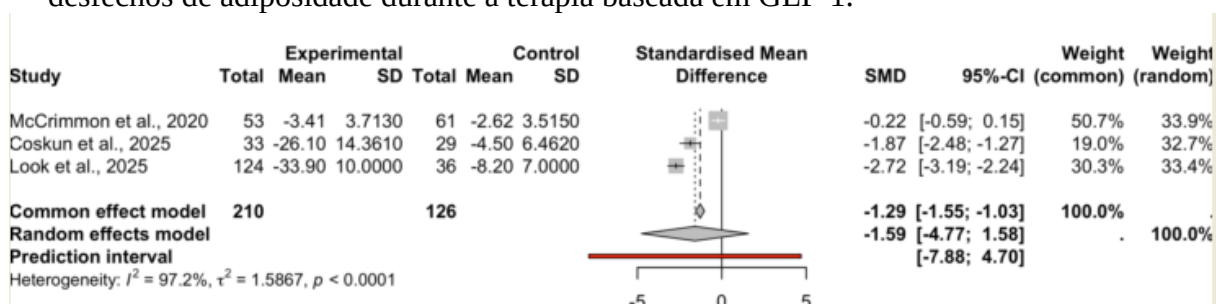
Entre os estudos randomizados, a maioria dos domínios foi classificada como de baixo risco ou apresentou algumas preocupações segundo a ferramenta *Cochrane Risk of Bias 2* (Figura S1). Estudos observacionais comparativos e de braço único demonstraram maior suscetibilidade a fatores de confusão e viés de seleção, resultando predominantemente em avaliações de risco geral grave pela ferramenta *ROBINS-I* (Figura S2). As avaliações detalhadas constam na Tabela S3.

4 Análises comparativas primárias

4.1 Adiposidade

Três estudos contribuíram para a análise comparativa primária da adiposidade (Figura 2). Os estudos individuais apontaram consistentemente para reduções maiores na adiposidade durante a terapia à base de GLP-1; no entanto, a estimativa combinada caracterizou-se por heterogeneidade substancial entre os estudos e intervalos de confiança amplos, o que limitou a precisão da estimativa do efeito global. As análises de sensibilidade do tipo *leave-one-out* demonstraram variabilidade nas estimativas combinadas após a omissão sequencial de estudos individuais, refletindo o número limitado de estudos comparativos disponíveis (Figura S7 e Tabela Suplementar S6). O gráfico de Baujat identificou o estudo de McCrimmon et al.⁽¹⁷⁾ como o principal contribuinte para a heterogeneidade e a influência dos estudos (Figura S8).

Figura 2. Gráfico de floresta “*forest plot*” da meta-análise comparativa principal dos desfechos de adiposidade durante a terapia baseada em GLP-1.



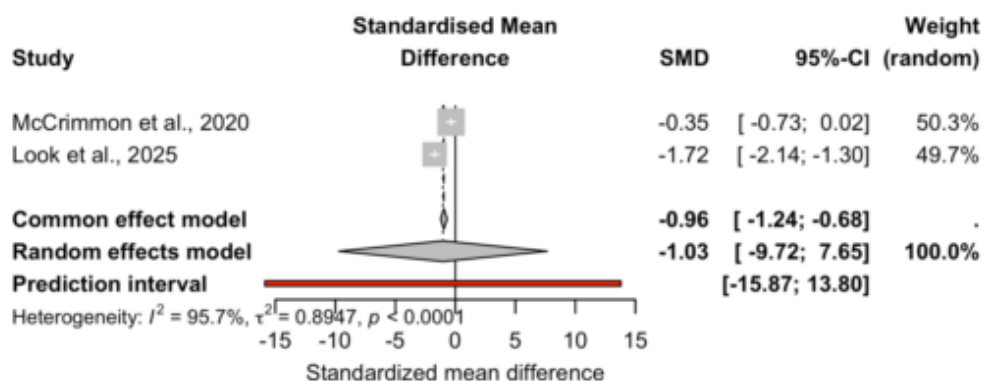
As estimativas de efeito são apresentadas como diferenças de médias padronizadas (g de Hedges) com intervalos de confiança de 95% e foram combinadas utilizando um modelo de efeitos aleatórios com estimativa de máxima verossimilhança restrita e ajuste de Hartung-Knapp.

4.2 Quantidade de massa muscular

Dois estudos contribuíram para a análise comparativa principal da quantidade de massa muscular (Figura 3). A estimativa combinada apresentou heterogeneidade substancial e intervalos de confiança muito amplos, impossibilitando conclusões

definitivas sobre os efeitos da terapia à base de GLP-1 na quantidade de massa muscular.

Figura 3. Gráfico de floresta (*forest plot*) da meta-análise comparativa principal dos desfechos de quantidade de massa muscular durante a terapia baseada em GLP-1.



As estimativas de efeito são apresentadas como diferenças de médias padronizadas (g de Hedges) com intervalos de confiança de 95% e foram combinadas utilizando um modelo de efeitos aleatórios com estimativa de máxima verossimilhança restrita e ajuste de Hartung-Knapp.

4.3 Evidências narrativas sobre a qualidade muscular

A síntese quantitativa dos desfechos de qualidade muscular não foi viável devido ao número limitado de estudos, à heterogeneidade nas modalidades de imagem e ao relato incompleto da variância. Pandey et al ⁽⁷⁾ relataram reduções na gordura intramuscular avaliada por RM. Heise et al ⁽⁶⁾ apresentaram evidências de imagem complementares, embora a indisponibilidade de estimativas de variância tenha impossibilitado a síntese quantitativa. Estudos de imagem exploratórios adicionais forneceram evidências sobre a composição muscular e a qualidade do tecido (Figura S6).

4.4 Análises exploratórias de braço único

Análises exploratórias de braço único demonstraram consistentemente reduções na adiposidade e no peso corporal (Figuras S3 e S5), ao passo que as alterações na quantidade de massa muscular variaram entre os estudos (Figura S4). Como essas análises não contavam com grupos de comparação, foram consideradas geradoras de hipóteses e não foram interpretadas como evidência de causalidade.

4.5 Certeza da evidência

Avaliamos a certeza da evidência para os desfechos comparativos primários utilizando a metodologia GRADE. A certeza da evidência foi classificada como baixa para o desfecho comparativo primário de adiposidade e muito baixa para o desfecho

comparativo primário de quantidade de massa muscular (Tabela Suplementar S4). A certeza para adiposidade foi rebaixada devido à inconsistência substancial entre os estudos e à imprecisão grave decorrente do número limitado de estudos comparativos e dos intervalos de confiança amplos. Para a quantidade de massa muscular, a certeza foi ainda mais rebaixada devido a preocupações quanto ao risco de viés, heterogeneidade substancial, imprecisão grave e ao número limitado de estudos comparativos disponíveis. O viés de publicação não pôde ser avaliado formalmente devido ao pequeno número de estudos incluídos em cada meta-análise.

5 Discussão

Terapias baseadas em GLP-1 pareceram induzir uma remodelação da composição corporal caracterizada por reduções preferenciais na adiposidade; por outro lado, as evidências sobre a quantidade de massa muscular permaneceram limitadas e heterogêneas, e as evidências relativas à qualidade muscular foram insuficientes para uma síntese quantitativa. Ao aplicar uma estrutura fisiológica predefinida e restringir as análises primárias a um desfecho fisiologicamente coerente por estudo e domínio, buscou-se fornecer uma avaliação mais consistente da remodelação tecidual durante a terapia baseada em incretinas. As evidências comparativas apontaram consistentemente para reduções na adiposidade; no entanto, o número limitado de estudos, a heterogeneidade substancial entre eles e a certeza muito baixa das evidências quanto à quantidade de massa muscular impedem conclusões definitivas sobre os efeitos dessas terapias na saúde do músculo esquelético.

Nossos achados são consistentes com evidências crescentes indicando que a perda de peso obtida com agonistas do receptor de GLP-1 e terapias com incretinas duplas reflete predominantemente reduções na massa gorda. No estudo STEP-1, a semaglutida promoveu reduções substanciais no peso corporal e na massa gorda total, com preservação relativa da proporção de massa magra, apesar das reduções no tecido magro absoluto ⁽¹⁾. De modo semelhante, a tirzepatida induziu uma perda de peso acentuada no estudo SURMOUNT-1 ⁽²⁾, e análises subsequentes da composição corporal sugeriram que grande parte da perda de peso observada refletia a depleção preferencial de tecido adiposo ⁽⁷⁾. Essas observações são compatíveis com o conceito de que as terapias baseadas em incretinas podem promover a redistribuição tecidual, em vez de uma depleção uniforme de todos os compartimentos corporais.

A interpretação das alterações na massa magra exige cautela especial. As medições de massa magra obtidas por DXA não quantificam especificamente o tecido muscular esquelético e englobam diversos componentes não contráteis, incluindo água corporal, tecido conjuntivo, massa de órgãos e fluido extracelular ⁽⁴⁾. Consequentemente, reduções na massa magra não podem ser equiparadas à perda de massa muscular esquelética ou à sarcopenia. A perda de peso, por si só, é acompanhada por adaptações fisiológicas que envolvem reduções na água corporal e nos tecidos de suporte, e alterações semelhantes ocorrem após intervenções no estilo de vida e cirurgia bariátrica ⁽³⁵⁾. Portanto, as diminuições na massa magra observadas durante a terapia à base de GLP-1 devem ser interpretadas no contexto mais amplo da remodelação corporal global, em vez de serem vistas como evidência de perda muscular prejudicial.

Distinguir a quantidade de músculo da qualidade muscular é particularmente importante ao interpretar as alterações na composição corporal durante a terapia à base de GLP-1. Evidências emergentes sugerem que a obesidade é caracterizada não apenas pelo excesso de adiposidade, mas também pelo acúmulo de gordura ectópica no músculo esquelético, resultando em comprometimento da composição muscular e redução da eficiência contrátil ⁽³⁶⁾. Nesse sentido, podem ocorrer melhorias na qualidade muscular mesmo quando há redução da massa magra absoluta. Heise et al. ⁽⁶⁾ relataram reduções na infiltração de gordura muscular durante o tratamento com tirzepatida, indicando alterações na composição tecidual apesar da redução concomitante da massa de tecido magro ⁽⁷⁾. Da mesma forma, Pandey et al. ⁽⁷⁾ demonstraram reduções no tecido adiposo intermuscular e melhorias nos parâmetros de composição muscular em pacientes com ICFEp (insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada) associada à obesidade tratados com semaglutida ⁽⁶⁾. Em conjunto, esses achados sugerem que as alterações na composição corporal induzidas por terapias à base de incretinas podem envolver melhorias qualitativas na arquitetura do músculo esquelético que não são captadas pelas medições convencionais de massa magra.

Os conceitos atuais sobre sarcopenia reforçam ainda mais esta interpretação. As definições contemporâneas enfatizam que a força muscular e o desempenho físico têm maior relevância clínica do que medidas isoladas de massa magra ^(4,5). Consequentemente, a baixa massa magra apendicular por si só é insuficiente para estabelecer a presença de sarcopenia. Nenhum dos estudos disponíveis incluídos em nossa revisão avaliou de forma abrangente a força muscular, o desempenho físico e a qualidade muscular simultaneamente. Portanto, as evidências atuais não apoiam a

suposição de que as reduções na massa magra associadas às terapias baseadas em GLP-1 representem sarcopenia induzida pelo tratamento. Em vez disso, os dados disponíveis destacam as limitações de confiar exclusivamente no tecido magro derivado do DXA como substituto da saúde do músculo esquelético.

Vários fatores provavelmente contribuíram para a heterogeneidade substancial observada entre os estudos. As investigações incluídas variaram consideravelmente quanto às populações de pacientes, ao status do diabetes, à adiposidade basal, à duração do tratamento e às técnicas de imagem. A DXA, a TC e a RM avaliam compartimentos teciduais distintos e não são intercambiáveis. Além disso, a semaglutida e a tirzepatida diferem quanto à farmacologia dos receptores e à magnitude da perda de peso, o que pode contribuir para diferenças nas respostas da composição corporal. Tal diversidade metodológica, combinada ao número limitado de estudos comparativos, provavelmente explica grande parte da variabilidade observada entre os estudos. Essa heterogeneidade também contribui para a baixa certeza da evidência observada nas principais análises comparativas.

Do ponto de vista biológico, nossos achados corroboram o conceito de que as terapias baseadas em incretinas induzem, primordialmente, o remodelamento do tecido adiposo, em vez de um catabolismo tecidual generalizado. O tecido adiposo é cada vez mais reconhecido como um órgão endócrino ativo que contribui para a inflamação sistêmica, a resistência à insulina e o acúmulo ectópico de lipídios. A redução dos depósitos de gordura visceral e ectópica pode melhorar a homeostase metabólica e, potencialmente, favorecer a composição do músculo esquelético por meio da diminuição da lipotoxicidade e da inflamação. Nesse sentido, as alterações observadas na composição corporal não devem ser interpretadas apenas como perda de peso, mas sim como um processo de redistribuição tecidual, no qual a redução da adiposidade pode contribuir para a melhoria dos perfis metabólico e funcional. Estudos futuros que incorporem técnicas de imagem e marcadores moleculares poderão esclarecer ainda mais os mecanismos subjacentes às interações entre tecido adiposo e músculo durante a terapia baseada em incretinas.

Essas observações também têm implicações clínicas importantes. Embora as evidências atuais não sustentem a ideia de que as terapias baseadas em GLP-1 necessariamente induzem sarcopenia, a preservação da saúde musculoesquelética deve permanecer um componente essencial do manejo da obesidade. As diretrizes atuais sobre obesidade e sarcopenia enfatizam a importância de combinar o tratamento

farmacológico com exercícios de resistência, ingestão adequada de proteínas e manutenção da função física^(5,37). Tais abordagens multimodais podem otimizar a perda de gordura e, ao mesmo tempo, preservar a massa muscular, a força e a capacidade funcional. Estudos futuros devem incorporar avaliações padronizadas de força muscular e desempenho físico para determinar se o remodelamento tecidual induzido por terapias baseadas em incretinas se traduz em melhorias clinicamente significativas na saúde musculoesquelética.

Este estudo apresenta diversos pontos fortes. Implementamos uma estrutura fisiológica que distinguiu adiposidade, quantidade muscular e qualidade muscular, minimizando assim a sobreposição conceitual entre os desfechos. Restringimos as análises primárias a um desfecho fisiologicamente coerente por estudo e domínio, reduzindo a duplicidade e preservando a independência estatística. Do ponto de vista metodológico, utilizamos a estimativa de máxima verossimilhança restrita com ajuste de *Hartung-Knapp*, complementada por análises de sensibilidade e pela avaliação GRADE. Além disso, a integração de estudos mecanísticos forneceu contexto adicional sobre o remodelamento tecido-específico, indo além das medidas convencionais de massa magra.

Esta revisão apresenta diversas limitações. Primeiramente, o número de estudos comparativos disponíveis para síntese quantitativa foi reduzido, particularmente no que diz respeito aos desfechos de quantidade muscular. Em segundo lugar, persistiram uma heterogeneidade clínica e metodológica substancial entre os estudos quanto às características dos participantes, modalidades de imagem, duração do tratamento e definições dos desfechos. Em terceiro lugar, a maioria dos estudos não foi especificamente delineada para avaliar o remodelamento do músculo esquelético, e avaliações padronizadas de força muscular, desempenho físico e qualidade muscular foram raramente relatados. Consequentemente, as evidências atuais permanecem insuficientes para determinar se as terapias baseadas em incretinas exercem efeitos benéficos, neutros ou desfavoráveis sobre a função do músculo esquelético.

Em suma, as evidências atuais sugerem que as terapias baseadas em GLP-1 reduzem preferencialmente a adiposidade, ao passo que as evidências sobre a quantidade de massa muscular permanecem limitadas e heterogêneas, e as evidências relativas à qualidade muscular continuam insuficientes. Reduções na massa magra não devem ser interpretadas como sinônimo de comprometimento da saúde muscular ou de sarcopenia induzida pelo tratamento. São necessários estudos comparativos futuros,

com poder estatístico adequado e que incorporem avaliações padronizadas de quantidade muscular, qualidade muscular, força muscular e desempenho físico, para esclarecer os efeitos musculoesqueléticos a longo prazo da terapia baseada em incretinas.

Referências

1. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med.* 2021;384:989-1002. doi:10.1056/NEJMoa2032183.
2. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med.* 2022;387:205-216. doi:10.1056/NEJMoa2206038.
3. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: The STEP 4 randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;325:1414-1425. doi:10.1001/jama.2021.3224.
4. Bhasin S, Travison TG, Manini TM, et al. Sarcopenia definition: the position statements of the Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68:1410-1418. doi:10.1111/jgs.16372.
5. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48:16-31. doi:10.1093/ageing/afy169.
6. Pandey A, Kitzman DW, Jia X, et al. Semaglutide and skeletal muscle composition in obesity-related HFpEF. *J Am Coll Cardiol.* 2024;83:2358-2370. doi:10.1016/j.jacc.2024.03.397.
7. Heise T, Søndergaard FL, DeVries JH, et al. Effects of tirzepatide versus semaglutide on body composition and muscle fat infiltration in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25:2498-2508. doi:10.1111/dom.15103.
8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71.
9. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Medical Research Methodology.* 2014;14:135. doi:10.1186/1471-2288-14-135.
10. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:l4898. doi:10.1136/bmj.l4898.
11. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:i4919. doi:10.1136/bmj.i4919.

12. Hartung J, Knapp G. On tests of the overall treatment effect in meta-analysis with normally distributed responses. *Statistics in Medicine*. 2001;20(12):1771-1782. doi:10.1002/sim.791.
13. IntHout J, Ioannidis JPA, Borm GF. The Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman method for random effects meta-analysis is straightforward and considerably outperforms the standard DerSimonian-Laird method. *BMC Medical Research Methodology*. 2014;14:25. doi:10.1186/1471-2288-14-25.
14. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD.
15. Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evidence-Based Mental Health*. 2019;22(4):153-160. doi:10.1136/ebmental-2019-300117.
16. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *Journal of Statistical Software*. 2010;36(3):1-48. doi:10.18637/jss.v036.i03.
17. Coskun T, Baggio LL, Yamada Y, et al. LY3437943, a triple agonist of GIP, GLP-1, and glucagon receptors, provides superior body weight loss in people with obesity or overweight. *Cell Metab*. 2025;37(1):102-117. doi:10.1016/j.cmet.2024.11.004
18. Look M, Dunn JP, Kushner RF, et al. Body composition changes during weight reduction with tirzepatide in the SURMOUNT-1 study of adults with obesity or overweight. *Diabetes Obes Metab*. 2025;27(5):2720-2729
19. McCrimmon RJ, Catarig AM, Frias JP, et al. Effects of once-weekly semaglutide vs once-daily canagliflozin on body composition in type 2 diabetes: a substudy of the SUSTAIN 8 randomised controlled clinical trial. *Diabetologia*. 2020;63(3):473-485. doi:10.1007/s00125-019-05065-8
20. Feng WH, Bi Y, Li P, et al. Effects of liraglutide, metformin and gliclazide on body composition in patients with both type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: A randomized trial. *J Diabetes Investig*. 2019;10(2):399-407. doi:10.1111/jdi.12888
21. Sattar N, Neeland IJ, Dahlqvist Leinhard O, 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 Endocrinol*. 2025;13(6):482-493. doi:10.1016/S2213-8587(25)00027-0
22. Yang Q, Qin C, Lang Y, et al. Effectiveness of Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors and Semaglutide on Body Composition in Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease: A Real-World Cohort Study with Bioelectrical Impedance Analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2025;18:2885-2897. Published 2025 Aug 15. doi:10.2147/DMSO.S531413

23. Basolo A, Paolucci G, Piaggi P, et al. Effects of 6-month treatment with the GLP-1 receptor agonist liraglutide on 24-hour energy metabolism and body composition in adults with obesity. *J Endocrinol Invest.* 2025;48(11):2735-2745. doi:10.1007/s40618-025-02717-y
24. Bhatti R, Sadiya A, Mussa BM, Khan R, Abusnana S. Real-world effects of incretin-based Obesity medications on body composition. *Obes Pillars.* 2025;16:100229. Published 2025 Nov 10. doi:10.1016/j.obpill.2025.100229
25. Chun E, Siojo A, Rivera D, et al. Weight loss and body composition after compounded semaglutide treatment in a real world setting. *Diabetes Obes Metab.* 2025;27(3):1536-1543. doi:10.1111/dom.16162
26. Gjersdal E, Klit FØ, Schmidt Ettrup K, et al. Semaglutide treatment in hypothalamic obesity: Two-Year outcomes on body composition, appetite, and quality of life. *Pituitary.* 2025;28(5):93. Published 2025 Aug 19. doi:10.1007/s11102-025-01564-7
27. Ishikawa T, Terai N, Sato R, et al. Clinical Efficacy and Body Composition Changes with Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor/Glucagon-like Peptide-1 Antagonist Combination Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus-associated Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Intern Med.* 2024;63(18):2491-2497. doi:10.2169/internalmedicine.3259-23
28. Nilsson MI, Xhuti D, de Maat NM, Hettinga BP, Tarnopolsky MA. Obesity and Metabolic Disease Impair the Anabolic Response to Protein Supplementation and Resistance Exercise: A Retrospective Analysis of a Randomized Clinical Trial with Implications for Aging, Sarcopenic Obesity, and Weight Management. *Nutrients.* 2024;16(24):4407. Published 2024 Dec 23. doi:10.3390/nu16244407
29. Rodríguez Jiménez B, Rodríguez de Vera Gómez P, Belmonte Lomas S, et al. Transforming body composition with semaglutide in adults with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1386542. Published 2024 Jun 4. doi:10.3389/fendo.2024.1386542
30. Uchiyama S, Sada Y, Mihara S, Sasaki Y, Sone M, Tanaka Y. Oral Semaglutide Induces Loss of Body Fat Mass Without Affecting Muscle Mass in Patients With Type 2 Diabetes. *J Clin Med Res.* 2023;15(7):377-383. doi:10.14740/jocmr4987
31. Volpe S, Lisco G, Fanelli M, et al. Oral semaglutide improves body composition and preserves lean mass in patients with type 2 diabetes: a 26-week prospective real-life study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1240263. Published 2023 Sep 13. doi:10.3389/fendo.2023.1240263
32. Volpe S, Lisco G, Fanelli M, et al. Once-Weekly Subcutaneous Semaglutide Improves Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes: A 52-Week Prospective Real-Life Study. *Nutrients.* 2022;14(21):4673. Published 2022 Nov 4. doi:10.3390/nu14214673

33. Nelson LW, Lee MH, Garrett JW, et al. Inpatient Changes in CT-Based Body Composition After Initiation of Semaglutide (Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist) Therapy. *AJR Am J Roentgenol.* 2024;223(6):e2431805. doi:10.2214/AJR.24.31805
34. Xiang J, Ding XY, Zhang W, et al. Clinical effectiveness of semaglutide on weight loss, body composition, and muscle strength in Chinese adults. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;27(20):9908-9915. doi:10.26355/eurev_202310_34169
35. Heymsfield SB, Thomas D, Nguyen AM, et al. Voluntary weight loss: systematic review of early phase body composition changes. *Obes Rev.* 2011;12(5):e348-e361. doi:10.1111/j.1467-789X.2010.00767.x
36. Marcus RL, Addison O, Kidde JP, Dibble LE, Lastayo PC. Skeletal muscle fat infiltration: impact of age, inactivity, and exercise. *J Nutr Health Aging.* 2010;14(5):362-366. doi:10.1007/s12603-010-0081-2
37. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S102-S138. doi:10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee

Estudo 2

Eficácia comparativa da pressão positiva contínua nas vias aéreas e dos agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon na apneia obstrutiva do sono: uma metanálise em rede de ensaios randomizados

Chiappa GR, Santos PCN, Cavalcante DVS, et al. Comparative effectiveness of continuous positive airway pressure and glucagon-like peptide-1 receptor agonists in obstructive sleep apnea: A network meta-analysis of randomised trials. *Diabetes Obes Metab.* 2026;28(5):3557-3567. doi:10.1111/dom.70572

RESUMO

Objetivo: Comparar os efeitos da pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), dos agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1 RAs), da combinação de ambos e da ausência de intervenção ativa sobre os desfechos respiratórios, de sonolência e metabólicos em adultos com apneia obstrutiva do sono (AOS). **Metodologia:** buscas nas bases de dados *PubMed*, *Embase* e *Cochrane CENTRAL* até agosto de 2025 por ensaios clínicos randomizados que avaliassem CPAP, exenatida, liraglutida, tirzepatida ou suas combinações. O desfecho primário foi o índice de apneia-hipopneia (IAH). Os desfechos secundários foram a Escala de Sonolência de *Epworth* (ESE), o índice de massa corporal (IMC), a pressão arterial sistólica e diastólica (PAS, PAD), a glicemia de jejum e a hemoglobina glicada (HbA1c). Metanálises em rede com efeitos aleatórios estimaram as diferenças médias (DM) com intervalos de confiança (IC) de 95%. Os tratamentos foram classificados utilizando o sistema SUCRA e a certeza da evidência foi avaliada com o sistema GRADE. Trinta e quatro ensaios clínicos, incluindo 3964 participantes, foram elegíveis. **Resultados:** A CPAP produziu a maior redução no IAH em comparação com a ausência de intervenção ativa (DM -22,17 eventos/h; IC 95% -38,01 a -6,33) e melhorou a ESE (DM -2,75; IC 95% -3,71 a -1,79). A liraglutida reduziu o IMC (DM -1,60 kg/m²; IC 95% -2,04 a -1,16) e a HbA1c (DM -0,19%; IC 95% -0,25 a -0,13), enquanto a CPAP não apresentou efeito metabólico significativo. A combinação de liraglutida e CPAP resultou na maior redução do IMC (DM -2,00 kg/m²; IC 95% -3,49 a -0,51). Nenhuma intervenção alterou significativamente a PAS, a PAD ou a glicemia de jejum. De acordo com a classificação GRADE, a certeza da evidência foi moderada para os efeitos do CPAP nos desfechos respiratórios e de sonolência, e para os agonistas do receptor de GLP-1 no IMC e na HbA1c, e baixa para a pressão arterial e a glicemia de jejum. O CPAP é a terapia mais eficaz para o controle respiratório, enquanto os agonistas do receptor de GLP-1 melhoram principalmente o peso e os índices glicêmicos, corroborando uma abordagem integrada das vias aéreas e do metabolismo para o manejo da apneia obstrutiva do sono.

Palavras-chave: desfechos cardiometabólicos; pressão positiva contínua nas vias aéreas; agonistas do receptor de GLP-1; metanálise em rede; apneia obstrutiva do sono.

1 Introdução

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é um distúrbio respiratório crônico comum, caracterizado pela obstrução recorrente das vias aéreas superiores (VAS) durante o sono, resultando em hipoxemia intermitente e sono fragmentado ⁽¹⁾. Esses distúrbios noturnos ativam vias simpáticas, promovem o estresse oxidativo e desencadeiam inflamação sistêmica, contribuindo para a disfunção metabólica e cardiovascular ^(2,3). A AOS afeta quase 1 bilhão de pessoas em todo o mundo e está fortemente associada à hipertensão, resistência à insulina, dislipidemia e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ⁽⁴⁻⁶⁾. A obesidade continua sendo o principal fator de risco modificável e amplifica a gravidade da doença por meio de mecanismos tanto mecânicos quanto inflamatórios ^(7,8).

A pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) é a terapia de referência para a AOS moderada a grave ⁽⁹⁾. Ao estabilizar a permeabilidade das VAS, a CPAP reduz os eventos respiratórios e melhora a sonolência diurna ⁽¹⁰⁾. No entanto, seus efeitos sobre a pressão arterial, o controle glicêmico e os resultados cardiovasculares em longo prazo são inconsistentes, e a adesão ao tratamento continua sendo um desafio persistente ⁽¹¹⁻¹³⁾. A estabilização das vias aéreas por si só pode, portanto, ser insuficiente para lidar com a carga cardiometabólica mais ampla da AOS ⁽¹⁴⁾.

Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1 RAs) são terapias consolidadas para a obesidade e a DM2, que promovem a perda de peso, melhoram a sensibilidade à insulina e reduzem a inflamação sistêmica ^(15,16). Esses efeitos metabólicos podem diminuir indiretamente a gravidade da AOS, ao reduzir a colapsabilidade das VAS. Evidências randomizadas recentes, incluindo o estudo *SURMOUNT-OSA*, demonstraram que a tirzepatida pode reduzir significativamente o índice de apneia-hipopneia (IAH) em adultos com AOS, tanto em usuários de CPAP quanto em não usuários. No entanto, ainda não se sabe ao certo até que ponto esses achados podem ser generalizados para diferentes agentes à base de GLP-1, comparados diretamente com a CPAP, ou interpretados em combinação com a terapia baseada em dispositivos. Isso inclui um estudo de prova de conceito comparando a CPAP com a perda de peso mediada pelo GLP-1 usando liraglutida, juntamente com observações mecânicas e clínicas iniciais ^(10,15). A combinação de agonistas do receptor do GLP-1 com a CPAP pode, portanto, oferecer benefícios complementares ao tratar simultaneamente a obstrução das vias aéreas e a disfunção metabólica ⁽⁸⁾. A seleção de exenatida, liraglutida e tirzepatida foi motivada pela disponibilidade de ensaios clínicos

randomizados relatando resultados respiratórios ou relacionados ao sono em adultos com AOS no momento da pesquisa bibliográfica; outros agentes à base de GLP-1 não foram incluídos porque não havia evidência randomizada comparável para resultados relacionados à AOS. A semaglutida e a dulaglutida não foram incluídas porque, no momento da pesquisa bibliográfica, os ensaios clínicos randomizados que avaliavam esses agentes não relatavam o IAH ou outros desfechos relacionados ao sono em adultos com AOS.

Para esclarecer essas relações, realizamos uma meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados comparando CPAP, agonistas do receptor de GLP-1, sua combinação e nenhuma intervenção ativa em adultos com AOS. O foco clínico primário foi o controle respiratório e o alívio dos sintomas, avaliados pelo IAH e pela Escala de Sonolência de *Epworth*, com os desfechos metabólicos avaliados como desfechos secundários e exploratórios. Esta síntese foi concebida para informar o papel das terapias baseadas no GLP-1 como intervenções adjuvantes em adultos com AOS e disfunção cardiometabólica relacionada à obesidade, em vez de como substitutos da CPAP.

2 Materiais e Métodos

Esta revisão sistemática e meta-análise em rede seguiu a extensão dos *Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for network meta-analyses* (PRISMA-NMA) ⁽¹⁷⁾ e as orientações do *Cochrane Handbook for Systematic reviews of Interventions*. A lista de verificação PRISMA completa é fornecida nos dados S1, informações complementares. Registramos prospectivamente o protocolo no PROSPERO (CRD420251107517).

2.1 Critérios de elegibilidade

Incluímos ensaios clínicos randomizados que recrutaram adultos (≥ 18 anos) com AOS. Para a análise respiratória primária, a AOS moderada a grave foi definida como um IAH ≥ 15 eventos por hora. Ensaios que recrutaram participantes com IHA basal ≤ 15 eventos por hora foram excluídos da metanálise em rede primária para desfechos respiratórios e foram avaliados apenas em análises de sensibilidade pré-especificadas. Ensaios que recrutaram principalmente participantes com apneia central do sono foram excluídos. Ensaios que incluíram fenótipos mistos de apneia do sono foram elegíveis apenas quando os eventos obstrutivos predominavam e o diagnóstico

primário era AOS. Os ensaios elegíveis deveriam diagnosticar a AOS usando polissonografia assistida ou poligrafia cardiorrespiratória validada, de acordo com as diretrizes clínicas atuais. As intervenções elegíveis compreendiam CPAP, exenatida, liraglutida ou tirzepatida, administradas isoladamente ou em combinação com CPAP. Os comparadores incluíram qualquer uma dessas intervenções ou nenhuma intervenção ativa (NAI; placebo, cuidados habituais ou orientação sobre estilo de vida). Exigimos que cada ensaio clínico relatasse pelo menos um desfecho predefinido após ≥ 12 semanas de intervenção. Excluímos estudos não randomizados, cruzados, em animais e piloto sem dados extraíveis. Os critérios de elegibilidade detalhados para todos os estudos incluídos são apresentados na Tabela S2.

2.2 Estratégia de busca e extração de dados

Realizamos uma busca sistemática no *PubMed*, *Embase* e no *Cochrane Central Register of Controlled Trials* desde o início até agosto de 2025, utilizando *Medical Subject Headings (MeSH)*, termos *Emtree* e palavras-chave de texto livre para “apneia obstrutiva do sono”, “pressão positiva contínua nas vias aéreas” e “agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1”, incluindo exenatida, liraglutida e tirzepatida. Analisamos manualmente as listas de referências dos estudos elegíveis e das revisões relevantes para identificar ensaios adicionais. As estratégias de busca completas constam nos dados S1.

Dois revisores (G.R.C. e P.S.) examinaram, de forma independente, os títulos e resumos, avaliaram os textos completos quanto à elegibilidade e extraíram os dados utilizando um formulário padronizado. As variáveis extraídas incluíram desenho do estudo, características da população, detalhes da intervenção, duração do acompanhamento e resultados. Quando as médias e os desvios padrão (DPs) não estavam disponíveis, convertemos erros-padrão ou intervalos de confiança em DPs utilizando fórmulas estabelecidas. Para ensaios que relataram medianas e intervalos interquartis, estimamos os DPs utilizando métodos validados. Os revisores resolveram divergências por consenso ou consulta a um terceiro revisor (N.P.).

2.3 Desfechos

Definimos o desfecho primário como o IAH, que representa o número de apneias e hipopneias por hora de sono, medido por polissonografia noturna ou por testes de sono domiciliares validados. Os desfechos secundários incluíram: (1) Escala de

Sonolência de *Epworth* (ESS), um questionário autoaplicável de oito itens (intervalo de 0 a 24), em que pontuações mais baixas indicam melhora; (2) índice de massa corporal (IMC), calculado como peso (kg) dividido pela altura ao quadrado (m^2); (3) pressão arterial sistólica e diastólica (PAS e PAD), expressas em milímetros de mercúrio (mmHg), medidas por esfigmomanômetro automático ou manual; (4) glicemia de jejum, expressa em milimoles por litro (mmol/L); e (5) hemoglobina glicada (HbA1c), expressa como porcentagem da hemoglobina total.

2.4 Avaliação do risco de viés

Dois revisores avaliaram, de forma independente, o risco de viés utilizando a ferramenta *Cochrane Risk of Bias 2* (RoB 2) ⁽¹⁸⁾, avaliando cinco domínios: randomização, desvios em relação às intervenções previstas, dados de resultados ausentes, medição dos resultados e relato seletivo. Classificamos cada ensaio como de baixo risco, com algumas preocupações ou de alto risco. As avaliações em nível de domínio e as globais estão resumidas na Tabela S3.

2.5 Certeza da evidência

Avaliamos a certeza da evidência utilizando a estrutura GRADE adaptada para metanálises em rede ⁽¹⁹⁾, considerando o risco de viés, indireção, inconsistência, imprecisão e o viés de publicação. Classificamos a certeza da evidência como alta, moderada, baixa ou muito baixa. Perfis GRADE detalhados para todas as comparações são apresentados nas Tabelas S4 e S5.

2.6 Avaliação da transitividade e da inconsistência

Avaliamos a plausibilidade da suposição de transitividade comparando a distribuição de modificadores de efeito pré-especificados entre os nós de tratamento, incluindo a gravidade do IAH basal, o IMC, a prevalência de DM2, comorbidade cardiovascular, modalidade do estudo do sono e duração do acompanhamento.

Avaliamos a inconsistência global utilizando um modelo de interação entre projeto e tratamento e exploramos a inconsistência local quando viável. Interpretamos as métricas de classificação como resumos de apoio, e não como evidência definitiva de superioridade, particularmente quando as estimativas se baseavam em evidência indireta ou em ampla incerteza. A modalidade do estudo do sono (polissonografia versus poligrafia cardiorrespiratória) foi considerada um potencial modificador de efeito e foi

examinada como parte da avaliação de transitividade, dado que o IAH era tanto um critério de elegibilidade quanto um desfecho primário.

2.7 Análise estatística

Realizamos metanálises em rede frequentistas de efeitos aleatórios para estimar DMs com intervalos de confiança (ICs) de 95% para desfechos contínuos. Quando os estudos relataram erros-padrão ou intervalos de confiança, estes foram convertidos em desvios-padrão utilizando fórmulas estabelecidas; quando foram relatadas medianas e intervalos interquartis, os desvios-padrão foram estimados utilizando métodos validados. A heterogeneidade entre estudos foi quantificada utilizando a estatística I^2 e a variância entre estudos (τ^2) estimada sob o modelo de efeitos aleatórios.

A inconsistência da rede foi avaliada, sempre que possível, utilizando abordagens de divisão de nós e de interação entre o desenho e o tratamento; no entanto, não foram realizados testes formais de inconsistência para redes esparsas sem circuitos fechados. A transitividade foi avaliada qualitativamente comparando-se a distribuição de potenciais modificadores de efeito pré-especificados entre as comparações de tratamento, incluindo a gravidade do IAH na linha de base, IMC, idade, presença de comorbidades cardiometabólicas (obesidade, DM2 ou síndrome metabólica), modalidade do estudo do sono e tipo de comparador (CPAP simulada, placebo ou cuidados habituais). Para avaliar melhor a plausibilidade da premissa de transitividade, as principais covariáveis de linha de base foram resumidas de forma descritiva segundo os nós de tratamento e são apresentadas na Tabela S1b.

Os tratamentos foram classificados utilizando a *Surface Under the Cumulative Ranking Curve* (SUCRA). Embora originalmente propostos dentro de uma estrutura bayesiana, os valores SUCRA também podem ser derivados de uma metanálise em rede frequentista, estimando-se as probabilidades de classificação com base nos efeitos relativos do tratamento; neste estudo, o SUCRA foi utilizado de forma descritiva para resumir a incerteza da classificação, em vez de como uma medida de superioridade.

Foram realizadas análises de sensibilidade excluindo os ensaios clínicos com alto risco de viés. Além disso, foram realizadas análises exploratórias de metarregressão com efeitos aleatórios para avaliar se a duração do acompanhamento (em meses) modificava os efeitos do tratamento sobre o IAH, tendo em vista os efeitos metabólicos tardios dos agonistas do receptor do GLP-1 em comparação com os efeitos fisiológicos agudos da CPAP. A duração do acompanhamento foi modelada como uma covariável contínua, e essas análises foram consideradas exploratórias devido ao número limitado

de ensaios dentro de nós individuais da rede. Todas as análises foram realizadas no R utilizando o pacote netmeta sob uma estrutura frequentista.

3 Resultados

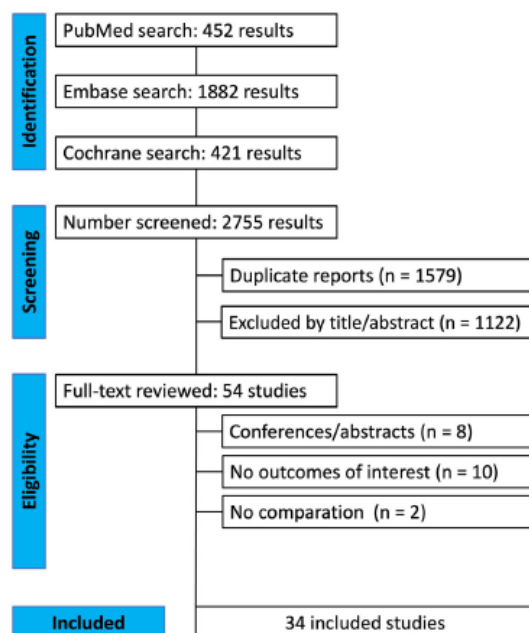
3.1 Seleção e características dos estudos

Um total de 34 ensaios clínicos randomizados foram incluídos na revisão sistemática. Destes, 28 ensaios, que recrutaram participantes com IAH basal ≥ 15 eventos por hora, contribuíram para a metanálise em rede primária dos desfechos respiratórios, resultando em 34 comparações diretas de tratamentos (Figura 1). Os ensaios que recrutaram participantes com AOS basal mais leve (IAH < 15 eventos por hora), foram excluídos da rede respiratória primária e avaliados apenas em análises de sensibilidade pré-especificadas. Entre os ensaios incluídos, as populações de estudo variaram substancialmente no que diz respeito à gravidade do IAH basal, IMC, comorbidades cardiometabólicas e duração do acompanhamento. As intervenções elegíveis compreenderam CPAP, agonistas do receptor do GLP-1 (exenatida, liraglutida ou tirzepatida), administrados isoladamente ou em combinação com CPAP, e foram comparadas com a ausência de intervenção ativa ou com comparadores ativos alternativos. As características basais detalhadas dos estudos incluídos estão resumidas na Tabela S1.

3.2 Risco de viés

O risco de viés variou entre os estudos (Tabela S2), 19 ensaios clínicos (57%) foram considerados de alto risco, 11 (32%) suscitaram algumas preocupações e 4 (11%) foram classificados como de baixo risco. As questões mais frequentes envolveram dados de desfechos ausentes e desvios das intervenções pretendidas, refletindo principalmente limitações na adesão ao tratamento. Os vieses de randomização e de relato seletivo foram pouco frequentes.

Figura 1. Fluxograma PRISMA de identificação, triagem e inclusão de estudos. A busca resultou em 2.755 registros. Após a remoção de duplicatas e a triagem de títulos, resumos e textos completos, 34 ensaios clínicos randomizados foram incluídos na metanálise em rede.



3.3 Geometria da rede

As estruturas de rede para cada desfecho são mostradas na Figura 2a–g. Para o IAH, a rede incluiu 18 ensaios (2.009 participantes), com CPAP versus NAI como a comparação direta mais comum. As redes para PAS, PAD, IMC, ESS, glicemia de jejum e HbA1c eram mais esparsas e baseavam-se em comparações diretas e indiretas.

3.4 Desfecho primário: IAH

A CPAP produziu a maior redução no IAH em comparação com o IAH não assistido (diferença média [DM] -22,17; intervalo de confiança [IC] de 95% -38,01 a -6,33) (Tabela S5 e Figura 3). A liraglutida e a tirzepatida produziram reduções menores e não significativas. A liraglutida combinada com a CPAP também reduziu o IAH (DM -4,81; IC 95% -28,69 a 19,06) em relação à NAI, embora com ICs amplos. As classificações SUCRA (Figura S1) identificaram a CPAP como a intervenção com a melhor classificação para a redução do IAH.

3.5 Análises de sensibilidade

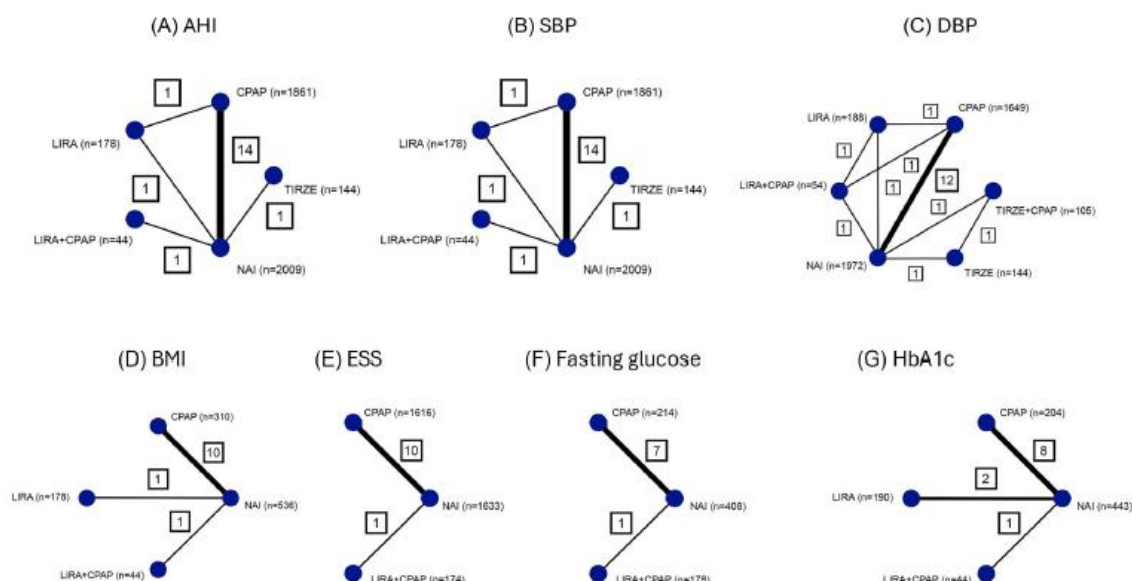
Para explorar se a duração do acompanhamento modificava os efeitos do tratamento respiratório, realizamos análises exploratórias de metarregressão de efeitos aleatórios utilizando a duração do acompanhamento (em meses) como covariável contínua. A duração do acompanhamento não se associou aos efeitos do tratamento

sobre o IAH para os agonistas do receptor de GLP-1 (inclinação +0,15 eventos/h por mês, IC 95% -0,50 a +0,80; $p = 0,645$). Resultados semelhantes foram observados quando todas as intervenções foram consideradas (inclinação +0,77 eventos/h por mês, IC 95% -0,16 a +1,71; $p = 0,106$). De modo geral, essas análises não forneceram evidências consistentes de que um acompanhamento mais curto tenha enviesado as estimativas dos efeitos respiratórios, embora permaneça a incerteza devido ao número limitado de ensaios e à escassez da rede.

Para avaliar a robustez da combinação de diferentes condições de controle, foram realizadas análises de sensibilidade separando os comparadores placebo e CPAP simulada. Para o IAH, os efeitos do tratamento foram direcionalmente consistentes com a análise de rede primária, com sobreposição substancial entre as estimativas de efeito para CPAP versus placebo e CPAP versus CPAP simulada. A decomposição específica do desenho da estatística Q indicou que a heterogeneidade estava predominantemente dentro dos desenhos, em vez de ser atribuível ao tipo de controle, apoiando a permutabilidade entre placebo, CPAP simulada e cuidados habituais para os desfechos respiratórios. A combinação desses comparadores, portanto, não afetou significativamente as estimativas do IAH. Para o IMC, análises de sensibilidade que separaram os comparadores placebo e CPAP simulado também produziram estimativas de efeito consistentes com a análise de rede primária (Figura S1 e Tabela S12).

Não foram observadas evidências de inconsistência relacionadas ao tipo de controle, com as estatísticas Q específicas do desenho permanecendo não significativas em todas as comparações ($p > 0,80$). Esses resultados indicam que agrupar o placebo, a CPAP simulada e os cuidados habituais em um único nó de intervenção não ativa não influenciou significativamente as estimativas do IMC.

Figura 2. Geometria da rede para cada desfecho. Os nós representam as intervenções e são proporcionais ao tamanho total da amostra; a espessura das linhas reflete o número de comparações diretas. Os painéis mostram as redes para (A) IAH, (B) PAS, (C) PAD, (D) IMC, (E) ESS, (F) glicose em jejum e (G) HbA1c.



3.6 Resultados Secundários

3.6.1 Pressão arterial sistólica

Nenhuma intervenção foi associada a uma alteração estatisticamente significativa na PAS em comparação com a ausência de intervenção ativa (tabela S6 e Figura S2). A CPAP não foi associada a uma alteração estatisticamente significativa na pressão arterial sistólica em comparação com a ausência de intervenção ativa (diferença média de 3,90 mmHg; IC 95% -2,77 a 10,58), uma vez que o intervalo de confiança atravessou o valor nulo. A liraglutida associada à CPAP também não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação à ausência de intervenção ativa (diferença média -4,40 mmHg; IC 95% -13,32 a 4,52). De modo geral, as estimativas da PAS foram caracterizadas por amplos intervalos de confiança, refletindo evidência direta limitada e heterogeneidade substancial entre os ensaios.

3.6.2 Pressão arterial diastólica

Os resultados relativos à PAD foram igualmente neutros nas comparações entre redes (Tabela S7 e Figura S3). A liraglutida associada à CPAP apresentou uma pequena redução em comparação com a ausência de intervenção ativa (diferença média -0,88 mmHg; IC 95% -1,64 a -0,13); no entanto, a magnitude desse efeito foi modesta e deve ser interpretada com cautela, tendo em vista as evidências diretas limitadas e a

heterogeneidade entre os estudos. Nenhuma outra intervenção demonstrou efeito estatisticamente significativo sobre a PAD.

3.6.3 Índice de massa corporal

A liraglutida reduziu significativamente o IMC em comparação com o NAI (DM -1,60 kg/m²; IC 95% -2,04 a -1,16). A liraglutida associada à CPAP produziu a maior redução geral (DM -2,00 kg/m²; IC 95% -3,49 a -0,51) (Tabela S8 e Figura S4). A CPAP isoladamente não teve efeito significativo.

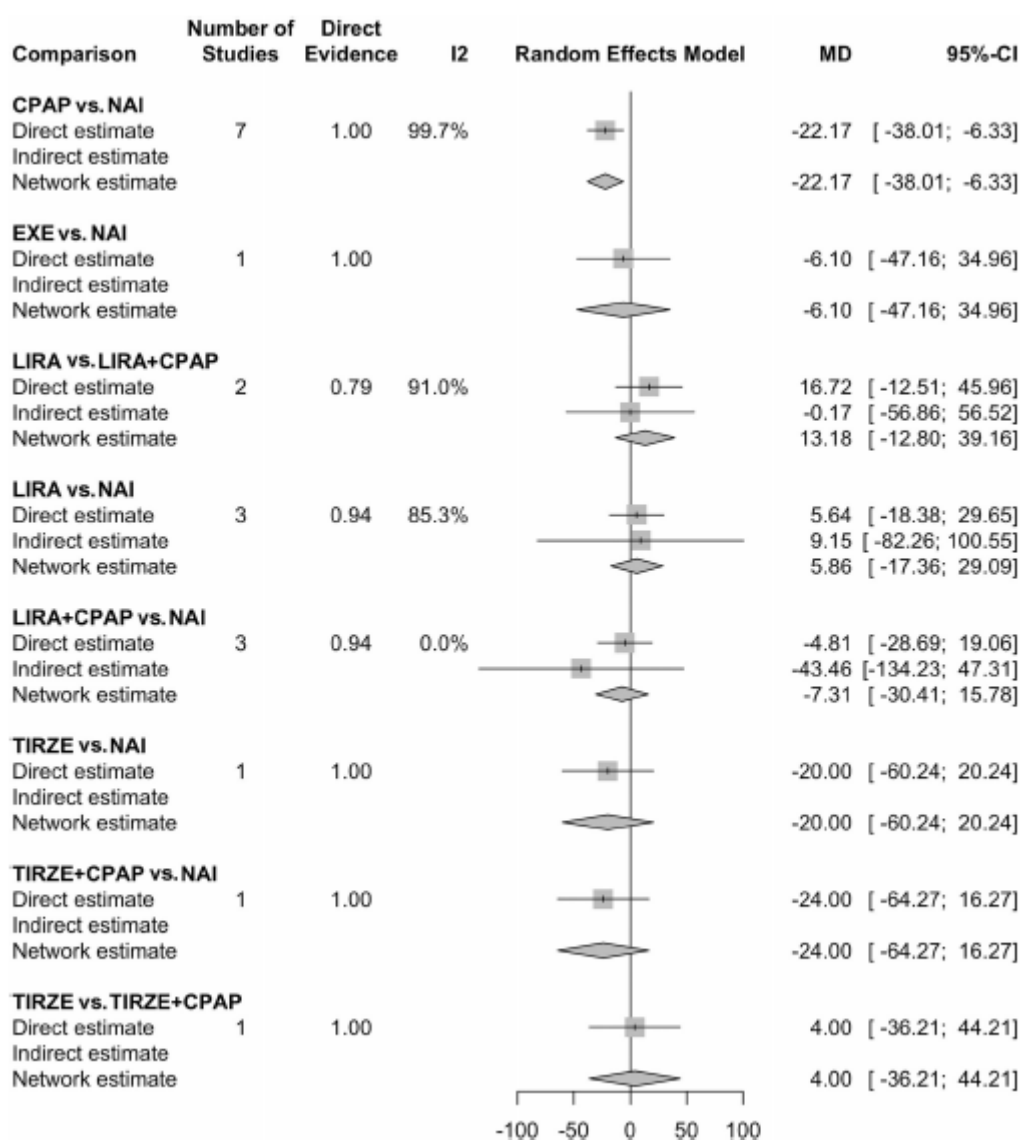
3.6.4 Escala de Sonolência de Epworth

A CPAP melhorou significativamente a ESE em comparação com o NAI (DM -2,75; IC 95% -3,71 a -1,79) (Tabela S9 e Figura 4). Os agonistas do receptor do GLP-1 não alteraram significativamente a ESE.

3.6.5 Glicemia em jejum

As análises da glicemia em jejum basearam-se em uma rede esparsa com comparações diretas limitadas (Figura 2). Nessas análises exploratórias, não foi observado nenhum efeito estatisticamente significativo para a CPAP ou a liraglutida em comparação com a ausência de intervenção ativa (Tabela S10 e Figura S5). As estimativas foram caracterizadas por amplos intervalos de confiança, refletindo precisão limitada e dependência de evidências indiretas.

Figura 3. Metanálise em rede dos efeitos do tratamento sobre o índice de apneia-hipopneia (IAH). São apresentadas as diferenças de médias (DMs) com intervalos de confiança (ICs) de 95%; DMs negativas indicam reduções no IAH. O CPAP produziu a maior redução em comparação com a ausência de intervenção ativa.

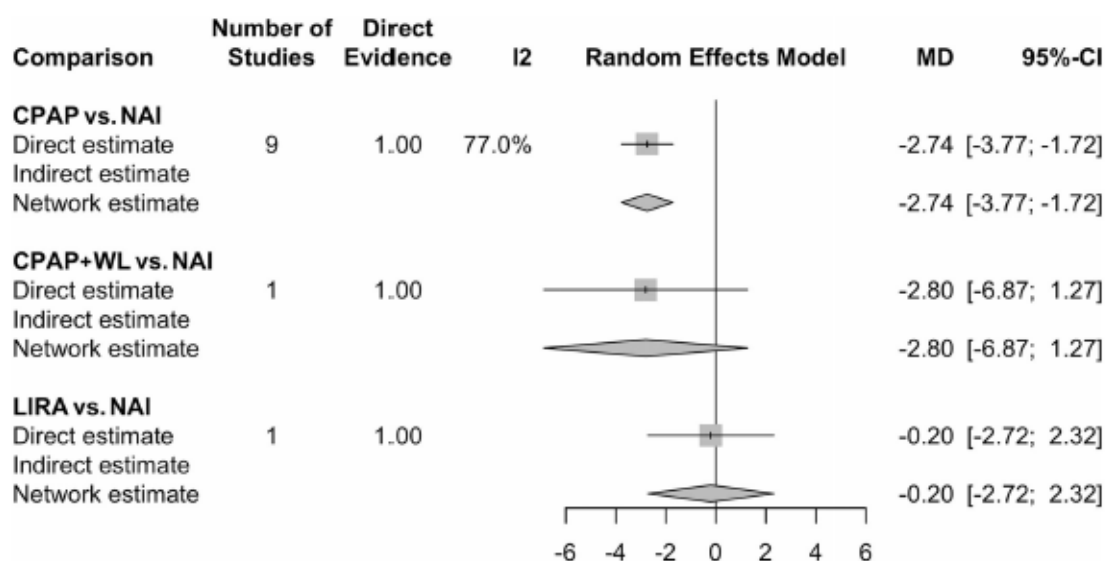


3.6.6 Hemoglobina glicada

A rede de HbA1c era igualmente esparsa e baseava-se predominantemente em comparações indiretas (Figura 2). Em análises exploratórias, a liraglutida foi associada a uma redução na HbA1c em comparação com a ausência de tratamento ativo intervenção (diferença média de -0,19%; IC 95% de -0,25 a -0,13), enquanto a CPAP não apresentou efeito significativo (diferença média -0,06%; IC 95% -0,23 a 0,11) (Tabela S11 e Figura S6). Dado o número limitado de comparações diretas, esses resultados devem ser interpretados com cautela.

Figura 4. Metanálise em rede dos efeitos do tratamento na Escala de Sonolência de Epworth (ESS). São apresentadas as diferenças de médias (DMs) com intervalos de confiança (ICs) de

95%; valores negativos indicam melhora. O CPAP melhorou significativamente a ESS em comparação com a ausência de intervenção ativa.



3.6.7. Consistência e heterogeneidade

Os testes de inconsistência global foram não significativos ($p > 0,10$) em todos os desfechos, apoiando a coerência da rede (Tabela S4). Para o HbA1c, as estimativas diretas e indiretas para a CPAP versus NAI foram concordantes. As comparações envolvendo liraglutida apresentaram heterogeneidade moderada ($I^2 = 93,5\%$), principalmente devido à variabilidade na duração do acompanhamento.

3.6.8. Certeza da evidência

De acordo com o quadro GRADE (Tabelas S3a, S3b e S4), a certeza da evidência para o desfecho primário foi classificada como moderada no que diz respeito à redução do IAH com CPAP, em comparação com a ausência de intervenção ativa. A certeza foi rebaixada principalmente devido ao risco de viés relacionado à falta de cegamento nos ensaios clínicos com CPAP para desfechos subjetivos. Para os agonistas do receptor do peptídeo GLP-1, a certeza da evidência foi baixa a moderada, uma vez que os desfechos respiratórios eram frequentemente secundários ou exploratórios, contribuindo para a indireção e imprecisão. A certeza da evidência também foi moderada para a liraglutida versus nenhuma intervenção ativa no IMC e na HbA1c, enquanto foi baixa para a pressão arterial sistólica e diastólica e a glicemia em jejum devido à imprecisão e à evidência indireta. Dado que as comparações entre CPAP e agonistas do receptor do GLP-1 basearam-se predominantemente em estimativas

indiretas dentro da rede, a certeza geral para esses contrastes foi considerada baixa. Julgamentos GRADE detalhados por domínio são apresentados na Tabela S3b.

4 Discussão

Nesta revisão sistemática e meta-análise em rede de 34 ensaios clínicos envolvendo 3.964 participantes, comparamos os efeitos da CPAP, dos agonistas do receptor do GLP-1, de suas combinações e da ausência de intervenção ativa em adultos com AOS, com as análises respiratórias primárias restritas a ensaios que incluíram participantes com doença de gravidade moderada a grave. A CPAP foi associada às maiores reduções no IAH e na sonolência diurna, enquanto os agonistas do receptor GLP-1 foram associados principalmente a melhorias no índice de massa corporal e na hemoglobina glicada. A terapia combinada com liraglutida mais CPAP aumentou a redução do IMC, mas não proporcionou melhoria adicional no IAH além da CPAP isolada. Nenhuma intervenção demonstrou um efeito consistente sobre a PAS ou PAD ou a glicemia em jejum. As métricas de classificação foram amplamente consistentes com esses padrões, mas foram interpretadas com cautela devido à heterogeneidade e às evidências indiretas.

Esta meta-análise em rede contribui para a literatura existente ao abordar uma questão distinta e clinicamente relevante que não havia sido examinada sistematicamente em sínteses anteriores. As meta-análises anteriores concentraram-se principalmente em intervenções com CPAP ou de perda de peso isoladamente, sem integrar terapias farmacológicas contemporâneas ou estratégias combinadas. Ao aplicar uma estrutura de rede, fomos capazes de avaliar conjuntamente a terapia baseada em dispositivos, os agonistas do receptor GLP-1 e sua combinação, contextualizando assim as abordagens farmacológicas emergentes ao lado do padrão de tratamento estabelecido. Além disso, este estudo amplia trabalhos anteriores ao incorporar explicitamente combinações de tratamentos, aplicar uma avaliação formal de certeza baseada no GRADE e enfatizando a interpretação cautelosa na presença de redes esparsas e evidências indiretas.

Uma importante consideração metodológica diz respeito à base de evidências que sustenta os nós dos agonistas do receptor do GLP-1. Para a maioria dos agonistas do receptor do GLP-1, os desfechos respiratórios foram obtidos a partir de ensaios clínicos randomizados isolados, o que limita a capacidade de distinguir os efeitos específicos do medicamento das características do próprio estudo. Assim, esta meta-

análise em rede não foi projetada para apoiar comparações diretas entre agonistas do receptor GLP-1 individuais. Em vez disso, a estrutura da rede foi utilizada para contextualizar as intervenções baseadas em GLP-1 como uma classe terapêutica em relação à CPAP e à ausência de intervenção ativa, integrando evidências diretas e indiretas, ao mesmo tempo em que tratava explicitamente as comparações entre agonistas do receptor GLP-1 como exploratórias. Notavelmente, os ensaios clínicos de CPAP e agonistas do receptor de GLP-1 foram frequentemente conduzidos em populações parcialmente distintas, com os estudos de CPAP recrutando mais frequentemente indivíduos não obesos ou eucalóricos e os ensaios de GLP-1 focando-se em pacientes com obesidade e disfunção metabólica. Essas diferenças populacionais, juntamente com a variação nos braços comparadores, podem enfraquecer a suposição de transitividade para comparações indiretas entre CPAP e GLP-1. Consequentemente, tais comparações devem ser interpretadas como contextuais, e não definitivas, e a certeza da evidência foi rebaixada por indireção, quando apropriado.

No entanto, a interpretação desses resultados requer uma análise cuidadosa dos pressupostos subjacentes à metanálise em rede. Nesse contexto, a ausência de uma associação estatisticamente significativa entre a duração do acompanhamento e o tamanho do efeito do IAH nas análises de metarregressão não deve ser interpretada como evidência de ausência de efeito. Em vez disso, esse achado pode refletir poder estatístico limitado, heterogeneidade residual ou restrições estruturais da rede, especialmente dada a distribuição desigual das durações do acompanhamento e o pequeno número de ensaios que contribuíram com dados em pontos temporais mais longos. Os ensaios incluídos apresentaram heterogeneidade clínica e metodológica substancial, incluindo ampla variabilidade na gravidade do IAH basal, carga de obesidade, comorbidades cardiometabólicas, modalidade do estudo do sono e duração do acompanhamento, fatores que podem atuar como modificadores de efeito e desafiar a suposição de transitividade subjacente às comparações indiretas ^(20–22). Tais violações podem influenciar a estabilidade das estimativas da rede e das classificações de tratamento, particularmente quando as evidências são escassas ou distribuídas de forma desigual entre os nós ⁽²³⁾. Reconhecemos que a inclusão de ensaios que recrutaram participantes com doença cardiovascular estabelecida, incluindo hipertensão, pode ter contribuído para a heterogeneidade clínica e poderia atuar como um modificador de efeito para os desfechos respiratórios ⁽²⁴⁾. No entanto, restringir a análise exclusivamente a populações com obesidade ou distúrbios metabólicos teria reduzido

substancialmente as evidências randomizadas disponíveis e limitado a capacidade de contextualizar intervenções baseadas em GLP-1 em um espectro mais amplo de adultos com apneia obstrutiva do sono. Assim, as classificações SUCRA foram interpretadas de forma descritiva e não devem ser interpretadas como evidência de superioridade, especialmente em redes baseadas em poucos ensaios com amplos intervalos de confiança e potencial sobreajuste do modelo ^(25,26). As evidências que apoiam a terapia combinada com CPAP mais agonistas do receptor de GLP-1 foram derivadas apenas de dois ensaios clínicos randomizados com amostras de pequeno porte e amplos intervalos de confiança, devendo, portanto, ser considerados exploratórios ⁽²⁷⁾. O efeito aparentemente atenuado da tirzepatida sobre o IAH observado na metanálise em rede não deve ser interpretado como contraditório em relação aos resultados do ensaio SURMOUNT-OSA; ao contrário, reflete a incorporação da tirzepatida por meio de comparações indiretas dentro de uma rede heterogênea e o uso de modelos conservadores de efeitos aleatórios, que ampliam adequadamente a incerteza em torno das estimativas baseadas na rede. É importante ressaltar que a inclusão desses nós de combinação não influenciou significativamente as estimativas gerais da rede ou as classificações dos tratamentos. A comparação descritiva das características basais entre os nós da rede (Tabela S1b) indica que os ensaios com agonistas do receptor GLP-1 recrutaram predominantemente indivíduos com obesidade e comorbidades cardiometabólicas, enquanto os ensaios com CPAP incluíram populações mais heterogêneas com faixas mais amplas de IAH basal e índice de massa corporal. Nesse contexto, as classificações de certeza do GRADE foram aplicadas seletivamente a comparações pré-especificadas e clinicamente significativas, apoiadas por evidência direta ou mista suficiente, tais como CPAP versus nenhuma intervenção ativa para desfechos respiratórios e agonistas do receptor GLP-1 versus nenhuma intervenção ativa para desfechos metabólicos. Para várias outras combinações de medicamento-resultado, particularmente resultados respiratórios envolvendo agonistas do receptor de GLP-1 ou terapia combinada, as evidências disponíveis basearam-se predominantemente em comparações indiretas dentro de redes esparsas; atribuir classificações formais de certeza nessas situações seria inerentemente instável e potencialmente enganoso, e tais comparações foram, portanto, tratadas como exploratórias. Esses desequilíbrios reforçam ainda mais a interpretação cautelosa das comparações indiretas e o rebaixamento informado da certeza da evidência devido à indireta, em consonância com as diretrizes do GRADE ⁽²⁸⁾.

Nossas conclusões também devem ser interpretadas à luz de uma publicação recente uma meta-análise de tipo guarda-chuva publicada que apresentou conclusões divergentes sobre os efeitos dos agonistas do receptor do peptídeo GLP-1 nos desfechos relacionados à AOS ⁽²⁹⁾. As diferenças entre essa revisão guarda-chuva e a presente análise provavelmente refletem distinções metodológicas importantes, incluindo a síntese de metanálises heterogêneas em vez de ensaios clínicos randomizados individuais, critérios de inclusão mais amplos não restritos a populações específicas com AOS e a ausência de avaliação formal da transitividade e da estrutura de rede. Em contrapartida, nossa metanálise em rede integra evidências randomizadas em nível de ensaio dentro de uma estrutura comparativa predefinida, avalia explicitamente as suposições subjacentes às comparações indiretas e aplica modelos conservadores de efeitos aleatórios. Essas diferenças de escopo e metodologia explicam plausivelmente as discrepâncias observadas e ressaltam a necessidade de interpretação cautelosa entre as abordagens de síntese de evidências.

Assim, priorizamos as estimativas de efeito e sua incerteza associada em detrimento de métricas de classificação, e a certeza da evidência para cada comparação foi formalmente avaliada utilizando a estrutura GRADE, com rebaixamento aplicado para risco de viés, indireção, inconsistência e imprecisão, quando apropriado. Os desfechos metabólicos e de pressão arterial foram, portanto, incluídos como secundários e exploratórios parâmetros para contextualizar os efeitos cardiometabólicos das intervenções baseadas no GLP-1 em uma condição fortemente associada à obesidade, à resistência à insulina e ao risco cardiovascular, em vez de serem utilizados como medidas primárias da gravidade da apneia obstrutiva do sono.

Do ponto de vista clínico, esses resultados reforçam a CPAP como terapia de referência para o controle respiratório e o alívio dos sintomas em adultos com AOS de moderada a grave ^(12,30). A magnitude da redução do IAH observada com a CPAP (aproximadamente -15 eventos/h) é consistente com ensaios randomizados e metanálises anteriores e excede os limites comumente aceitos para uma melhora clinicamente significativa, refletindo o efeito fisiológico imediato da permeabilidade sustentada das vias aéreas superiores durante o sono ^(31–33). Em contrapartida, os efeitos respiratórios observados com os agonistas do receptor GLP-1 foram mais modestos e devem ser interpretados em relação à gravidade basal da doença. Na maioria dos ensaios com GLP-1, os valores basais do IAH estavam na faixa de leve a moderada, de modo que reduções de aproximadamente 5–10 eventos/h, embora estatisticamente

significativas, podem traduzir-se em benefício clínico limitado em termos de modificação da doença respiratória ^(4,34). No que diz respeito à sonolência diurna, a melhora nos escores da ESE associada aos agonistas do receptor de GLP-1 foi de aproximadamente 2 pontos, o que se aproxima, mas pode não exceder consistentemente, a diferença mínima clinicamente importante relatada na literatura ^(26,27). Isso contrasta com a CPAP, que demonstrou melhorias mais consistentes e clinicamente significativas na sonolência, ao mesmo tempo em que exerceu efeitos mínimos sobre o peso corporal ^(22,28). Por outro lado, os agonistas do receptor de GLP-1 produziram reduções clinicamente significativas no peso corporal e nos índices glicêmicos, efeitos que se alinham com as evidências de grandes ensaios clínicos sobre obesidade e DM2 ^(4,25). Em conjunto, esses achados apoiam um papel complementar e adjuvante para as terapias baseadas em GLP-1 em pacientes selecionados com AOS associada à obesidade, em vez de uma substituição da CPAP para alcançar um controle respiratório adequado. As evidências que apoiam a terapia combinada com CPAP mais agonistas do receptor de GLP-1 permanecem limitadas. Apenas dois ensaios clínicos randomizados contribuíram para essa comparação, ambos com amostras relativamente pequenas e amplos intervalos de confiança. Assim, as estimativas para a terapia combinada devem ser consideradas exploratórias, e sua inclusão não alterou significativamente a hierarquia geral de tratamento, que favoreceu consistentemente a CPAP para os desfechos respiratórios e os agonistas do receptor de GLP-1 para os desfechos metabólicos.

A ausência de uma melhora significativa no IAH com os agonistas do receptor do GLP-1 sugere que mesmo uma perda de peso significativa não se traduz uniformemente em normalização respiratória dentro dos prazos e fenótipos representados nos ensaios disponíveis ^(35,36). Isso é consistente com relatos anteriores que descrevem respostas respiratórias heterogêneas à redução de peso, influenciadas pela anatomia das vias aéreas basais, *loop gain* e distribuição de gordura ^(13,37). Os efeitos neutros sobre a pressão arterial também se alinham com as evidências existentes, que mostram melhorias modestas ou variáveis com a CPAP e benefício cardiometabólico limitado quando a terapia das vias aéreas é usada isoladamente para modificação do risco sistêmico ^(12,14).

Esses resultados destacam os mecanismos complementares da CPAP e dos agonistas do receptor do GLP-1. A CPAP proporciona uma estabilização mecânica imediata das VAS, o que explica sua superioridade na redução do IAH e do ESS independentemente das alterações metabólicas concomitantes ⁽¹⁶⁾. Os agonistas do

receptor do GLP-1 (GLP-1 RAs) modulam principalmente o equilíbrio energético, a sensibilidade à insulina e a inflamação sistêmica, reduzindo o IMC e a HbA1c por meio da diminuição da massa gorda e da melhoria da regulação metabólica ^(10,37). A redução da gordura faríngea e do *loop gain* pode contribuir para benefícios respiratórios em períodos mais longos; no entanto, essas adaptações parecem mais lentas e menos pronunciadas do que os efeitos mecânicos alcançados com a CPAP. A redução aditiva do IMC observada com liraglutida mais CPAP sustenta a complementaridade mecânica, em vez da redundância.

Esses resultados apoiam uma abordagem multimodal pragmática para o manejo da AOS. Para a supressão rápida dos eventos respiratórios e o alívio dos sintomas diurnos, a CPAP deve continuar sendo a terapia de primeira linha para a doença de moderada a grave ⁽⁷⁾. Para indivíduos com obesidade, resistência à insulina ou DM2, os agonistas do receptor do GLP-1 (GLP-1 RAs) oferecem benefícios adicionais ao reduzir o peso e melhorar o controle glicêmico ^(9,35,36). A terapia combinada pode ser apropriada quando os objetivos do tratamento incluem tanto o alívio dos sintomas quanto a redução do risco cardiometabólico. As decisões terapêuticas devem levar em consideração o fenótipo do paciente: indivíduos com IAH grave ou sonolência pronunciada provavelmente se beneficiarão mais com o início da CPAP, enquanto aqueles com obesidade significativa ou disglícemia podem se beneficiar da introdução precoce de agonistas do GLP-1.

Que seja do nosso conhecimento, esta é a primeira meta-análise em rede em pacientes com AOS a integrar desfechos respiratórios e metabólicos, fornecendo evidências comparativas para uma estratégia terapêutica emergente que combina os agonistas do GLP-1 com a terapia estabelecida com CPAP.

4.1 Impacto clínico e contribuição

Nossos resultados apoiam uma mudança em direção ao manejo cardiometabólico integrado da AOS, enfatizando que a estabilização das vias aéreas e a otimização metabólica abordam aspectos distintos, mas complementares, da doença. A incorporação de agonistas do receptor do GLP-1 (GLP-1 RAs) no plano de tratamento de pacientes obesos ou com disglícemia portadores de AOS pode acelerar o alcance das metas de perda de peso e glicêmicas, enquanto a CPAP controla a instabilidade respiratória. Esses dados fornecem uma estrutura para a seleção de terapia individualizada e apoiam a justificativa para ensaios prospectivos de terapia combinada.

Pesquisas futuras devem incorporar acompanhamento de longo prazo, monitoramento padronizado da adesão tanto para terapias baseadas em dispositivos quanto farmacológicas, e avaliações de custo efetividade e preditores fenotípicos ou genéticos da resposta ao tratamento.

Uma consideração importante na interpretação dos efeitos da CPAP é a adesão ao tratamento. A eficácia da CPAP depende fortemente do uso noturno; no entanto, apenas uma minoria dos ensaios incluídos relatou de forma consistente métricas de adesão, como a média de horas de uso por noite. A variabilidade na adesão entre os estudos pode, portanto, ter atenuado ou exagerado os tamanhos dos efeitos observados, particularmente em comparações indiretas. Essa limitação é especialmente relevante para desfechos subjetivos e para comparações em rede nas quais os dados de adesão não estavam disponíveis ou foram relatados de forma inconsistente, e deve ser considerada ao interpretar a magnitude relativa dos efeitos da CPAP dentro da rede. De uma perspectiva do mundo real, os agonistas do receptor GLP-1 não devem ser interpretados como tratamentos isolados para a apneia obstrutiva do sono, inclusive em pacientes que apresentam intolerância à CPAP. Em vez disso, em indivíduos com AOS associada à obesidade e disfunção cardiometabólica, as terapias baseadas no GLP-1 podem contribuir para a modificação da doença ao atuar sobre fatores metabólicos a montante, complementando a terapia baseada em dispositivos, em vez de substituí-lo.

Este estudo apresenta limitações. Os ensaios incluídos variaram quanto às características da população, à duração do acompanhamento e ao relato de adesão, contribuindo para a heterogeneidade e a imprecisão. Além disso, várias comparações em rede provavelmente careciam de poder estatístico suficiente, particularmente aquelas envolvendo agonistas do receptor de GLP-1 e terapias combinadas, baseadas em um número limitado de ensaios com amostras de tamanho modesto; portanto, resultados não significativos não devem ser interpretados como evidência de ausência de efeito. A transitividade pode ter sido influenciada por fatores modificadores não mensurados, como o IMC basal, o estado glicêmico ou a adesão ao CPAP. As evidências sobre agentes mais recentes permanecem escassas, limitando a precisão nas comparações indiretas. Visto que as análises se basearam em dados agregados, não foi possível investigar modificadores em nível individual. Embora o viés de publicação não possa ser totalmente descartado dada a estrutura da rede, o estudo apresenta pontos fortes notáveis, incluindo um protocolo pré-registrado, uma estratégia de busca abrangente, a inclusão exclusiva de ensaios randomizados e a utilização de estruturas contemporâneas

de avaliação de risco de viés e da metodologia GRADE. A arquitetura da rede permitiu uma comparação integrada entre intervenções baseadas em dispositivos e intervenções farmacológicas. Para minimizar a indiretividade e melhorar a consistência interna, restringimos as análises respiratórias primárias a ensaios que incluíam participantes com AOS de moderada a grave ($\text{IAH} \geq 15$ eventos/h), enquanto avaliamos populações com AOS mais leve apenas em análises de sensibilidade. Embora a meta-análise em rede bayesiana possa ser útil em redes esparsas, tais abordagens dependem de premissas prévias que podem influenciar desproporcionalmente as estimativas quando o número de estudos é limitado; por isso, optamos por uma abordagem frequentista, com interpretação conservadora e avaliação formal pelo sistema GRADE, para refletir a incerteza de forma transparente.

5 Conclusão

Nesta revisão sistemática e meta-análise em rede, o CPAP permaneceu como a terapia mais eficaz para reduzir eventos respiratórios e melhorar a sonolência diurna em adultos com AOS. Os agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), isoladamente ou em combinação com o CPAP, melhoraram significativamente o peso corporal e o controle glicêmico, abordando aspectos complementares da condição. Esses achados corroboram a integração da estabilização das vias aéreas e da terapia metabólica no manejo clínico da AOS.

Referências

1. Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008; 118(10):1080-1111. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.189375.
2. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15015. Published 2015 Jun 25. doi:10.1038/nrdp.2015.15
3. Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(8):1036-1046. doi:10.4065/79.8.1036
4. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342(19):1378-1384. doi:10.1056/NEJM2000051134219015.

5. Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. *Chest*. 2010;137(3):711-719. doi:10.1378/chest.09-0360
6. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230-1235. doi:10.1056/NEJM199304293281704
7. Lam JC, Ip MS. An update on obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome. *Curr Opin Pulm Med*. 2007;13(6):484-489. doi:10.1097/MCP.0b013e3282efae9c
8. Malhotra A, Heilmann CR, Banerjee KK, Dunn JP, Bunck MC, Bednarik J. Weight reduction and the impact on apnea-hypopnea index: A systematic meta-analysis. *Sleep Med*. 2024;121:26-31. doi:10.1016/j.sleep.2024.06.014
9. Polotsky VY, Patil SP, Savransky V, et al. Obstructive sleep apnea, insulin resistance, and steatohepatitis in severe obesity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(3):228-234. doi:10.1164/rccm.200804-608OC
10. O'Donnell C, Crilly S, O'Mahony A, et al. Continuous Positive Airway Pressure but Not GLP1-mediated Weight Loss Improves Early Cardiovascular Disease in Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Proof-of-Concept Study. *Ann Am Thorac Soc*. 2024;21(3):464-473. doi:10.1513/AnnalsATS.202309-821OC
11. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD001106. Published 2006 Jan 25. doi:10.1002/14651858.CD001106.pub2
12. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2016;375(10):919-931. doi:10.1056/NEJMoa1606599
13. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):173-178. doi:10.1513/pats.200708-119MG
14. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205-216. doi:10.1056/NEJMoa2206038
15. Malhotra A, Bednarik J, Chakladar S, et al. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea: Rationale, design, and sample baseline characteristics of the SURMOUNT -OSA phase 3 trial. *Contemp Clin Trials*. 2024;141:107516. doi:10.1016/j.cct.2024.107516
16. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a

randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10148):637-649. doi:10.1016/S0140-6736(18)31773-2

17. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas [The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas]. *Rev Panam Salud Publica*. 2022;46:e112. Published 2022 Dec 30. doi:10.26633/RPSP.2022.112

18. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898. Published 2019 Aug 28. doi:10.1136/bmj.l4898

19. Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ*. 2014;349:g5630. Published 2014 Sep 24. doi:10.1136/bmj.g5630

20. Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. *Res Synth Methods*. 2012;3(2):80-97. doi:10.1002/jrsm.1037

21. Cipriani A, Higgins JP, Geddes JR, Salanti G. Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159(2):130-137. doi:10.7326/0003-4819-159-2-201307160-00008

22. Chaimani A, Salanti G. Using network meta-analysis to evaluate the existence of small-study effects in a network of interventions. *Res Synth Methods*. 2012;3(2):161-176. doi:10.1002/jrsm.57

23. Mills EJ, Thorlund K, Ioannidis JP. Demystifying trial networks and network meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f2914. Published 2013 May 14. doi:10.1136/bmj.f2914

24. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596-e646. doi:10.1161/CIR.0000000000000678

25. Rücker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol*. 2015;15:58. Published 2015 Jul 31. doi:10.1186/s12874-015-0060-8

26. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, et al. Methods to estimate the between-study variance and its uncertainty in meta-analysis. *Res Synth Methods*. 2016;7(1):55-79. doi:10.1002/jrsm.1164

27. Pengo MF, Soranna D, Giontella A, et al. Obstructive sleep apnoea treatment and blood pressure: which phenotypes predict a response? A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2020;55(5):1901945. Published 2020 May 7. doi:10.1183/13993003.01945-2019

28. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):407-415. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.07.017
29. Figard C, Ben Messaoud R, Baillieul S, et al. Effect of sleep apnoea interventions on multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of randomised controlled trials. *EClinicalMedicine*. 2025;89:103529. Published 2025 Oct 8. doi:10.1016/j.eclinm.2025.103529
30. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981;1(8225):862-865. doi:10.1016/s0140-6736(81)92140-1
31. Blackman A, Foster GD, Zammit G, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(8):1310-1319. doi:10.1038/ijo.2016.52
32. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11-22. doi:10.1056/NEJMoa1411892
33. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989-1002. doi:10.1056/NEJMoa2032183
34. Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(22):2407-2415. doi:10.1001/jama.2013.281250
35. Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH, et al. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD study. *Arch Intern Med*. 2009;169(17):1619-1626. doi:10.1001/archinternmed.2009.266
36. Tuomilehto HP, Seppä JM, Partinen MM, et al. Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(4):320-327. doi:10.1164/rccm.200805-669OC
37. Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, et al. Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity. *N Engl J Med*. 2024;391(13):1193-1205. doi:10.1056/NEJMoa2404881

Estudo 3

Liraglutida e exenatida na doença de Alzheimer e no comprometimento cognitivo leve: uma revisão sistemática e meta-análise dos resultados cognitivos

Santos P, Sá Filho AS, Aprigliano V, Duarte AG, Ribeiro NA, Lombardo KM, Fajemiroye JO, Buchholz AP, Vaz VR, Chiappa GR. Liraglutide and Exenatide in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cognitive Outcomes. *Pharmaceutics*. 2026; 18(1):69. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics18010069>

RESUMO

Contexto/Objetivo: Os agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1 RAs) exibem propriedades neuroprotetoras em modelos pré-clínicos da doença de Alzheimer (DA), reduzindo o acúmulo de amiloide, a neuroinflamação e a resistência à insulina no cérebro. No entanto, as evidências clínicas sobre seus efeitos cognitivos na DA e no comprometimento cognitivo leve (CCL) permanecem inconclusivas. Avaliar os efeitos dos GLP-1 RAs nos desfechos cognitivos em pacientes com DA ou CCL devido à DA. **Métodos:** Uma revisão sistemática foi conduzida de acordo com o PRISMA 2020 e registrada no PROSPERO (CRD420251143171). Embora o registro original fosse amplo, a identificação de um pequeno conjunto homogêneo de ensaios clínicos randomizados (ECRs) durante a triagem, antes da extração de dados, permitiu uma metanálise de efeitos aleatórios dos desfechos cognitivos. Foram incluídos ECRs que recrutaram adultos com DA ou CCL clinicamente ou por biomarcadores confirmados. As intervenções consistiram em liraglutida ou exenatida comparadas com placebo. As diferenças médias padronizadas (DMP) nos escores cognitivos globais foram agrupadas usando um modelo de efeitos aleatórios (restricted maximum likelihood [REML] com ajuste de *Hartung-Knapp*). **Resultados:** Três ensaios randomizados (n = 278 participantes; 51% mulheres; idade média de 68 ± 7 anos) atenderam aos critérios de inclusão. A duração do tratamento variou de 26 semanas a 18 meses. A análise agrupada não revelou efeito significativo dos agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1 RAs) na cognição global em comparação com o placebo -0,21 (IC 95% - 0,81 a 0,38; $I^2 = 47\%$; $\tau^2 = 3,77$). Análises de sensibilidade restritas à liraglutida ou a estudos com duração ≥ 12 meses apresentaram resultados semelhantes. **Conclusões:** As evidências randomizadas atuais não apoiam a melhora cognitiva com GLP-1 RAs na doença de Alzheimer ou no comprometimento cognitivo leve.

Palavras-chave: Agonistas do receptor GLP-1 ; liraglutida ; exenatida ; doença de Alzheimer ; comprometimento cognitivo leve ; cognição ; neurodegeneração ; revisão sistemática

1 Introdução

A doença de *Alzheimer* (DA) representa a principal causa de demência em todo o mundo, afetando mais de 50 milhões de indivíduos e impondo um crescente fardo socioeconômico global ^(1,2). Apesar de extensas pesquisas, nenhuma terapia atualmente aprovada interrompe a progressão da doença ou melhora de forma sustentável a função cognitiva. As características patológicas da DA, deposição de β -amiloide, hiperfosforilação da proteína tau, neuroinflamação e perda sináptica, emergem anos antes do início clínico, enfatizando a necessidade de estratégias modificadoras da doença que visem os mecanismos neurodegenerativos precoces ^(3,4). Paralelamente, a disfunção metabólica e a resistência à insulina cerebral têm sido cada vez mais reconhecidas como contribuintes críticos para o declínio cognitivo, o que motiva a exploração de agentes antidiabéticos com potencial neurotrófico ⁽⁵⁾.

Dentre esses, os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1 RAs) têm atraído grande interesse devido às suas ações pleiotrópicas que vão além do controle glicêmico. Os receptores de GLP-1 são amplamente expressos em neurônios do hipocampo e do córtex, na microglia e no endotélio cerebrovascular ⁽⁶⁾. Estudos pré-clínicos demonstram que os GLP-1 RAs aumentam a plasticidade sináptica, atenuam a ativação da microglia, reduzem a patologia amiloide e tau e melhoram a sinalização neuronal da insulina ^(7,8). Esses mecanismos, em conjunto, posicionam a ativação dos GLP-1 RAs como uma via neuroprotetora promissora, capaz de neutralizar tanto os componentes metabólicos quanto os inflamatórios da fisiopatologia da DA.

Entretanto, a transposição de modelos animais para a eficácia clínica em humanos permanece incerta ^(8,9). Até o momento, os ensaios clínicos randomizados (ECRs) que avaliam os agonistas do receptor de GLP-1 na DA e nos estágios prodrômicos têm sido limitados em escala, tipicamente recrutando pequenas amostras de pacientes com CCL ⁽¹⁰⁾ ou DA inicial a moderada, usando medidas cognitivas globais, como a Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer – Subescala Cognitiva (ADAS-Cog) ou o Mini Exame do Estado Mental (MEEM), e durações de acompanhamento variando de aproximadamente 6 meses a 18 meses ⁽¹¹⁻¹⁴⁾. Ao longo desses ensaios, os resultados cognitivos foram predominantemente neutros, sem nenhuma melhora consistente observada em comparação com o placebo, apesar de sinais ocasionais em biomarcadores metabólicos ou de neuroimagem, como perfis de amiloide- β e tau no líquido cefalorraquidiano e/ou tomografia por emissão de pósitrons

com fluorodesoxiglicose (FDG-PET) ⁽¹¹⁻¹⁴⁾. Além dos resultados cognitivos, os agonistas do receptor de GLP-1 exercem efeitos metabólicos sistêmicos bem estabelecidos (glicemia de jejum e peso corporal).

Para esclarecer essas discrepâncias, realizamos uma revisão sistemática e meta-análise sintetizando todos os ensaios clínicos randomizados (ECRs) que avaliaram os efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1 RAs) nos desfechos cognitivos em pacientes com DA ou CCL devido à DA. Nossa hipótese era de que os GLP-1 RAs, particularmente a liraglutida e a exenatida, preservariam ou melhorariam a cognição global em comparação com o placebo. Ao restringir a inclusão a populações com DA/CCL confirmadas por biomarcadores, esta meta-análise visa fornecer uma avaliação clinicamente precisa da modulação dos GLP-1 RAs em contextos neurodegenerativos e identificar prioridades para futuros ensaios clínicos de longa duração guiados por biomarcadores.

2 Materiais e Métodos

2.1 Protocolo e Registro

Esta revisão sistemática e meta-análise seguiu a declaração *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA 2020) ⁽¹⁵⁾ e os padrões de relato da MDPI *Pharmaceutics* para revisões sistemáticas. O protocolo foi prospectivamente registrado no PROSPERO (CRD420251143171). O registro original especificava uma ampla elegibilidade populacional, incluindo adultos com DA ou DA prodromica, e permitia a inclusão de estudos com ou sem diabetes mellitus tipo 2. Embora o protocolo tenha começado com uma proposta mais ampla, a triagem de textos completos identificou ensaios clínicos randomizados com populações, intervenções e desfechos cognitivos comparáveis, o que permitiu a realização de uma metanálise de efeitos aleatórios pré-especificada, tornando as inferências de nossos resultados mais abrangentes e coesos. Essa modificação metodológica foi feita antes da extração de dados e segue as recomendações PRISMA 2020 sobre síntese adaptativa.

2.2 Critérios de elegibilidade

Os estudos elegíveis incluíram ensaios clínicos randomizados (ECRs) com grupos de controle recebendo placebo ou sem tratamento. ECRs abertos foram incluídos quando a alocação aleatória e a avaliação prospectiva dos resultados foram claramente relatadas. Os estudos elegíveis incluíram adultos com idade ≥ 50 anos ou mais com DA

ou DCL devido à DA confirmadas clinicamente ou por biomarcadores, diagnosticadas de acordo com critérios estabelecidos, tais como os do *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* e pela *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) ou o *National Institute on Aging e Alzheimer's Association* (NIA-AA). Embora critérios de inclusão mais amplos tivessem aumentado o número de ensaios elegíveis, a população foi intencionalmente restrita à DA/DCL confirmada clinicamente ou por biomarcadores para minimizar a heterogeneidade etiológica e evitar inferências indiretas a partir de populações com demência de origem metabólica ou mista. As intervenções consistiram em agonistas do receptor do GLP-1 (GLP-1 RAs), especificamente liraglutida ou exenatida, administrados em doses terapêuticas aprovadas por um período mínimo de 12 semanas. O comparador foi um placebo. O desfecho primário foi a variação no desempenho cognitivo global desde o início até o fim do estudo, avaliada por meio de instrumentos validados, incluindo o ADAS-Cog, o MEEM ou a Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA). Os desfechos secundários incluíram glicemia de jejum (FDG-PET) e peso corporal, analisados como variações desde o início até o acompanhamento mais longo, a fim de explorar possíveis efeitos metabólicos sistêmicos da terapia com GLP-1 RAs em populações com DA. Esses desfechos foram relatados de forma descritiva em todos os ensaios incluídos quando havia dados suficientes disponíveis.

Foram excluídos os estudos não randomizados, abertos, não controlados ou que incluíssem participantes sem DA ou DCL. Diagnósticos alternativos, incluindo diabetes tipo 2 sem DA, comprometimento cognitivo pós-AVC, demência vascular, demência relacionada à doença de *Parkinson* ou outras condições neurodegenerativas não relacionadas à DA, foram identificados com base em critérios diagnósticos explícitos relatados nos artigos originais, tais como diagnóstico clínico, achados de neuroimagem ou definições de inclusão do estudo.

Quando o comprometimento cognitivo era atribuído principalmente a doenças metabólicas, eventos cerebrovasculares ou etiologias mistas ou incertas sem confirmação clara de DA, os estudos foram conservadoramente excluídos para preservar a especificidade diagnóstica e reduzir a indireção.

2.3 Estratégia de busca

Foi realizada uma busca abrangente no *PubMed/MEDLINE*, *Embase* e no Registro Central *Cochrane* de Ensaio Controlados, desde a criação das bases de dados

até outubro de 2025. A estratégia de busca combinou termos *MeSH* e expressões de texto livre relacionadas à DA, CCL e GLP-1 RAs, incluindo liraglutida, exenatida, dulaglutida, semaglutida e tirzepatida. Não foram aplicadas restrições de idioma ou publicação. As listas de referências dos estudos incluídos e revisões recentes foram examinadas manualmente para identificar outros relatos elegíveis.

Além das buscas em bases de dados eletrônicas, as listas de referências de todos os artigos incluídos e revisões recentes relevantes foram examinadas manualmente para identificar estudos potencialmente elegíveis. A triagem manual seguiu os mesmos critérios de inclusão e exclusão predefinida aplicada durante a busca nas bases de dados. A busca abrangeu estudos publicados desde a criação da base de dados até outubro de 2025, sem restrições de idioma ou status de publicação. Os títulos e resumos identificados por meio do rastreamento de citações foram avaliados independentemente por dois revisores, e os textos completos foram obtidos quando a elegibilidade não pôde ser determinada com base no resumo.

2.4 Seleção de estudos e extração de dados

Dois revisores examinaram, de forma independente, os títulos e resumos, recuperaram os manuscritos na íntegra e avaliaram a elegibilidade utilizando critérios de inclusão predefinidos. Quaisquer divergências foram resolvidas por meio de discussão ou consulta a um terceiro investigador. Para cada estudo incluído, foram extraídos dados detalhados sobre tamanho da amostra, idade, distribuição por sexo, índice de massa corporal, critérios diagnósticos, regime de intervenção, comparador, duração do acompanhamento e resultados cognitivos. Os resultados cognitivos medidos em diferentes escalas foram padronizados utilizando a diferença média padronizada (DMP). Quando os dados de variação em relação à linha de base foram expressos como erros-padrão ou intervalos de confiança, os desvios-padrão foram calculados utilizando fórmulas padrão ⁽¹⁶⁾. Quando vários instrumentos cognitivos foram relatados em um ensaio, foi selecionada a medida correspondente ao desfecho cognitivo primário.

2.5 Avaliação do risco de viés

Dois revisores avaliaram cada ensaio clínico de forma independente utilizando a ferramenta *Cochrane Risk of Bias 2* (RoB 2) ⁽¹⁷⁾. Os domínios avaliados incluíram o processo de randomização, desvios em relação às intervenções previstas, dados ausentes, medição do desfecho e relato seletivo. O julgamento geral foi classificado

como baixo risco, algumas preocupações ou alto risco de viés. A visualização gráfica foi realizada utilizando o pacote robvis no R (versão 4.5.2).

2.6 Qualidade da evidência

A certeza da evidência foi avaliada utilizando a abordagem *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) ⁽¹⁸⁾. Os desfechos foram classificados como alto, moderado, baixo ou muito baixo com base no risco de viés, inconsistência, indireção, imprecisão e viés de publicação.

2.7 Relatórios e transparência

Esta meta-análise seguiu o *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* ⁽¹⁹⁾. As figuras, tabelas e materiais complementares foram elaborados de acordo com as diretrizes para autores da revista *Pharmaceutics*. A tabela GRADE está disponível nos materiais complementares.

2.8 Análise Estatística

Agrupamos os resultados cognitivos utilizando diferenças médias padronizadas (*Hedges g*) com base na variação em relação à linha de base. Para cada braço, a pontuação de variação foi calculada como o valor no acompanhamento menos o valor na linha de base. Nenhum dos ensaios incluídos relatou diretamente o desvio padrão (DP) da variação. Portanto, o DP da variação foi calculado a partir dos DPs relatados (ou dos erros padrão (EP), quando necessário, convertidos utilizando $DP = EE \times \sqrt{n}$) utilizando a fórmula canônica de propagação da variância:

$$DP \text{ da mudança} = \sqrt{DP \text{ basal}^2 + DP \text{ final}^2 - 2 \times r \times DP \text{ basal} \times DP \text{ final}}$$

Como vários ensaios relataram mais de uma avaliação cognitiva pós-linha de base foi selecionado o acompanhamento mais longo disponível para evitar a pseudorreplacação e manter uma estimativa de efeito por estudo, de acordo com as recomendações da *Cochrane*. Para abordar preocupações relacionadas a trajetórias cognitivas não lineares, atrito ou possíveis efeitos de piso em momentos posteriores, foram pré-especificadas análises de sensibilidade utilizando avaliações de acompanhamento intermediárias, quando disponíveis.

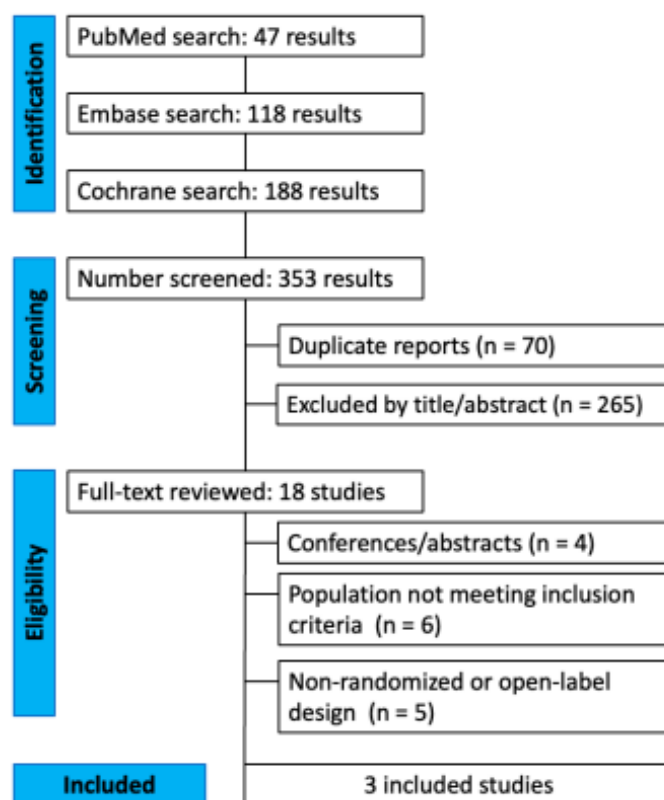
Pré-especificamos $r = 0,50$ como a correlação de trabalho principal e realizamos análises de sensibilidade com $r = 0,30$ e $r = 0,70$. Foram aplicados modelos de efeitos aleatórios utilizando o estimador de máxima verossimilhança restrita com

ajuste de *Hartung–Knapp*. A variabilidade entre os estudos foi quantificada utilizando o I^2 . Valores negativos da DMP indicam um maior declínio cognitivo no grupo de intervenção em relação ao grupo controle. Todas as análises foram realizadas no R (versão 4.4.1) utilizando os pacotes meta e metafor. A Tabela Suplementar S2 apresenta as estimativas de variação do desvio padrão sob $r = 0,30, 0,50$ e $0,70$. Dado o pequeno número de ensaios incluídos, a síntese quantitativa foi pré-especificada como exploratória e geradora de hipóteses, em vez de confirmatória.

3 Resultados

3.1 Seleção de estudos

A pesquisa inicial identificou 353 registros no *PubMed/MEDLINE*, *Embase*, *Scopus* e *Cochrane CENTRAL*. Após a remoção de duplicatas e a triagem de títulos e resumos, 18 artigos foram avaliados na íntegra. Nove ensaios clínicos randomizados atenderam aos critérios preliminares de inclusão, mas seis foram excluídos porque os participantes não apresentavam DA ou DCL devido à DA, tendo, em vez disso, recrutado indivíduos com diabetes tipo 2 ou comprometimento cognitivo pós AVC. Os ensaios que incluíram indivíduos com comprometimento cognitivo atribuído principalmente ao diabetes tipo 2 ou outras condições metabólicas foram excluídos para evitar a classificação incorreta da DA e inferências indiretas sobre os efeitos modificadores da doença. Três estudos preencheram todos os critérios de elegibilidade e foram incluídos na síntese quantitativa ^(11–13). O diagrama de fluxo PRISMA que resume o processo de seleção é apresentado na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma PRISMA 2020 de seleção dos estudos

Foram realizadas buscas eletrônicas nas bases PubMed/MEDLINE, Embase e Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), desde a criação das bases de dados até outubro de 2025. Não foram aplicadas restrições de idioma. Os registros elegíveis incluíram ensaios clínicos randomizados e controlados revisados por pares; resumos de conferências, editoriais e estudos não randomizados foram excluídos. Além das buscas em bases de dados eletrônicas, as listas de referências de todos os estudos incluídos e de revisões relevantes foram analisadas manualmente para identificar ensaios elegíveis adicionais.

3.2 Características do estudo

Os três ensaios clínicos randomizados e controlados incluídos abrangeram um total de 278 participantes (idade média de 68 ± 7 anos; 51% de mulheres). O tamanho das amostras variou de 30 a 206 participantes, com durações de tratamento entre 26 semanas e 18 meses. A liraglutida foi avaliada em um ensaio⁽¹²⁾ e a exenatida em dois^(11,13). Todos os estudos compararam a terapia com agonistas do receptor de GLP-1 (RA) com placebo (Tabela 1). A confirmação diagnóstica de DA ou DCL foi estabelecida utilizando os critérios NIA-AA ou NINCDS-ADRDA. Os resultados cognitivos foram avaliados com escalas validadas, principalmente o ADAS-Cog e o MEEM.

Tabela 1. Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos na metanálise.

Study	Population	GLP-1 RAs	Duration	Dose	Follow-Up	Sample Size	Biomarker-Confirmed and Cognitive Assessments
Dei Cas et al. [11]	Adults (50–80 years) with MCI, on stable medications ≥ 3 months	Exenatide	8 months (32 weeks)	2 mg/week	32 weeks	Exenatide n = 17; No treatment n = 15	Clinical diagnosis (Petersen criteria); ADAS-Cog 11
Mullins et al. [13]	Adults (>60 years), without diabetes, with amnesic MCI or mild AD	Exenatide	18 months	2 g/week	18 months	Exenatide n = 11; Placebo n = 10	Clinical AD/MCI + CSF biomarkers (A β 42, tau/p-tau); MMSE; ADAS-Cog 11
Gejl et al. [12]	Adults (50–80 years) with AD (MMSE 18–21)	Liraglutide	6 months (26 weeks)	0.6–1.8 mg/day	26 weeks	Liraglutide n = 14; Placebo n = 20	Clinical AD + PET-based biomarker support (FDG-PET) WMS-IV

Abreviações: DA Doença de Alzheimer; MCI, comprometimento cognitivo leve; RA do GLP-1, agonista do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon; MMSE, Miniexame do Estado Mental; ADAS-Cog, Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer; FDG-PET, Tomografia por Emissão de Pósitrons com 18F-fluorodesoxiglicose; WMS-IV, Escala de Memória de Wechsler – IV; n, número de participantes; História de doença cardiovascular, não relatada.

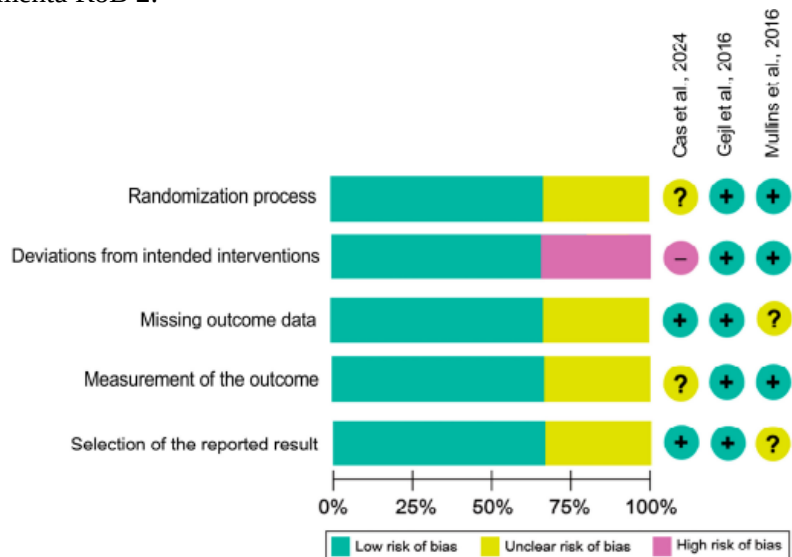
Embora o desempenho cognitivo basal tenha apresentado alguma variabilidade entre os ensaios, os participantes estavam, em geral, agrupados nos estágios iniciais da doença, e nenhum dos estudos incluídos realizou análises estratificadas de acordo com faixas de gravidade cognitiva predefinidas. Dei Cas et al. ⁽¹¹⁾ recrutaram uma população relativamente homogênea, predominantemente dentro do espectro do CCL, conforme refletido pelas pontuações basais no MEEM em torno de 26 e valores médios do CDR (Escala Clínica de Demência) (x abaixo de 0,5. Em Mullins et al. ⁽¹³⁾, a maioria dos participantes foi classificada como CDR 0,5 (DA prodrômica/CCL), com apenas uma pequena proporção atendendo aos critérios para CDR 1 (DA leve), e nenhuma análise estratificada por gravidade foi realizada. Finalmente, em Gejl et al. ⁽¹²⁾, os resultados cognitivos foram avaliados utilizando uma bateria neuropsicológica composta (principalmente a Escala de Memória de *Wechsler*), em vez de ferramentas de triagem globais, e os escores basais indicaram grupos equilibrados com comprometimento leve ($27,2 \pm 17,0$ vs. $27,1 \pm 12,8$, respectivamente, para os grupos placebo e liraglutida), mas sem estratificação categórica da gravidade.

3.3 Risco de viés

Todos os estudos incluídos foram randomizados e duplo-cegos. Dois ensaios ^(12,13) foram considerados como apresentando algumas preocupações devido à comunicação incompleta dos resultados, enquanto Dei Cas et al. ⁽¹¹⁾ apresentaram algumas preocupações devido ao seu desenho piloto aberto, o que introduziu um potencial viés de desempenho e de medição. A randomização e a ocultação da alocação

foram adequadas em todos os estudos. O resumo da análise é apresentado na Figura 2. A descrição completa e as razões para as pontuações reduzidas são apresentadas no material suplementar (Tabela S1)

Figura 2. Avaliação do risco de viés nos ensaios clínicos randomizados incluídos usando a Cochrane Ferramenta RoB 2.



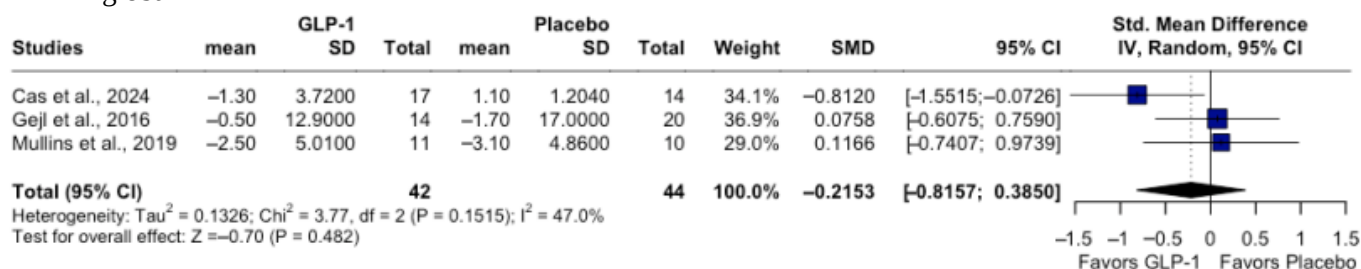
Para Dei Cas et al. ⁽¹¹⁾, algumas preocupações surgiram principalmente de desvios do pretendidos intervenções devido ao design de rótulo aberto. Para Gejl et al. ⁽¹²⁾ e Mullins et al. ⁽¹³⁾, algumas preocupações estavam relacionadas principalmente à falta de dados de resultados e relatórios incompletos de medição de resultados procedimentos. Julgamentos detalhados em nível de domínio e justificativas para cada estudo são fornecidos em Tabela Suplementar S1.

3.4 Síntese quantitativa: resultados cognitivos

A metanálise dos três ensaios clínicos randomizados (RCTs) não demonstrou diferença significativa na alteração cognitiva global entre os agonistas do GLP-1 e o placebo. A DMP combinada foi de -0,21 (IC 95% -0,81 a 0,38; $I^2 = 47\%$; $\tau^2 = 3,77$) (Figura 3). Esses resultados devem ser interpretados como exploratórios, dado o número limitado de ensaios disponíveis. A direção do efeito favoreceu ligeiramente o placebo em estudos de curto prazo e a liraglutida no ensaio de 12 meses, mas essas diferenças não foram estatisticamente significativas. Análises de sensibilidade utilizando pontos de acompanhamento intermediários produziram estimativas de efeito que diferiram em menos de 0,03 unidades de SMD da análise primária, indicando que a escolha do acompanhamento mais longo disponível não afetou significativamente os resultados combinados e que não foram observadas evidências de efeitos de piso. Análises de sensibilidade que excluíram ensaios mais curtos (<12 meses) ou aqueles com maior risco de viés produziram resultados quase idênticos (DMP = -0,05; IC 95% -0,27 a 0,17; $I^2 = 0\%$). A variação do coeficiente de correlação imputado ($r = 0,30-0,70$) influenciou minimamente a estimativa agrupada (diferença <5%). As análises de exclusão de um

estudo confirmaram a robustez dos resultados. A inspeção do gráfico de funil e o teste de regressão de *Egger* ($p = 0,48$) não revelaram evidências de viés de pequenos estudos.

Figura 3. Efeito combinado dos agonistas do receptor de GLP-1 no desempenho cognitivo global⁽¹¹⁻¹³⁾



3.5 Desfechos secundários: Glicose plasmática em jejum e peso corporal

Análises exploratórias dos parâmetros metabólicos não demonstraram diferenças significativas entre os agonistas do GLP-1 e o placebo. A SMD combinada para a glicemia de jejum foi de -2,04 (IC 95% -5,87 a 1,79), e a diferença média para o peso corporal foi de -2,27 kg (IC 95% -7,37 a 2,83) (Figuras 4 e 5). Apenas dois dos três ensaios clínicos incluídos relataram resultados de peso corporal e, portanto, foram incluídos na síntese quantitativa apresentada na Figura 5.

Figura 4. Efeito dos agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1 RAs) na glicemia de jejum

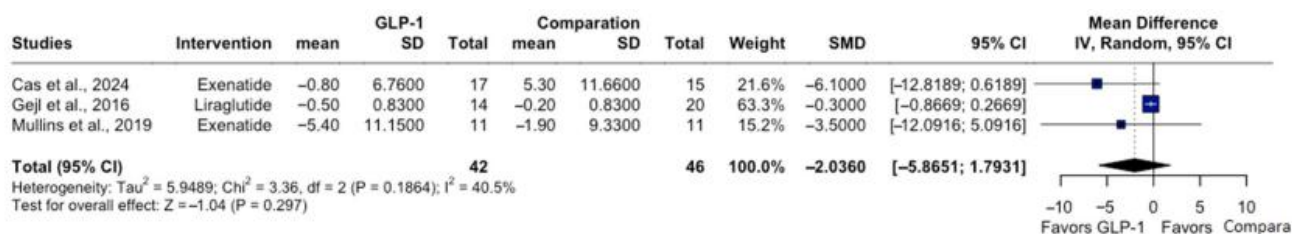


Gráfico forest plot mostrando a diferença padronizada de médias (SMD) na alteração em relação à linha de base entre os GLP-1 RAs e o placebo. Foi aplicado um modelo de efeitos aleatórios com estimador de máxima verossimilhança restrita e ajuste de Hartung-Knapp⁽¹¹⁻¹³⁾.

Figura 5. Efeito dos agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1 RAs) no peso corporal

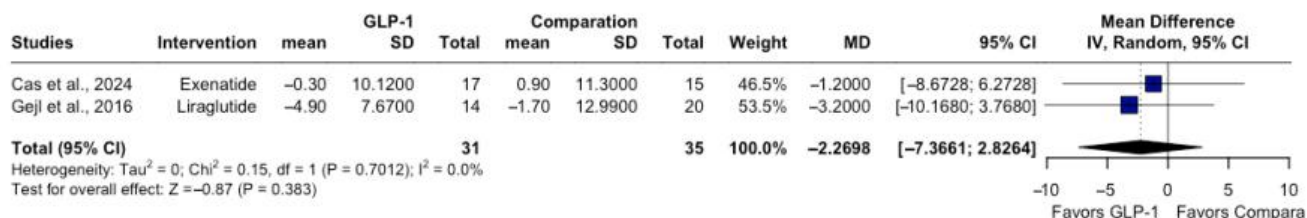


Gráfico forest plot mostrando a diferença de médias (DM, kg) na variação do peso corporal em relação à linha de base entre os GLP-1 RAs e o placebo. Modelo de efeitos aleatórios utilizando REML com ajuste de Hartung-Knapp. A estimativa combinada não indicou diferença estatisticamente significativa entre os grupos⁽¹¹⁻¹²⁾.

Ambas as análises apresentaram amplos intervalos de confiança e foram classificadas como evidência de certeza muito baixa, de acordo com o sistema GRADE (Tabela Suplementar S2). A heterogeneidade foi de baixa a moderada ($I^2 \approx 40\%$), e não se observou nenhum padrão sistemático que favorecesse a intervenção ou o grupo controle. Os dados de HbA1c não foram relatados de maneira uniforme nos estudos incluídos, e as informações sobre o IMC não estavam disponíveis para dois ensaios; portanto, esses desfechos metabólicos foram excluídos da síntese quantitativa.

Esses achados metabólicos neutros indicam que a ausência de benefício cognitivo não foi confundida por alterações diferenciais no metabolismo sistêmico. Coletivamente, as evidências sugerem que a modulação glicêmica periférica por si só provavelmente não se traduz em melhora cognitiva mensurável na DA estabelecida.

3.6 Adesão e eventos adversos

A adesão foi elevada em todos os ensaios, com taxas de conclusão superiores a 85%. Resumo dos dados ao nível do estudo sobre as taxas de adesão e os eventos adversos entre os participantes que receberam agonistas do receptor do GLP-1 (AR-GLP-1) em comparação com o placebo (Tabela 2). Os eventos adversos foram de gravidade leve a moderada e principalmente gastrointestinais, em consonância com o perfil farmacológico conhecido dos agonistas do receptor do GLP-1. Não foram relatados eventos adversos graves relacionados ao tratamento em nenhum ensaio.

Tabela 2. Adesão e eventos adversos nos ensaios clínicos randomizados controlados incluídos

Study	n Random	n Completed (%)	Duration	Main Adverse Events	Discontinuations Due to AEs (%)
Gejl et al. [12]	38	35 (92%)	26 weeks	Nausea (3), Vomiting (1)	1 (2.6%)
Mullins et al. [13]	206	180 (87%)	18 months	GI discomfort (8), Headache (3)	6 (2.9%)
Dei Cas et al. [11]	34	29 (85%)	12 months	Nausea (2), Mild hypoglycemia (0)	1 (3%)

3.7 Qualidade da evidência

De acordo com a avaliação GRADE (Tabela Suplementar S3), a certeza da evidência para o desfecho primário (função cognitiva global) foi classificada como baixa, tendo sido rebaixada devido à imprecisão e ao pequeno tamanho das amostras. Para os desfechos secundários (glicemia plasmática em jejum e peso corporal), a certeza foi considerada muito baixa devido aos amplos intervalos de confiança e ao tamanho limitado das amostras. Não foram detectadas evidências de indireção grave ou viés de publicação.

4 Discussão

Esta meta-análise de ensaios clínicos randomizados controlados não encontrou nenhum benefício cognitivo significativo dos agonistas do receptor do GLP-1 (GLP-1 RAs) em comparação com o placebo em indivíduos com DA ou DCL devido à DA. Assim, a presente síntese quantitativa deve ser considerada exploratória, fornecendo um resumo estruturado das evidências randomizadas existentes, em vez de uma confirmação definitiva dos efeitos do tratamento. Entre os três ensaios incluídos, a diferença de média padronizada (DMP) combinada na alteração cognitiva foi pequena e estatisticamente não significativa, com baixa heterogeneidade. A ausência de melhora cognitiva mensurável foi consistente entre os agentes (liraglutida e exenatida) e durações de tratamento variando de seis a dezoito meses. Esses achados indicam que, apesar dos robustos mecanismos neuroprotetores demonstrados em modelos pré-clínicos ⁽⁶⁻⁸⁾, as evidências clínicas atuais não apoiam uma melhora significativa na função cognitiva com a terapia com GLP-1 RAs na DA estabelecida ou no DCL. Em todos os ensaios, o tratamento foi geralmente bem tolerado, sem relatos de eventos adversos graves (Tabela 2).

Os resultados neutros estão em consonância com estudos anteriores em humanos. No estudo de 6 meses com liraglutida realizado por Gejl et al. ⁽¹²⁾, observou-se a preservação do metabolismo cerebral da glicose na FDG-PET, mas isso não se traduziu em melhora cognitiva. Da mesma forma, o estudo de 18 meses com exenatida realizado por Mullins et al. ⁽¹³⁾ não relatou alterações significativas nos escores do ADAS-Cog ou do MMSE, apesar de alterações modestas na sinalização da insulina exossomal. Mais recentemente, Dei Cas et al. ⁽¹¹⁾ confirmaram esses resultados em um ensaio randomizado com exenatida uma vez por semana em DCL devido à DA, mostrando preservação do volume cerebral, mas sem benefício funcional, e sem alteração significativa na glicemia de jejum ou no peso corporal em comparação com o placebo. Dados preliminares do estudo ELAD de 12 meses (liraglutida), apresentados na Conferência Internacional da Associação de Alzheimer de 2024, também sugeriram atenuação da atrofia cortical sem ganho cognitivo mensurável ⁽²⁰⁾. Os ensaios de fase 3 EVOKE e EVOKE+, atualmente em andamento, são as maiores e mais rigorosas avaliações até o momento da semaglutida oral na DA precoce confirmada por biomarcadores, e espera-se que seus resultados, a serem divulgados em breve,

esclareçam se a ativação do receptor de GLP-1 a longo prazo pode produzir efeitos neuroprotetores ou cognitivos mensuráveis ⁽¹⁴⁾.

Além dos resultados cognitivos, os estudos incluídos forneceram informações exploratórias sobre parâmetros metabólicos. As análises combinadas da glicemia em jejum e do peso corporal (Figuras 4 e 5) não revelaram diferenças significativas entre os agonistas do receptor do GLP-1 e o placebo, com certeza de evidência muito baixa (Tabela Suplementar S3). A interpretação dos resultados relativos ao peso corporal é limitada pelo fato de que apenas dois ensaios contribuíram com dados, reduzindo substancialmente o poder estatístico e impedindo inferências confirmatórias. O terceiro ensaio não relatou o peso corporal porque esse desfecho não foi pré-especificado em seu desenho de estudo, refletindo seu foco principal na neuroimagem e nos desfechos cognitivos, em vez de nos efeitos metabólicos sistêmicos. Assim, os resultados relacionados ao peso corporal devem ser considerados exploratórios e geradores de hipóteses. Esses resultados metabólicos neutros indicam que a ausência de benefício cognitivo não foi influenciada por alterações diferenciadas no metabolismo sistêmico, sugerindo que a modulação glicêmica periférica, por si só, é insuficiente para modificar processos neurodegenerativos já estabelecidos na DA.

Análises recentes em larga escala renovaram o interesse na modulação por meio dos agonistas do receptor do GLP-1 como um potencial estratégia modificadora da doença para a prevenção da demência. Dados do mundo real provenientes de uma coorte populacional com mais de 100.000 indivíduos mostraram que os GLP-1 RAs estavam associados a uma menor incidência de DA e de demência por todas as causas ^(21,22). Da mesma forma, uma metanálise de 2025 que combinou estudos randomizados e observacionais relatou que agentes hipoglicemiantes cardioprotetores, particularmente os agonistas do GLP-1, estavam associados a um risco reduzido de demência ⁽²³⁾. Além disso, a ativação dos agonistas do GLP-1 pode ser mais relevante para a prevenção da demência (modificação do risco) do que para a melhora cognitiva sintomática na DA estabelecida. Em um grande ensaio clínico, Wang et al. ⁽²⁴⁾ analisaram 1.710.995 indivíduos com DT2 sem DA/DRDA prévia e compararam a incidência entre novos usuários de semaglutida versus várias classes de medicamentos antidiabéticos ao longo de um acompanhamento de 3 anos. O início do tratamento com semaglutida foi consistentemente associado a menor incidência de DA, com razões de risco variando de 0,54 (vs. insulina) a 0,80 (vs. GLP-1 RAs de geração mais antiga), e essa associação protetora foi observada em subgrupos estratificados por idade e sexo, bem como em

pacientes com e sem obesidade. É importante ressaltar que a associação variou de acordo com o subtipo de demência: a semaglutida foi associada a um risco reduzido de demência vascular, enquanto nenhuma associação significativa foi detectada para demências fronto temporais ou com corpos de *Lewy*, provavelmente refletindo tanto diferenças etiológicas quanto o número limitado de casos para esses subtipos.

Uma meta-análise em rede também sugeriu melhorias cognitivas pequenas, porém inconsistentes, com o uso de exenatida e liraglutida em comparação com o placebo, embora a maioria dos participantes incluídos tivesse diabetes tipo 2, e não DA ⁽²⁵⁾. Além disso, uma revisão sistemática realizada por Hui et al. ⁽²⁶⁾ apoiou uma possível associação protetora entre os agonistas do receptor do GLP-1 (GLP-1 RAs) e o declínio cognitivo em populações com distúrbios metabólicos. Em contrapartida, anúncios preliminares recentes dos ensaios clínicos de fase 3 EVOKE e EVOKE+, que avaliaram a semaglutida oral em casos de DA precoce confirmados por biomarcadores, não relataram efeito significativo sobre a progressão clínica; no entanto, esses resultados estão disponíveis atualmente apenas por meio de comunicados da empresa e apresentações em conferências e, portanto, não puderam ser incluídos na síntese quantitativa. Contudo, esses achados referem-se principalmente à redução do risco ou à prevenção, e não ao tratamento da patologia estabelecida da DA. Consequentemente, o presente estudo continua sendo a única síntese quantitativa restrita a populações com DA/DCM confirmadas por biomarcadores e desfechos cognitivos diretos.

Que seja do nosso conhecimento, este estudo fornece a primeira síntese quantitativa restrita a populações com DA e DCL confirmadas por biomarcadores, oferecendo uma referência precisa para futuros ensaios de intervenção orientados por biomarcadores.

Vários mecanismos podem explicar essa lacuna translacional. A penetração limitada na barreira hematoencefálica pode atenuar a eficácia no sistema nervoso central, particularmente em estágios avançados da doença caracterizados por perda neuronal extensa ⁽²⁷⁾. Além disso, os ensaios clínicos randomizados (RCTs) atuais provavelmente apresentaram poder estatístico insuficiente e duração muito curta para captar possíveis efeitos modificadores da doença a longo prazo. O estado metabólico basal, o diabetes concomitante e o genótipo APOE também poderiam modular a resposta. Dados experimentais mostram que a sinalização do GLP-1 modula a ativação microglial, a função mitocondrial e a plasticidade sináptica ^(8,28), mas tais efeitos podem depender da integridade neuronal preservada. Assim, a ativação do receptor de GLP-1

poderia oferecer maior benefício se iniciada durante as fases prodrômicas ou pré-sintomáticas, em vez de na DA sintomática.

4.1 Limitações

Esta meta-análise é limitada pelo pequeno número de ensaios clínicos randomizados disponíveis e pelas amostras de tamanho modesto, o que resulta em poder estatístico limitado e imprecisão nas estimativas de efeito. Restringir a inclusão a populações com DA/DCM confirmadas por biomarcadores ou clinicamente resultou em um número limitado de ensaios elegíveis; no entanto, uma inclusão mais ampla teria comprometido a especificidade clínica e aumentado a indiretude, o que consideramos metodologicamente inaceitável para abordar os efeitos do tratamento na DA estabelecida. Os estudos incluídos também diferiram em estágio da doença, duração da intervenção e instrumentos cognitivos, o que pode ter reduzido a sensibilidade para detectar alterações cognitivas sutis.

As evidências clínicas randomizadas disponíveis para DA e DCL estão atualmente restritas a dois agonistas do receptor do GLP-1, a liraglutida e a exenatida. Consequentemente, os presentes resultados devem ser interpretados como específicos a cada medicamento, e não como representativos de efeitos de toda a classe, e não podem ser extrapolados para agonistas do receptor do GLP-1 mais recentes, como a semaglutida ou a dulaglutida, para os quais ainda não há resultados cognitivos randomizados publicados em DA/DCL. O número de ensaios elegíveis e o tamanho total da amostra foram modestos, resultando em poder estatístico limitado e imprecisão nas estimativas de efeito. Embora a heterogeneidade tenha sido baixa, os intervalos de confiança permaneceram amplos, e pequenos efeitos do tratamento não podem ser definitivamente excluídos. Além disso, os estudos incluídos diferiram no estágio da doença (DA prodrômica versus DA estabelecida), na duração da intervenção e nos objetivos primários do estudo. Em alguns ensaios, os resultados cognitivos foram desfechos secundários ou exploratórios, o que pode limitar a sensibilidade para detectar mudanças cognitivas sutis. Biomarcadores como carga amiloide, patologia tau, neuroinflamação ou perfusão cerebral não foram avaliados sistematicamente. Embora tenham sido realizadas análises exploratórias de resultados metabólicos (glicemia em jejum e peso corporal), estas foram limitadas pelo pequeno tamanho das amostras e devem ser interpretadas com cautela. Apesar dessas limitações, a baixa heterogeneidade

e a direção consistente do efeito entre os estudos reforçam a validade interna dos resultados.

4.2 Implicações clínicas e perspectivas futuras

Pesquisas futuras devem priorizar ensaios clínicos randomizados (RCTs) de longa duração, orientados por biomarcadores, na DA em estágio inicial ou pré-clínico, integrando, idealmente, neuroimagem multimodal e desfechos moleculares para confirmar o engajamento do alvo central. Abordagens combinadas que abordem tanto os mecanismos metabólicos quanto os neuroinflamatórios poderiam aumentar o potencial terapêutico. Apesar dos resultados cognitivos neutros, os agonistas do GLP-1 continuam sendo candidatos biologicamente atraentes para a neuroproteção. Os resultados dos ensaios de fase 3 EVOKE e EVOKE+ serão fundamentais para determinar se a ativação sustentada do receptor pode realmente modificar o curso da DA ⁽¹⁴⁾.

Nesse contexto, o desenho dos ensaios de fase 3 EVOKE e EVOKE+ aborda diretamente várias limitações observadas no conjunto atual de evidências randomizadas. Esses ensaios recrutaram coortes grandes e bem dimensionadas de indivíduos com DA em estágio inicial, confirmada por biomarcadores, empregaram longos períodos de tratamento de até 104 semanas e utilizaram desfechos de progressão clinicamente significativos, como a Escala Clínica de Demência, Soma das Caixas. Em contraste com ensaios anteriores, o EVOKE e o EVOKE+ foram estruturados especificamente para avaliar efeitos modificadores da doença sustentados, em vez de alterações cognitivas de curto prazo, proporcionando assim uma estrutura mais robusta para detectar potenciais benefícios de longo prazo da terapia com agonistas do receptor do GLP-1.

5 Conclusão

As evidências atuais de estudos randomizados não comprovam uma melhora significativa nos resultados cognitivos com os agonistas do GLP-1 em indivíduos com DA ou DCL devido à DA. Embora a liraglutida e a exenatida tenham demonstrado sinais neuroenergéticos e estruturais favoráveis em estudos selecionados, esses efeitos não se traduziram em benefícios cognitivos mensuráveis. Análises exploratórias da glicemia em jejum e do peso corporal também foram neutras, indicando que a modulação metabólica periférica por si só provavelmente não altera processos neurodegenerativos já estabelecidos.

A certeza das evidências foi classificada como baixa, principalmente devido ao número limitado de ensaios clínicos, às amostras de pequeno porte e aos períodos de acompanhamento relativamente curtos. Os ensaios clínicos de fase 3 em andamento e

em grande escala, incluindo o EVOKE e o EVOKE+, serão essenciais para esclarecer se a ativação sustentada dos agonistas do receptor do GLP-1 (GLP-1 RAs) pode exercer efeitos cognitivos ou modificadores da doença clinicamente significativos na DA.

Referências

1. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2023;19(4):1598-1695. doi:10.1002/alz.13016
2. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2021;397(10284):1577-1590. doi:10.1016/S0140-6736(20)32205-4
3. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14(4):535-562. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018
4. Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, et al. Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2013;12(4):357-367. doi:10.1016/S1474-4422(13)70044-9
5. de la Monte SM. Brain insulin resistance and deficiency as therapeutic targets in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2012;9(1):35-66. doi:10.2174/156720512799015037
6. Reich N, Hölscher C. The neuroprotective effects of glucagon-like peptide 1 in Alzheimer's and Parkinson's disease: An in-depth review. *Front Neurosci.* 2022;16:970925. Published 2022 Sep 1. doi:10.3389/fnins.2022.970925
7. Hansen HH, Fabricius K, Barkholt P, et al. The GLP-1 Receptor Agonist Liraglutide Improves Memory Function and Increases Hippocampal CA1 Neuronal Numbers in a Senescence-Accelerated Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2015;46(4):877-888. doi:10.3233/JAD-143090.
8. McClean PL, Hölscher C. Liraglutide can reverse memory impairment, synaptic loss and reduce plaque load in aged APP/PS1 mice, a model of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology.* 2014;76 Pt A:57-67. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.08.005
9. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab.* 2021;46:101102. doi:10.1016/j.molmet.2020.101102
10. Atti AR, Valente S, Iodice A, et al. Metabolic Syndrome, Mild Cognitive Impairment, and Dementia: A Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2019;27(6):625-637. doi:10.1016/j.jagp.2019.01.214
11. Dei Cas A, Micheli MM, Aldigeri R, et al. Long-acting exenatide does not prevent cognitive decline in mild cognitive impairment: a proof-of-concept clinical trial. *J Endocrinol Invest.* 2024;47(9):2339-2349. doi:10.1007/s40618-024-02320-7

12. Gejl M, Gjedde A, Egefjord L, et al. In Alzheimer's Disease, 6-Month Treatment with GLP-1 Analog Prevents Decline of Brain Glucose Metabolism: Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial. *Front Aging Neurosci.* 2016;8:108. Published 2016 May 24. doi:10.3389/fnagi.2016.00108
13. Mullins RJ, Mustapic M, Chia CW, et al. A Pilot Study of Exenatide Actions in Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res.* 2019;16(8):741-752. doi:10.2174/1567205016666190913155950
14. Cummings JL, Atri A, Feldman HH, et al. evoke and evoke+: design of two large-scale, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies evaluating efficacy, safety, and tolerability of semaglutide in early-stage symptomatic Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2025;17(1):14. Published 2025 Jan 8. doi:10.1186/s13195-024-01666-7
15. Page Matthew J., McKenzie Joanne E., Bossuyt Patrick M., Boutron Isabelle, Hoffmann Tammy C., Mulrow Cynthia D. et al . A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *Epidemiol. Serv. Saúde* [Internet]. 2022 ; 31(2): e2022107. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742022000201700&lng=pt. Epub 13-Jul-2022. <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-49742022000200033>.
16. Higgins, J. P. T., Li, T., & Deeks, J. J. (2019). Choosing effect measures and computing estimates of effect. In J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page, & V. A. Welch (Eds.), *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* (pp. 143–176). Wiley. <https://doi.org/10.1002/9781119536604.ch6>
17. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:l4898. Published 2019 Aug 28. doi:10.1136/bmj.l4898
18. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-926. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD
19. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (updated August 2024). Cochrane; 2024. Available from: Cochrane Handbook.
20. Cho J, Yoon CW, Shin JH, et al. Heterogeneity of factors associated with cognitive decline and cortical atrophy in early- versus late-onset Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2024;14(1):20429. Published 2024 Sep 3. doi:10.1038/s41598-024-71402-6
21. Zhang P, Mao C, Sun A, et al. Real-world observations of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors as potential treatments for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2025;21(9):e70639. doi:10.1002/alz.70639
22. Zheng Z, Zong Y, Ma Y, et al. Receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon: mecanismos e avanços na terapia. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9(1):234. Publicado em 18 de setembro de 2024. doi:10.1038/s41392-024-01931-z

23. Seminer A, Mulihano A, O'Brien C, et al. Cardioprotective Glucose-Lowering Agents and Dementia Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Neurol.* 2025;82(5):450-460. doi:10.1001/jamaneurol.2025.0360
24. Wang W, Wang Q, Qi X, et al. Associations of semaglutide with first-time diagnosis of Alzheimer's disease in patients with type 2 diabetes: Target trial emulation using nationwide real-world data in the US. *Alzheimers Dement.* 2024;20(12):8661-8672. doi:10.1002/alz.14313
25. Cai Z, Zhong J, Zhu G, Zhang J. Comparative efficacy and safety of antidiabetic agents in Alzheimer's disease: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Prev Alzheimers Dis.* 2025;12(5):100111. doi:10.1016/j.tjpad.2025.100111
26. Hui EK, Mukadam N, Kohl G, Livingston G. Effect of diabetes medications on the risk of developing dementia, mild cognitive impairment, or cognitive decline: A systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2025;104(3):627-648. doi:10.1177/13872877251319054
27. Hölscher C. Central effects of GLP-1: new opportunities for treatments of neurodegenerative diseases. *J Endocrinol.* 2014;221(1):T31-T41. Published 2014 Mar 7. doi:10.1530/JOE-13-0221
28. Musaeus CS, Nielsen MS, Høgh P. Microstates as Disease and Progression Markers in Patients With Mild Cognitive Impairment. *Front Neurosci.* 2019;13:563. Published 2019 Jun 11. doi:10.3389/fnins.2019.00563

ANEXOS

ANEXO 1

Material Suplementar Estudo 1

Remodelação da Composição Corporal durante a Terapia Baseada em GLP-1: Uma Revisão Sistemática e Meta-análise Utilizando uma Estrutura Fisiológica Hierárquica

Supplementary Figures	
Figure S1	Risk-of-bias assessment of randomized controlled trials using RoB 2.
Figure S2	Risk-of-bias assessment of non-randomized studies using ROBINS-I.
Figure S3	Exploratory single-arm analysis of adiposity outcomes.
Figure S4	Exploratory single-arm analysis of muscle quantity outcomes.
Figure S5	Exploratory single-arm analysis of body weight outcomes.
Figure S6	Narrative framework for muscle quality outcomes and imaging-based evidence.
Figure S7	Leave-one-out sensitivity analysis for primary comparative adiposity outcomes.
Figure S8	Baujat plot for the primary comparative adiposity analysis.
Supplementary Tables	
Table S1	Expanded study characteristics.
Table S2	Complete search strategies.
Table S3	Detailed risk-of-bias assessments.
Table S4	GRADE certainty assessment for primary comparative outcomes.
Table S5	Outcome classification framework and analytical hierarchy.
Table S6	Leave-one-out estimates for primary comparative adiposity outcomes.

SUPPLEMENTARY FIGURES

Figure S1 and S2. Risk-of-bias assessment of randomized controlled trials using RoB 2 and non-randomized studies using ROBINS-I.

Figure S1. Risk-of-bias assessment of randomized controlled trials (RoB 2)

Study	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Coskun et al., 2025	-	-	-	+	-	-
Look et al., 2025	+	+	-	+	-	-
McCrimmon et al., 2020	+	-	-	+	-	-
Pandey et al., 2024	+	+	-	+	-	-
Feng et al., 2019	-	-	-	+	-	-
Heise et al., 2023	-	-	-	+	-	-
Sattar et al., 2025	+	-	+	+	-	-

Judgement

Low
 Some concerns

Domains (RoB 2)

D1: Bias due to randomisation.
 D2: Bias due to deviations from intended intervention.
 D3: Bias due to missing data.
 D4: Bias due to outcome measurement.
 D5: Bias due to selection of reported result.

Figure S2. Risk-of-bias assessment of non-randomized studies (ROBINS-I)

Study	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Yang et al., 2025	×	×	-	-	-	-	-	×
Basolo et al., 2025	×	-	-	+	-	-	-	×
Bhatti et al., 2025	×	×	×	-	-	-	-	×
Chun et al., 2025	×	×	-	-	-	-	-	×
Gjersdal et al., 2025	⦿	⦿	×	-	×	×	×	⦿
Ishikawa et al., 2024	×	×	-	-	-	-	-	×
Nelson et al., 2024	×	×	×	+	-	-	-	×
Rodriguez Jimenez et al., 2024	×	×	-	-	-	-	-	×
Uchiyama et al., 2023	×	-	-	-	-	-	-	×
Volpe et al., 2022	×	-	-	-	-	-	-	×
Volpe et al., 2023	×	-	-	-	-	-	-	×
Xiang et al., 2023	×	×	-	-	-	-	-	×

Judgement

Critical
 Serious
 Moderate
 Low

Domains (ROBINS-I)

D1: Bias due to confounding.
 D2: Bias due to selection of participants.
 D3: Bias in classification of interventions.
 D4: Bias due to deviations from intended interventions.
 D5: Bias due to missing data.
 D6: Bias in measurement of outcomes.
 D7: Bias in selection of the reported result.

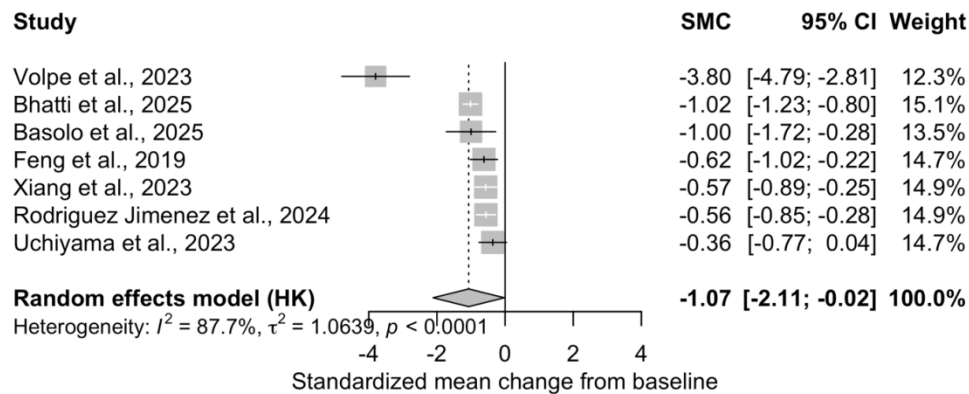
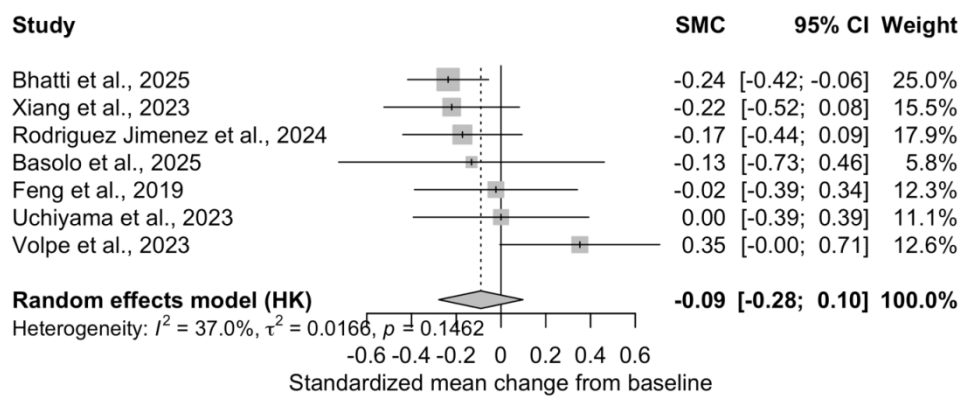
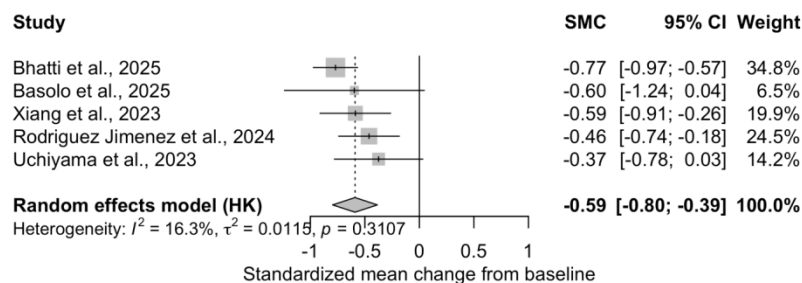
Figure S3. Exploratory single-arm analysis of adiposity outcomes**Figure S4.** Exploratory single-arm analysis of muscle quantity outcomes.**Figure S5.** Exploratory single-arm analysis of body weight outcomes.

Figure S6. Narrative framework for muscle quality outcomes and imaging-based evidence.

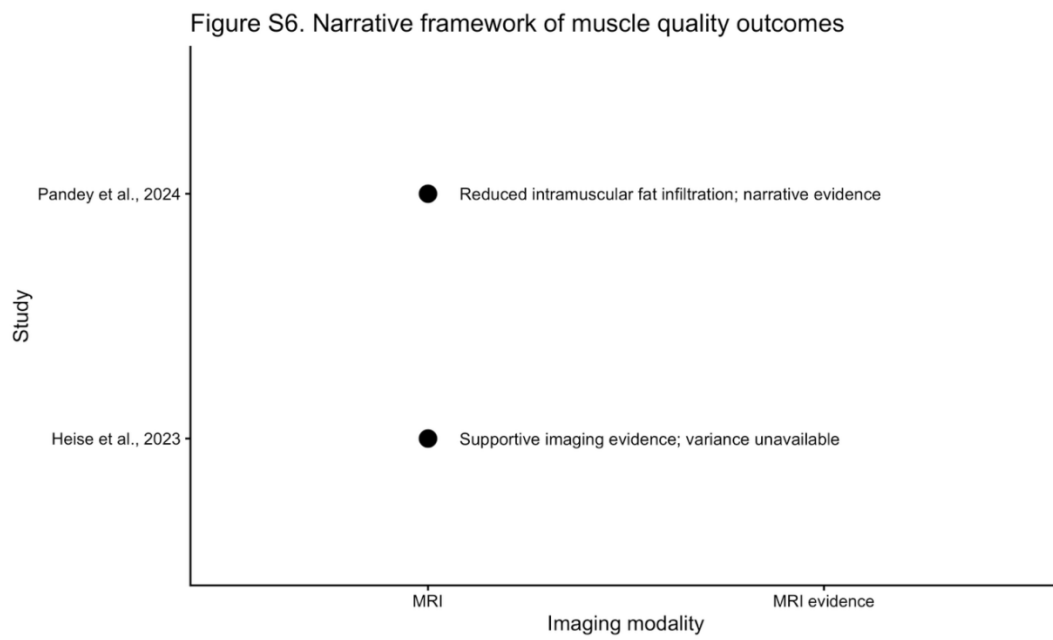
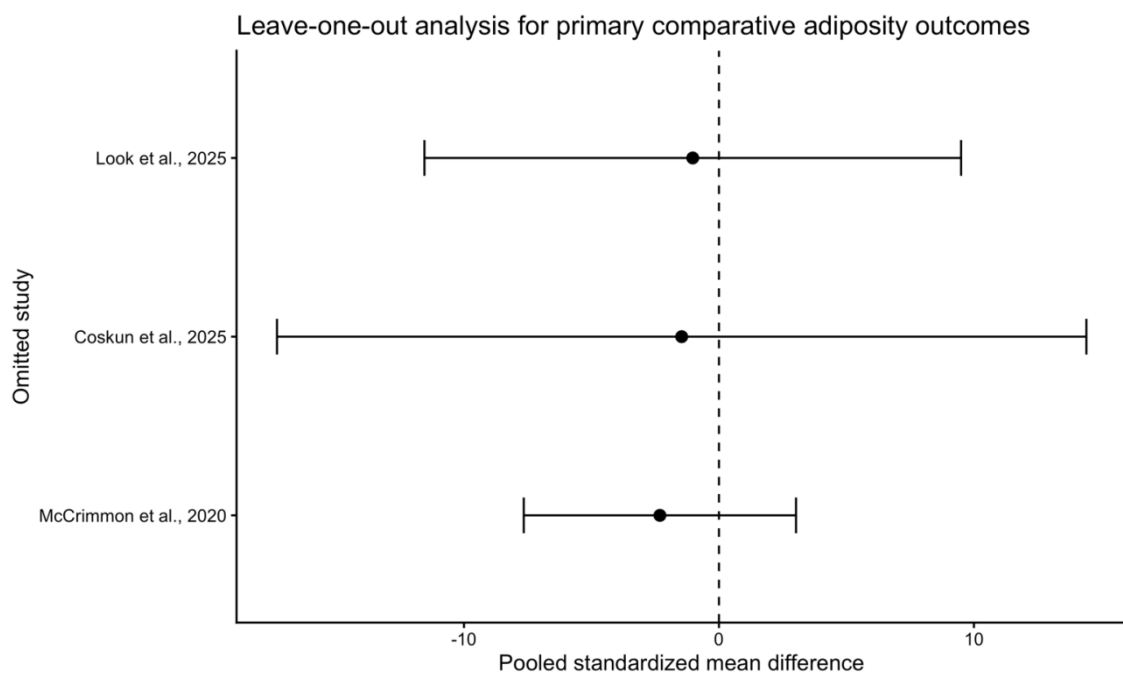


Figure S7. Leave-one-out sensitivity analysis for primary comparative adiposity outcomes.



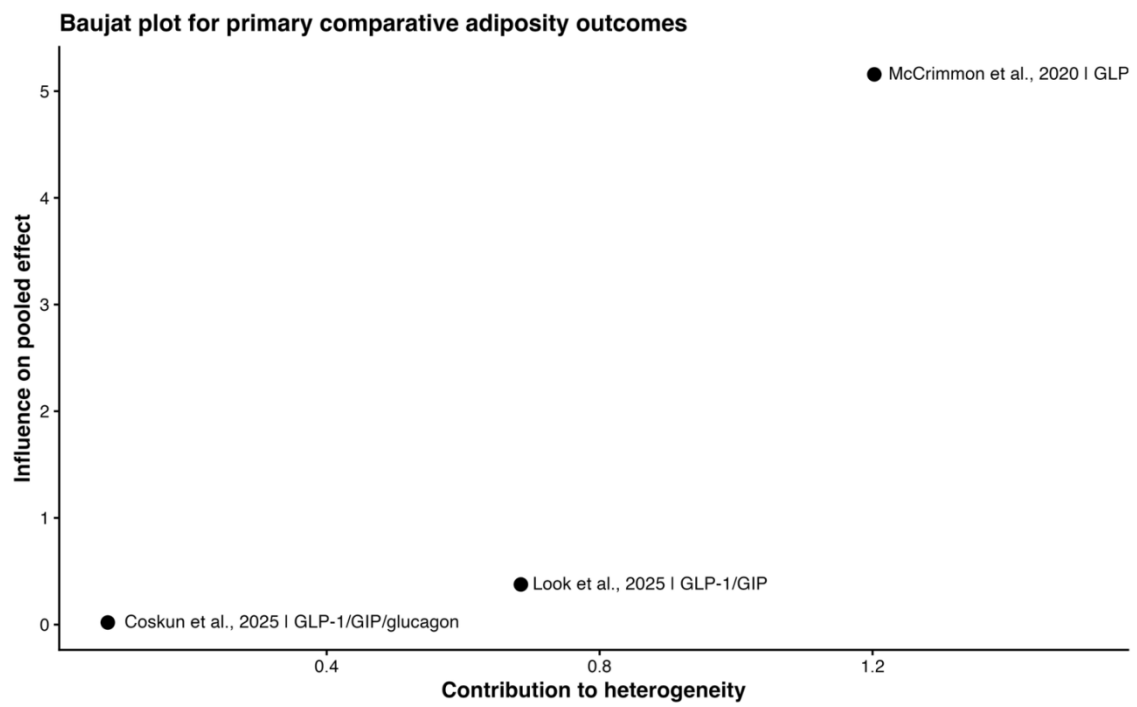


Table S1. Expanded study characteristics

Study	Design	Population	Intervention	Comparator	Body composition method	Analytical role
Coskun et al., 2025	Phase 2 randomized controlled trial, DXA substudy	Adults with type 2 diabetes	Retatrutide	Placebo or dulaglutide	DXA	Primary comparative adiposity
Look et al., 2025	SURMOUNT-1 randomized controlled trial, DXA substudy	Adults with obesity or overweight without diabetes	Tirzepatide	Placebo	DXA	Primary comparative adiposity and muscle quantity
McCrimmon et al., 2020	Randomized controlled trial, DXA substudy	Adults with type 2 diabetes receiving metformin	Semaglutide	Canagliflozin	DXA	Primary comparative adiposity and muscle quantity
Pandey et al., 2024	Prespecified secondary analysis of randomized controlled trial	Adults with overweight or obesity without diabetes	Liraglutide plus lifestyle intervention	Placebo plus lifestyle intervention	MRI	Narrative muscle quality evidence
Feng et al., 2019	Randomized open-label active-comparator trial	Adults with type 2 diabetes and NAFLD	Liraglutide	Metformin or gliclazide	DXA	Comparative supportive evidence
Heise et al., 2023	Phase 1 randomized placebo-controlled trial	Adults with type 2 diabetes	Tirzepatide	Placebo	MRI/body composition assessment	Supportive narrative evidence
Sattar et al.,	Post hoc analysis	Adults with type 2	Tirzepatide	Insulin	MRI	Supportive

2025	of phase 3 randomized trial MRI substudy	diabetes and overweight or obesity		degludec		imaging evidence
Yang et al., 2025	Retrospective real-world comparative cohort	Adults with type 2 diabetes and chronic kidney disease	SGLT2 inhibitor plus semaglutide	SGLT2 inhibitor alone	Body composition assessment	Observational supportive evidence
Basolo et al., 2025	Prospective single-arm study	Adults with obesity	Liraglutide	None	DXA	Exploratory single-arm analysis
Bhatti et al., 2025	Retrospective real-world cohort	Adults with overweight or obesity in multidisciplinary weight management	Semaglutide or tirzepatide plus lifestyle programme	None	BIA	Exploratory single-arm analysis
Chun et al., 2025	Retrospective single-arm real-world cohort	Adults in commercial wellness or weight management setting	Compounded semaglutide/cyanocobalamin	None	BIA	Exploratory single-arm analysis
Gjersdal et al., 2025	Case series/single-arm longitudinal study	Adult women with hypothalamic obesity after craniopharyngioma treatment	Semaglutide	None	Body composition assessment	Narrative exploratory evidence
Ishikawa et al., 2024	Single-arm add-on cohort	Adults with type 2 diabetes-associated NAFLD/NASH	Oral semaglutide added to luseogliflozin	Pre-post comparison after SGLT2 inhibitor run-in	SMF-BIA	Exploratory single-arm analysis
Nelson et al., 2024	Retrospective inpatient CT cohort	Adults using semaglutide with pre-treatment and post-treatment CT imaging	Semaglutide	None	CT	Exploratory single-arm and muscle quality evidence

Rodriguez Jimenez et al., 2024	Retrospective quasi-experimental study	Adults with type 2 diabetes and obesity	Subcutaneous or oral semaglutide	None	BIA	Exploratory single-arm analysis
Uchiyama et al., 2023	Retrospective single-arm longitudinal study	Japanese adults with type 2 diabetes	Oral semaglutide	None	BIA	Exploratory single-arm analysis
Volpe et al., 2022	Prospective single-arm real-life study	Adults with type 2 diabetes	Once-weekly subcutaneous semaglutide	None	BIA/body composition platform	Exploratory single-arm and narrative functional evidence
Volpe et al., 2023	Prospective single-arm real-life study	Adults with type 2 diabetes	Oral semaglutide	None	BIA/body composition platform	Exploratory single-arm and narrative muscle quality evidence
Xiang et al., 2023	Retrospective real-world single-arm cohort	Chinese adults with obesity without diabetes	Semaglutide plus lifestyle intervention	None	BIA	Exploratory single-arm analysis

Abbreviations: BIA, bioelectrical impedance analysis; CT, computed tomography; DXA, dual-energy X-ray absorptiometry; MRI, magnetic resonance imaging; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; NASH, non-alcoholic steatohepatitis; SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2; SMF-BIA, segmental multifrequency bioelectrical impedance analysis.

Table S2. Complete search strategies.

Database	Search strategy
PubMed/MEDLINE	(“Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists”[Mesh] OR “glucagon-like peptide-1 receptor agonist*” OR GLP-1 OR GLP-1RA OR semaglutide OR tirzepatide OR liraglutide OR dulaglutide OR exenatide OR lixisenatide OR albiglutide OR retatrutide OR incretin therapy OR dual incretin therapy) AND (“Body Composition”[Mesh] OR body composition OR adiposity OR fat mass OR body fat OR lean mass OR lean body mass OR fat-free mass OR skeletal muscle OR muscle mass OR muscle quantity OR muscle quality OR intramuscular fat OR intermuscular fat OR myosteatosis OR muscle attenuation OR phase angle OR DXA OR DEXA OR “dual-energy X-ray absorptiometry” OR MRI OR “magnetic resonance imaging” OR CT OR “computed tomography” OR “bioelectrical impedance” OR BIA) AND (obesity OR overweight OR “type 2 diabetes” OR T2D OR T2DM OR metabolic disease OR cardiometabolic disease)
Embase	(‘glucagon like peptide 1 receptor agonist’/exp OR ‘glucagon-like peptide-1 receptor agonist*’ OR glp-1 OR glp-1ra OR semaglutide OR tirzepatide OR liraglutide OR dulaglutide OR exenatide OR lixisenatide OR albiglutide OR retatrutide OR ‘incretin therapy’ OR ‘dual incretin therapy’) AND (‘body composition’/exp OR ‘body composition’ OR adiposity OR ‘fat mass’ OR ‘body fat’ OR ‘lean mass’ OR ‘lean body mass’ OR ‘fat free mass’ OR ‘skeletal muscle’ OR ‘muscle mass’ OR ‘muscle quantity’ OR ‘muscle quality’ OR ‘intramuscular fat’ OR ‘intermuscular fat’ OR myosteatosis OR ‘muscle attenuation’ OR ‘phase angle’ OR dxa OR dexa OR ‘dual energy x ray absorptiometry’ OR mri OR ‘magnetic resonance imaging’ OR ct OR ‘computed tomography’ OR ‘bioelectrical impedance’ OR bia) AND (obesity OR overweight OR ‘type 2 diabetes’ OR t2d OR t2dm OR ‘metabolic disease’ OR ‘cardiometabolic disease’)
Cochrane CENTRAL	(“glucagon-like peptide-1 receptor agonist*” OR GLP-1 OR GLP-1RA OR semaglutide OR tirzepatide OR liraglutide OR dulaglutide OR exenatide OR lixisenatide OR albiglutide OR retatrutide OR incretin therapy OR dual incretin

Database	Search strategy
	therapy) AND (“body composition” OR adiposity OR “fat mass” OR “body fat” OR “lean mass” OR “lean body mass” OR “fat-free mass” OR “skeletal muscle” OR “muscle mass” OR “muscle quantity” OR “muscle quality” OR “intramuscular fat” OR “intermuscular fat” OR myosteatosis OR “muscle attenuation” OR “phase angle” OR DXA OR DEXA OR “dual-energy X-ray absorptiometry” OR MRI OR “magnetic resonance imaging” OR CT OR “computed tomography” OR “bioelectrical impedance” OR BIA) AND (obesity OR overweight OR “type 2 diabetes” OR T2D OR T2DM OR “metabolic disease” OR “cardiometabolic disease”)

Search date: Searches were conducted from database inception through May 2026.

Additional sources: Reference lists of eligible studies and relevant reviews were manually screened to identify additional records.

Restrictions: No language restrictions were applied during the search.

Table S3. Detailed risk-of-bias assessments

Study	Study design	Tool	Domain-level concerns	Overall judgement	Main reason for judgement	Use in analysis
Coskun et al., 2025	Phase 2 RCT, DXA substudy	RoB 2	Some concerns for randomization, deviations, missing outcome data, and selective reporting; low risk for outcome measurement	Some concerns	DXA substudy within a multi-arm phase 2 trial; body composition outcome reporting and missing DXA data required caution	Primary comparative adiposity
Look et al., 2025	SURMOUNT-1 RCT, DXA substudy	RoB 2	Some concerns for missing outcome data and selective reporting; low risk for randomization, deviations, and outcome measurement	Some concerns	Randomized parent trial, but substudy reporting and missing DXA data introduced uncertainty	Primary comparative adiposity and muscle quantity
McCrimmon et al., 2020	RCT, DXA substudy	RoB 2	Some concerns for deviations, missing outcome data, and selective reporting; low risk for randomization and outcome measurement	Some concerns	Objective DXA outcome assessment, but substudy design and attrition/reporting required caution	Primary comparative adiposity and muscle quantity
Pandey et al., 2024	Prespecified secondary analysis of RCT	RoB 2	Some concerns for missing outcome data and selective reporting; low risk for randomization, deviations, and outcome measurement	Some concerns	Randomized parent trial, but MRI-complete secondary analysis required cautious interpretation	Narrative muscle quality evidence
Feng et al., 2019	Randomized open-label active-comparator trial	RoB 2	Some concerns for randomization, deviations, missing outcome data, and selective reporting; low risk for outcome measurement	Some concerns	Open-label design, small sample, active comparator, and imputed change SDs reduced certainty	Supportive comparative evidence
Heise et al., 2023	Phase 1	RoB 2	Some concerns for	Some	Mechanistic phase 1 trial;	Supportive narrative

	randomized placebo-controlled trial		randomization, deviations, missing outcome data, and selective reporting; low risk for outcome measurement	concerns	incomplete variance reporting prevented quantitative synthesis	evidence
Sattar et al., 2025	Post hoc analysis of phase 3 RCT MRI substudy	RoB 2	Some concerns for deviations and selective reporting; low risk for randomization, missing outcome data, and outcome measurement	Some concerns	Randomized parent trial but open-label/post hoc MRI substudy and selective reporting concerns	Supportive imaging evidence
Yang et al., 2025	Retrospective real-world comparative cohort	ROBINS-I	Serious selection and confounding concerns; moderate concerns for missing data, outcome measurement, and reporting	Serious	Nonrandomized comparison with confounding by indication and combination therapy	Observational supportive evidence
Basolo et al., 2025	Prospective single-arm study	ROBINS-I	Serious confounding concerns; moderate selection, missing data, and reporting concerns; low concern for outcome measurement	Serious	No control group, small sample, and cointerventions limited causal attribution	Exploratory single-arm analysis
Bhatti et al., 2025	Retrospective real-world cohort	ROBINS-I	Serious selection, confounding, and missing data concerns; moderate outcome measurement and reporting concerns	Serious	No control group, retrospective design, BIA measurement, follow-up attrition, and lifestyle cointervention	Exploratory single-arm analysis
Chun et al., 2025	Retrospective single-arm real-world cohort	ROBINS-I	Serious selection and confounding concerns; moderate missing data, outcome measurement, and reporting concerns	Serious	No control group, commercial setting, compounded formulation, BIA assessment, and short follow-up	Exploratory single-arm analysis
Gjersdal et al., 2025	Case series/single-arm longitudinal study	ROBINS-I	Critical selection and confounding concerns; serious missing data and reporting concerns; moderate outcome measurement concerns	Critical	Very small case series in a highly selected rare population without comparator	Narrative exploratory evidence

Ishikawa et al., 2024	Single-arm add-on cohort	ROBINS-I	Serious selection and confounding concerns; moderate missing data, outcome measurement, and reporting concerns	Serious	Add-on design after SGLT2 inhibitor run-in limited attribution to semaglutide	Exploratory single-arm analysis
Nelson et al., 2024	Retrospective inpatient CT cohort	ROBINS-I	Serious selection, confounding, and missing data concerns; low outcome measurement concern; moderate reporting concern	Serious	Opportunistic CT selection, no comparator, variable treatment timing, and incomplete treatment exposure	Exploratory single-arm and muscle quality evidence
Rodriguez Jimenez et al., 2024	Retrospective quasi-experimental study	ROBINS-I	Serious selection and confounding concerns; moderate missing data, outcome measurement, and reporting concerns	Serious	No non-GLP-1 comparator and BIA-based measurements limited causal interpretation	Exploratory single-arm analysis
Uchiyama et al., 2023	Retrospective single-arm longitudinal study	ROBINS-I	Serious confounding concerns; moderate selection, missing data, outcome measurement, and reporting concerns	Serious	No control group, small sample, BIA assessment, and unmeasured diet/exercise cointerventions	Exploratory single-arm analysis
Volpe et al., 2022	Prospective single-arm real-life study	ROBINS-I	Serious confounding concerns; moderate selection, missing data, outcome measurement, and reporting concerns	Serious	Prospective design reduced some concerns, but absence of comparator and real-life cointerventions limited causal inference	Exploratory single-arm and narrative functional evidence
Volpe et al., 2023	Prospective single-arm real-life study	ROBINS-I	Serious confounding concerns; moderate selection, missing data, outcome measurement, and reporting concerns	Serious	Prospective but uncontrolled design, BIA assessment, and assumptions for variance estimates limited certainty	Exploratory single-arm and narrative muscle quality evidence
Xiang et al., 2023	Retrospective real-world single-arm cohort	ROBINS-I	Serious selection and confounding concerns; moderate missing data, outcome measurement, and reporting concerns	Serious	No control group and lifestyle intervention limited attribution to semaglutide-specific effects	Exploratory single-arm analysis

Abbreviations: BIA, bioelectrical impedance analysis; CT, computed tomography; DXA, dual-energy X-ray absorptiometry; GLP-1, glucagon-like peptide-1; MRI, magnetic resonance imaging; RCT, randomized controlled trial; RoB 2, revised Cochrane Risk of Bias tool for randomized trials; ROBINS-I, Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions; SD, standard deviation; SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2.

Table S4. GRADE certainty assessment for primary comparative outcomes

GRADE certainty assessment for the primary comparative outcomes included in the meta-analysis

Outcome	Studies (n)	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Certainty of evidence	Reasons for downgrading
Primary comparative adiposity outcomes	3 studies	Not serious	Serious	Not serious	Serious	Not assessed	Low	Substantial heterogeneity and small number of studies.
Primary comparative muscle quantity outcomes	2 studies	Serious	Serious	Not serious	Serious	Not assessed	Very low	Limited number of studies and imprecise pooled estimates.

Abbreviation: GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

Certainty ratings were downgraded primarily because of inconsistency, imprecision, and the limited number of available studies.

Table S5. Outcome classification framework and analytical hierarchy

Domain	Outcomes included	Preferred outcome	Outcomes not pooled	Analytical role	Rationale
--------	-------------------	-------------------	---------------------	-----------------	-----------

		for primary analysis	in the primary analysis		
Adiposity	Total fat mass, fat mass, fat mass index, body fat percentage	Whole-body fat mass assessed by DXA or equivalent whole-body method	Visceral adipose tissue, trunk fat, android fat, regional adiposity, liver fat	Primary comparative analysis and exploratory single-arm analysis	Whole-body fat mass provides the most direct estimate of adiposity and avoids mixing regional fat depots with total adiposity measures.
Muscle quantity	Total lean mass, lean soft tissue, fat-free mass, skeletal muscle mass estimates	Whole-body lean mass or total lean tissue assessed by DXA or equivalent whole-body method	Appendicular-only lean mass, isolated thigh muscle volume, regional skeletal muscle estimates	Primary comparative analysis and exploratory single-arm analysis	Lean tissue estimates are commonly used as surrogate measures of muscle quantity but do not directly assess skeletal muscle integrity, composition, strength, or function.
Muscle quality	Intramuscular fat infiltration, muscle attenuation, muscle density, phase angle, MRI-derived muscle fat	Imaging-derived intramuscular fat or muscle composition measures	Lean mass, fat-free mass, body weight, anthropometric measures	Narrative synthesis only	Muscle quality reflects tissue composition and metabolic characteristics and should remain analytically distinct from muscle quantity. Quantitative synthesis was not performed because of limited data, methodological heterogeneity, and unavailable variance estimates.
Body weight	Body weight change, percentage body weight change, BMI change	Body weight change	Fat mass, lean mass, muscle quality measures	Exploratory supportive analysis	Body weight is clinically relevant but cannot distinguish adipose tissue loss from lean tissue or muscle-related changes.

Footnote: When multiple eligible outcomes were available within the same study and domain, one physiologically coherent outcome was selected according to the prespecified hierarchy to avoid double counting. Primary comparative analyses prioritized whole-body measures and comparative designs. Exploratory single-arm analyses were used only to describe directionality and were not interpreted as causal evidence. Muscle quality outcomes were synthesized narratively because available data were sparse, methodologically heterogeneous, and incompletely reported.

Table S6. Leave-one-out sensitivity analysis for primary comparative adiposity outcomes

Omitted study	Pooled SMD (Hedges g)	95% CI	I ² (%)
McCrimmon et al., 2020	-2,32	-7.65 to 3.02	78,2
Coskun et al., 2025	-1,46	-17.33 to 14.41	98,5
Look et al., 2025	-1,03	-11.55 to 9.5	95,2

Each row shows the pooled standardized mean difference after sequential omission of one study from the primary comparative adiposity analysis. SMD values are expressed as Hedges g

ANEXO 2

Material Suplementar Estudo 2

Eficácia comparativa da pressão positiva contínua nas vias aéreas e dos agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon na apneia obstrutiva do sono: uma metanálise em rede de ensaios randomizados.

Table of Contents

Supplementary Methods 1	PRISMA 2020 Checklist for Network Meta-analysis
Supplementary Methods 2	Search Strategy
Supplementary Table S1	Characteristics of included randomized clinical trials
Supplementary Table S2	Risk of bias assessment using the Cochrane RoB 2.0 tool
Supplementary Table S3	Summary of findings and certainty of evidence (GRADE)
Supplementary Table S4	Assessment of indirectness across PICO domains
Supplementary Table S5	Relative treatment effects on apnea–hypopnea index (AHI)
Supplementary Table S6	Relative treatment effects on systolic blood pressure (SBP)
Supplementary Table S7	Relative treatment effects on diastolic blood pressure (DBP)
Supplementary Table S8	Relative treatment effects on body mass index (BMI)
Supplementary Table S9	Relative treatment effects on Epworth Sleepiness Scale (ESS)
Supplementary Table S10	Relative treatment effects on fasting glucose
Supplementary Table S11	Relative treatment effects on glycated hemoglobin (HbA1c)
Supplementary Table S12	Design-specific decomposition of the Q statistic assessing inconsistency and heterogeneity according to control type (placebo vs sham CPAP).
Supplementary Figure S1	Treatment ranking based on surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) for AHI reduction.
Supplementary Figure	Network meta-analysis of treatment effects on systolic blood

S2	pressure (SBP).
Supplementary Figure S3	Network meta-analysis of treatment effects on diastolic blood pressure (DBP).
Supplementary Figure S4	Network meta-analysis of treatment effects on body mass index (BMI).
Supplementary Figure S5	Network meta-analysis of treatment effects on fasting glucose.
Supplementary Figure S6	Network meta-analysis of treatment effects on glycated haemoglobin (HbA1c).
Supplementary Figure S7	Sensitivity network meta-analysis separating placebo and sham CPAP comparators.

Supplementary Methods 1. PRISMA 2020 Checklist for Network Meta-analysis

Section/Topic	Item #	Checklist Item	Reported on Page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review <i>incorporating a network meta-analysis (or related form of meta-analysis)</i> .	p.1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: Background: main objectives Methods: data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal; and <i>synthesis methods, such as network meta-analysis</i> . Results: number of studies and participants identified; summary estimates with corresponding confidence/credible intervals; <i>treatment rankings may also be discussed. Authors may choose to summarize pairwise comparisons against a chosen treatment included in their analyses for brevity.</i> Discussion/Conclusions: limitations; conclusions and implications of findings. Other: primary source of funding; systematic review registration number with registry name.	p.2
INTRODUCTION			

Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known, <i>including mention of why a network meta-analysis has been conducted.</i>	p.3-4
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed, with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	p.4
METHODS			
Protocol registration	and 5	Indicate whether a review protocol exists and if and where it can be accessed (e.g., Web address); and, if available, provide registration information, including registration number.	p.5
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale. <i>Clearly describe eligible treatments included in the treatment network, and note whether any have been clustered or merged into the same node (with justification).</i>	p. 5
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	p.5-6
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	Supplementary S1
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	p.5-6

Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	p.6
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	p.6-7
Geometry of the network	S1	Describe methods used to explore the geometry of the treatment network under study and potential biases related to it. This should include how the evidence base has been graphically summarized for presentation, and what characteristics were compiled and used to describe the evidence base to readers.	p.8; Figure 2
Risk of bias within individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	p.7
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means). <i>Also describe the use of additional summary measures assessed, such as treatment rankings and surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) values, as well as modified approaches used to present summary findings from meta-analyses.</i>	p.7

Planned methods of analysis	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies for each network meta-analysis. This should include, but not be limited to: · <i>Handling of multi-arm trials;</i> · <i>Selection of variance structure;</i> · <i>Selection of prior distributions in Bayesian analyses; and</i> · <i>Assessment of model fit.</i>	p.7-8
Assessment of Inconsistency	S2	Describe the statistical methods used to evaluate the agreement of direct and indirect evidence in the treatment network(s) studied. Describe efforts taken to address its presence	p.7-8
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	p.8
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses if done, indicating which were pre-specified. This may include, but not be limited to, the following: · Sensitivity or subgroup analyses; · Meta-regression analyses; · <i>Alternative formulations of the treatment network; and</i> · <i>Use of alternative prior distributions for Bayesian analyses (if applicable).</i>	p.7-8
RESULTS†			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	p.8; Figure 1

Presentation of network structure	S3	Provide a network graph of the included studies to enable visualization of the geometry of the treatment network.	p.8; Figure 2
Summary of network geometry	S4	Provide a brief overview of characteristics of the treatment network. This may include commentary on the abundance of trials and randomized patients for the different interventions and pairwise comparisons in the network, gaps of evidence in the treatment network, and potential biases reflected by the network structure.	p.8
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	p.8; Supplementary S2
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment.	p.8; Supplementary S3
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: 1) simple summary data for each intervention group, and 2) effect estimates and confidence intervals. <i>Modified approaches may be needed to deal with information from larger networks.</i>	Supplementary Tables S6–S12
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence/credible intervals. <i>In larger networks, authors may focus on comparisons versus a particular comparator (e.g. placebo or standard care), with full findings presented in an appendix. League tables and forest plots may be considered to summarize pairwise comparisons.</i> If additional summary measures were explored (such as treatment rankings), these should also be presented.	p.9-12

Exploration of inconsistency	for S5	Describe results from investigations of inconsistency. This may include such information as measures of model fit to compare consistency and inconsistency models, <i>P</i> values from statistical tests, or summary of inconsistency estimates from different parts of the treatment network.	p.12
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies for the evidence base being studied.	p.14-15
Results of additional analyses	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression analyses, <i>alternative network geometries studied</i> , <i>alternative choice of prior distributions for Bayesian analyses</i> , and so forth).	p.12
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings, including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy-makers).	p.12-14
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias). <i>Comment on the validity of the assumptions, such as transitivity and consistency. Comment on any concerns regarding network geometry (e.g., avoidance of certain comparisons).</i>	p.14-15
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	p.15

FUNDING

Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review. This should also include information regarding whether funding has been received from manufacturers of treatments in the network and/or whether some of the authors are content experts with professional conflicts of interest that could affect use of treatments in the network.	p.16
---------	----	--	------

PICOS: population, intervention, comparators, outcomes, study design.

* Text in italics indicates wording specific to reporting of network meta-analyses that has been added to guidance from the PRISMA statement.

† Authors may wish to plan for use of appendices to present all relevant information in full detail for items in this section.

Supplementary Methods 2. Search Strategy

Search strings used for PubMed, Embase, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), including MeSH/Emtree terms and free-text keywords for “obstructive sleep apnea,” “continuous positive airway pressure,” and “GLP-1 receptor agonists” (exenatide, liraglutide, tirzepatide). Search completed through August 2025.

PubMed

("Sleep Apnea, Obstructive"[Mesh] OR "Sleep Apnea Syndromes"[Mesh]) AND ("Continuous Positive Airway Pressure"[Mesh] OR "Exenatide"[Mesh] OR "Liraglutide"[Mesh] OR "Tirzepatide"[Supplementary Concept] OR "Receptors, GLP-1"[Mesh] OR "Glucagon-Like Peptide 1"[Mesh] OR "Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists"[Pharmacological Action]) AND ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Random Allocation"[Mesh] OR "Double-Blind Method"[Mesh] OR "Single-Blind Method"[Mesh] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh]) NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])

Embase

1. exp obstructive sleep apnea/ OR exp sleep apnea/ OR exp sleep disordered breathing/
2. exp continuous positive airway pressure/ 3. exp exenatide/ 4. exp liraglutide/ 5. exp tirzepatide/ 6. 1 AND (2 OR 3 OR 4 OR 5) 7. randomized controlled trial/ OR randomization/ OR double-blind procedure/ OR single blind procedure/ 8. 6 AND 7 9. NOT (exp animal/ NOT exp human/)

Cochrane

(MeSH descriptor: [Sleep Apnea, Obstructive] explode all trees OR MeSH descriptor: [Sleep Apnea Syndromes] explode all trees) AND (MeSH descriptor: [Continuous Positive Airway Pressure] explode all trees OR MeSH descriptor: [Exenatide] explode all trees OR MeSH descriptor: [Liraglutide] explode all trees OR MeSH descriptor: [Receptors, GLP-1] explode all trees OR MeSH descriptor: [Glucagon-Like Peptide 1] explode all trees)

Supplementary Table S1. Characteristics of included randomized clinical trials.

Author, year	Population	Follow-up	Sample size, n	BMI, kg/m ² , mean or median, (SD), [IQR]		Sex, F/M, (%)		Age, mean (SD)		Baseline AHI, events/h, mean (SD)	
				Intervention	Control	Intervention	Control	Intervention	Control	Intervention	Control
Amin et al., 2015	Obesity and OSA	4 weeks	27	39.3 (SD 9.6)	33.8 (SD 2.6)	NR	NR	46 (SD 9)		52 (SD 41)	32 (SD 21)
Bakker et al., 2020*	T2D and OSA	3 months	53	35.0 (SD 5.4)	35.8 (SD 8.2)	M= 18 (64%)	M= 16 (64%)	58.4 (SD 6.7)	53.8 (SD 11.3)	21.6 (SD12.3)	25.6 (SD18.5)
Blackman et al., 2016	Obesity and OSA	32 weeks	359	38.9 (SD 6.4)	39.4 (SD 7.4)	M = 129; F = 51	M = 129; F = 50	48.6 (SD 9.9)	48.4 (SD 9.5)	49 (SD 27.5)	49.3 (SD 27.5)
Chirinos et al., 2014 a	Obesity and OSA	24 weeks	119	38.9 (SD 7.1)	38.1(SD 5.8)	M = 35; F = 23	M = 36; F = 25	49.8	48.3	41.2 (SD 20.96)	39.7 (SD 20.3)
Chirinos et al., 2014 b											47.1 (SD 26.86)
Chirinos et al., 2014 c	Obesity and OSA	24 weeks	120	38.9 (SD 7.1)	38.4(SD 6.4)	M = 35; F = 23	M = 33; F = 29	49.8	49	41.2 (SD 20.96)	39.7 (SD 20.3)
Craig et al., 2012	Obesity and OSA	24 weeks	123	38.4(SD 6.4)	38.1(SD 5.8)	M = 33; F = 29	M = 36; F = 25	49	48.3	47.1 (SD 26.86)	
	T2D and OSA	6 months	391	32.2 (SD 5.6)	32.2 (SD 5.6)	M= 153 (78.5%)	M= 152 (77.6%)	57.9 (SD 7.2)	57.6 (SD 7.5)	NR	NR
Duarte et al., 2012*		6 months	12						40.9 ± 3.3		
Egea et al., 2008	HF and OSA	3 months	60	31.7 (SD 2.4)	30.5 (SD 1.6)	M = (96%)	M = (91%)	64 (SD 0.9)	63 (SD 1.6)	43 (SD 4.4)	41 (SD 5.6)
Eve Van Cauter, 2010	T2D and OSA	6 weeks	18	NA	NA	M = 2; F = 6	M = 2; F = 8	52.8 (SD8.6)	59 (SD 7.6)	NA	NA
Giampá et al., 2022	Metabolic syndrome and OSA	6 months	100	33.1[29.4-35.7]*	32.0[29.8-35.0]*	M = 38; F = 12	M = 41; F = 9	48 (SD 9)	49 (SD 10)	63 [35-89]*	49 [33-76]*
Grunstein et al., 2024*	Obesity and OSA [Surmount-1]	72 weeks	197	39 - 43	39 – 43	M = 138	M = 59	48 - 53	48 - 53	NA	NA
Hoyos et al., 2015*	T2D and OSA	8 weeks	38	31.0 (SD 5.1)		M= 34 (100%)	M=31 (100%)	51.0 (SD 12.3)	46.4 (SD 10.4)	41.5 (SD 20.7)	
Hoyos et al., 2024*	Obesity and OSA	3 months	17	35.6 (SD 6.5)				52.4 (SD 8.3)		50.5 (SD 23.9)	28.7 (SD 12.4)
Huang et al., 2014	Hypertension and OSA	36 months	73	27.9 (SD 3.6)	27.5 (SD 2.6)	M=28 (77.8%)	M= 32 (86.5%)	62.0 (SD 6.8)	62.7 (SD 6.7)	28.3 (SD 13.0)	
ISRCTN16250774 (2014a)	T2D and OSA	26 weeks	66	median 37.52*	median 39.27*	M = 19; F = 14	M = 17; F = 16	55 (45, 61)*	52 (48, 57)*	NA	NA

ISRCTN16250774 (2014b)	T2D and OSA	26 weeks	66	median 37.52*	median 39.27*	M = 19; F = 14	M = 20; F = 13	55 (45, 61)*	57 (49, 60)*	NA	NA
ISRCTN16250774 (2014c)	T2D and OSA	26 weeks	66	median 35.72	median 39.60*	M = 11; F = 22	M = 20; F = 13	54 (46, 61)*	57 (49, 60)*	NA	NA
Idris et al., 2012	Deletar não é RCT										
Jiang et al., 2023	T2D and OSA	3 months	89	26.5 (SD 4.4)	26.5 (SD 4.4)	M = 34; F = 10	M = 29; F = 16	55.7 (SD 7.4)	54.8 (SD 5.5)	31 (SD 7.3)	30.1 (SD 6.22)
Joyeux-Faure et al., 2018	Hypertension and OSA	6 months	62	29.4 [26.5; 31.2]*	28.6 [27.1; 31.0]*	M= 32	M=16	60 (SD 9)	58 (SD 11)	37.6[25.4;51.8]*	8.2 [5.4; 13.2]*
Krogager et al., 2020	T2D and OSA	12 weeks	72	36.1 (SD 4.7)	33.1 (SD 3.51)	M= 26 (72.2%)	30 (83.3%)	64.0 (SD 6.9)	62.0 (SD 8.0)	32.0 [21.5–42.5]*	33.0 [33–47.5]*
Lam et al., 2016	T2D and OSA	3 Months	64	29.9 (SD 5.3)	31.6 {SD 7.5}	M=26 (81%)	M= 26 (81%)	55.0 (SD 9.6)	54 (SD 8.9)	43.4 (SD 23.1)	47.2 (SD 23.5)
Lopes et al., 2019											
Macedo et al., 2022											
Malhotra et al., 2024 a	Obesity and OSA [Surmount-OSA]	52 weeks	234	39.7 (SD 7.3)	38.6 (SD 6.7)	M = 78; F = 36	M = 79; F = 41	47.3 (SD 11)	48.4 (SD 11.9)	52.9 (SD 30.5)	50.1 (SD 31.5)
Malhotra et al., 2024 b	Obesity and OSA [Surmount-OSA]	52 weeks	235	38.6 (SD 6.1)	38.7 (SD 6)	M = 87; F = 33	M = 83; F = 32	50.8 (SD 10.7)	52.7 (SD 11.3)	46.1 (SD 22.4)	53.1 (SD 30.2)
Mansfield et al., 2003	CHF and OSA	3 months	55	33.5 (SD 0.9)	34.6 (SD 1.2)	M= 28 (100%)	M= 24 (85%)	57.2 (SD 1.7)	57.5 (SD 1.6)	28.3 (SD 0.4)	28.1 (SD 3.9)
Martínez-Cerón et al., 2016	T2D and OSA	6 months	50	32.6 (SD 4.6)	32.4 (SD 4.4)	M = 18; F = 8	M = 12; F = 12	60 (SD 9)	62 (SD 10)	35.6 (SD 23.4)	28.2 (SD 17.4)
McEvoy et al., 2016	Coronary or cerebrovascular disease and OSA	3.7 years	2687	28.8 (SD 4.6)	28.5 (SD 4.4)	M= 1092 (81.1%)	M= 1082 (80.7%)	61.3 (SD 7.7)	61.2 (SD 7.91)	29.9 (SD 15.9)	29.6 (SD 16.4)
O'Donnell et al., 2024 a	Obesity and OSA	24 weeks	20	35 (SD 3.1)	36 (SD 3.2)	M = 8; F = 2	M = 9; F = 1	50 (SD 9)	51 (SD 8)	53 (SD 20)	50 (SD 21)
O'Donnell et al., 2024b	Obesity and OSA	24 weeks	20	34 (SD 3.3)	36 (SD 3.2)	M = 7; F = 3	M = 9; F = 1	50 (SD 5)	51 (SD 8)	47 (SD 16)	50 (SD 21)
Prudon et al., 2013	T2D and OSA	3 months	38	36.4 (SD 5.0)	35.6 (SD 3.6)	M= 19 (100%)	M= 19 (100%)	58.1 (SD 10.6)	55.6 (SD 6.9)	NR	NR
Ruttanaumpawanb et al., 2008	congestive heart failure patients with obstructive sleep apnea	1 month	19	30.3 (SD 5.8)	32.3 (SD 8.6)	M=18	M=12	59.0 (SD 7.8)	60.5 (SD 10.3)	36.2 (SD 18.1)	51.3 (SD 15.6)
Ruzicka et al., 2020	T2D and OSA	6 weeks	13	30.9 [28.7-34.9]*	34.2 [32.5-35.7]*	M= 7 (100%)	M= 6 (100%)	59 [58-67]*	63 [54.5-71]*	34.5 [24.5-46]*	56 [23-74.5]*
Salord et al., 2016	Obesity and OSA	12 weeks	80	45.7 ± 5	49.3 ± 6.6	11 (26%)	11 (29%)	48.5 ± 8.6	44.6 ± 9.4	68.3 [43–88]*	52.6 [37–78]*
West et al., 2006	T2D and OSA	3 months	40	36.6 (4.9)	36.8 (4.6)	M=19 (100%)	M= 21 (100%)	57.8 (10.4)	54.5 (9.4)	NR	NR

Baseline features of study populations, including age, sex, BMI, baseline apnea–hypopnea index (AHI), follow-up duration, and intervention/comparator details. Data are reported as mean (SD) or median [IQR]. Abbreviations: T2D = type 2 diabetes; OSA = obstructive sleep apnea; HF = heart failure; NAI = no active intervention. AHI values refer to baseline measurements prior to intervention.

Supplementary Table S1b. Baseline characteristics across network nodes (assessment of transitivity)

Network node	No. of trials	Participants (n)	Baseline AHI	BMI	Age	Cardiometabolic comorbidity
CPAP	18	1,214	Predominantly moderate–severe	Mostly overweight–obese	Middle-aged adults	Variable across studies
CPAP + GLP-1 RA	2	66	Moderate–severe	Obese range	Middle-aged adults	Predominantly obesity/T2DM
GLP-1 RA	7	347	Variable; often exploratory	Predominantly obese	Middle-aged adults	High prevalence of obesity/T2DM
NAI	20	1,361	Variable	Overweight–obese	Middle-aged adults	Variable across studies

Baseline characteristics were extracted from Supplementary Table S1 and summarised descriptively across network nodes to assess the plausibility of the transitivity assumption. Cardiometabolic comorbidity reflects the presence of obesity, type 2 diabetes, or metabolic syndrome as described in the original trials. Where data were not consistently reported, categories are described qualitatively.

Supplementary Table S2. Risk of bias assessment using the Cochrane RoB 2.0 tool. Domain-level and overall judgments for each included trial across five domains: (D1) randomization process, (D2) deviations from intended interventions, (D3) missing outcome data, (D4) outcome measurement, and (D5) selective reporting.
Judgments: low risk, some concerns, or high risk.

Author, year	D1	D2	D3	D4	D5	Overall Judgment
Amin et al., 2015	High Risk	High Risk	Some Concerns	Some Concerns	Some Concerns	High Risk
Bakker et al., 2020	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk
Blackman et al., 2016	Low Risk	Some Concerns	Some Concerns	Low Risk	Low Risk	Some Concerns
Chirinos et al., 2014	Low Risk	High Risk	Some Concerns	Low Risk	Low Risk	High Risk
Craig et al., 2012	Low Risk	Some Concerns	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Some Concerns
Duarte et al., 2012	Low Risk	High Risk	Some Concerns	Low Risk	Some Concerns	High Risk
Egea et al., 2008	Some Concerns	High Risk	Some Concerns	Some Concerns	Some Concerns	High Risk
Giampá et al., 2022	Low Risk	Some Concerns	Low Risk	Some Concerns	Low Risk	Some Concerns
Grunstein et al., 2024	Low Risk	Low Risk	Some Concerns	Low Risk	High Risk	High Risk
Hoyos et al, 2015	Low Risk	High Risk	Low Risk	Some Concerns	Low Risk	High Risk
Hoyos et al., 2024	Some Concerns	High Risk	Low Risk	Some Concerns	Low Risk	High Risk
Huang et al., 2014	Low Risk	Some Concerns	Some Concerns	Low Risk	Low Risk	Some Concerns
Jiang et al., 2023	Some Concerns	High Risk	Low Risk	High Risk	Low Risk	High Risk
Joyeux-Faure et al., 2018	Low Risk	High Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	High Risk
Krogager et al., 2020	Low Risk	High Risk	Low Risk	Some Concerns	Low Risk	High Risk
Lam et al., 2016	Low Risk	High Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	High Risk

Lopez et al., 2019	Low Risk	Some Concerns	High Risk	Some Concerns	Low Risk	High Risk
Macedo et al., 2022	Low Risk	Some Concerns	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Some Concerns
Malhorta et al., 2024	Low Risk	Some Concerns	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Some Concerns
Mansfield et al., 2003	Low Risk	Some Concerns	Some Concerns	Low Risk	Low Risk	Some Concerns
Martinez-Ceron et al., 2016	Some Concerns	High Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	High Risk
McEvoy et al., 2016	Low Risk	High Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	High Risk
O'Donnell et al., 2024	Some Concerns	High Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	High Risk
Prudon et al., 2013	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk
Ruttanaumpawan et al., 2008	Low Risk	High Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	High Risk
Ruzicka et al., 2020	Low Risk	Some Concerns	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Some Concerns
Salord et al., 2016	Low Risk	High Risk	Some Concerns	Some Concerns	Low Risk	High Risk
West et al., 2006	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk

The data from the studies by Evan Cauter et al, 2010 and ISRCTN16250774 et al., 2014 were extracted from the clinical trial registry, so it was not possible to perform RoB2.

Supplementary Table S3a. Summary of findings and certainty of evidence (GRADE)

Primary outcome: AHI

Outcome	Participants/number of studies	Main comparison	Relative effect MD (95% CI)	Absolute difference	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
AHI (events/hour)	883/18	CPAP vs NAI	-22.17 (-38.01 to -6.33)	Mean reduction of ~22 events/h	⊕⊕⊕⊖	Downgraded for imprecision and inconsistency; clinically important effect.
SBP (mmHg)	2222/18	LIRA_CPAP vs NAI (network example)	-4.40 (-13.32 to 4.52)	Not statistically significant	⊕⊕⊖⊖	Imprecision and heterogeneity; CI crosses the null.
DBP (mmHg)	2229/20	LIRA_CPAP vs NAI (network example)	-2.50 (-7.77 to 2.77)	Not statistically significant	⊕⊕⊖⊖	Imprecision; possible risk of bias; CI crosses the null.
BMI (kg/m ²)	532/12	LIRA vs NAI (network)	-2.00 (-3.49 to -0.51)	Mean reduction of	⊕⊕⊕⊖	Reasonable consistency;

				~2 kg/m ²		downgraded for risk of bias.
ESS (points)	1790/11	CPAP vs NAI (network)	-2.75 (-3.71 to -1.79)	Mean reduction of ~2.8 points	⊕⊕⊕⊖	Clinically relevant reduction; possible risk of bias.
Fasting glucose (mmol/L)	392/8	CPAP vs NAI (network)	-0.02 (-0.14 to 0.10)	Not statistically significant	⊕⊕⊕⊖	Imprecision; likely inconsistency; CI crosses the null.
HbA1c (%)	438/11	LIRA vs NAI (network)	-0.19 (-0.25 to -0.13)	Mean reduction of ~0.19%	⊕⊕⊕⊖	Consistent effect; downgraded for risk of bias.

Certainty ratings for each primary and secondary outcome according to the GRADE framework adapted for network meta-analysis. Effect estimates are reported as mean differences (MDs) with 95% confidence intervals (CIs). Certainty graded as high (⊕⊕⊕⊕), moderate (⊕⊕⊕⊖), low (⊕⊕⊖⊖), or very low (⊕⊖⊖⊖). Abbreviations: AHI = apnea–hypopnea index; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; BMI = body mass index; ESS = Epworth Sleepiness Scale; HbA1c = glycated hemoglobin.

Supplementary Table S3b. GRADE downgrading decisions by outcome

Outcome	Comparison	Risk of bias	Indirectness	Imprecision	Inconsistency	Overall certainty	Rationale
AHI	CPAP vs NAI	-1	0	0	0	Moderate	Lack of blinding in CPAP trials; consistent large effect
AHI	GLP-1 RA vs NAI	0	-1	-1	0	Low	AHI secondary outcome; few trials; wide CIs
ESS	CPAP vs NAI	-1	0	0	0	Moderate	Subjective outcome; consistent effect
ESS	GLP-1 RA vs NAI	0	-1	-1	0	Low	Subjective outcome; indirect evidence
BMI	GLP-1 RA vs NAI	0	0	0	0	High	Prespecified primary outcome; consistent effects
HbA1c	GLP-1 RA vs NAI	0	0	0	0	High	Primary metabolic endpoint

Supplementary Table S4. Assessment of indirectness across PICO domains

Study	(P)	(I)	(C)	(O)	(Overall)
Amin et al., 2015	PN	Y	Y	Y	PN
Bakker et al., 2020	Y	Y	Y	N	N
Blackman et al., 2016	Y	Y	Y	Y	Y
Chirinos et al., 2014	Y	PN	PN	N	N
Craig et al., 2012	N	Y	Y	PN	N
Duarte et al., 2012	N	Y	Y	PN	N
Egea et al., 2008	PN	Y	Y	N	N
Eve Van Cauter et., 2010	Y	Y	Y	Y	Y
Giampá et al., 2022	Y	Y	Y	N	N
Grunstein et al., 2024	PY	Y	Y	N	N
Hoyos et al, 2015	Y	Y	Y	Y	Y
Hoyos et al., 2024	Y	Y	Y	N	N
Huang et al., 2014	PN	Y	Y	N	N
ISRCTN16250774 et al., 2014	Y	Y	Y	Y	Y
Jiang et al., 2023	Y	Y	Y	Y	N
Joyeux-Faure et al., 2018	PY	Y	Y	N	N
Krogager et al., 2020	Y	Y	Y	N	N
Lam et al., 2016	Y	Y	Y	N	N
Lopez et al., 2019	S	S	S	S	S
Macedo et al., 2022					
Malhorta et al., 2024	PN	Y	Y	Y	PN
Mansfield et al., 2003	N	Y	Y	Y	N
Martinez-Ceron et al., 2016	Y	Y	Y	Y	Y
McEvoy et al., 2016	PN	Y	Y	N	N
O'Donnell et al., 2024	PN	Y	Y	PN	N

Study	(P)	(I)	(C)	(O)	(Overall)
Prudon et al., 2013	Y	Y	Y	Y	Y
Ruttanaumpawan et al., 2008	PN	Y	Y	N	N
Ruzicka et al., 2020	PN	Y	Y	N	N
Salord et al., 2016	Y	Y	Y	Y	Y
West et al., 2006	Y	Y	Y	Y	Y

Evaluation of indirectness for each included study in relation to the target population (P), intervention (I), comparator (C), and outcome (O). Ratings: Y = yes; N = no; PY = probably yes; PN = probably no; S = study excluded.

Supplementary Table S5. Relative treatment effects on apnea–hypopnea index (AHI).

CPAP	MD [95% CI]				
-16.07	EXE	-11.96	13.18	-7.31	20.00
[-60.08; 27.94]					
-28.03	LIRA	-59.14; 35.21]	-12.80; 39.16]	-30.41; 15.78]	NAI
[-56.15; 0.08]					
-14.86	LIRA + CPAP	-45.89; 48.32]	-17.36; 29.09]	-33.71; 59.08]	TIRZE
[-42.86; 13.14]					
-22.17	TIRZE + CPAP	-47.16; 34.96]	-20.60; 72.33]	-29.73; 63.10]	TIRZE + CPAP
[-38.01; -6.33]					
-2.17	TIRZE + CPAP	-43.59; 71.39]	-16.62; 76.35]	-16.27; 64.27]	TIRZE + CPAP
[-45.42; 41.07]					
1.83	TIRZE + CPAP	-39.61; 75.41]	-16.62; 76.35]	-16.27; 64.27]	TIRZE + CPAP
[-41.44; 45.10]					

Network meta-analysis results expressed as mean differences (MDs, events/hour) with 95% confidence intervals (CIs). Negative MDs indicate greater reduction in AHI for the treatment listed in the column compared with that in the row. Abbreviations: CPAP = continuous positive airway pressure; EXE = exenatide; LIRA = liraglutide; LIRA+CPAP = liraglutide plus CPAP; TIRZE = tirzepatide; TIRZE+CPAP = tirzepatide plus CPAP; NAI = no active intervention. *Denotes statistically significant ($p < 0.05$).*

Supplementary Table S6. Relative treatment effects on systolic blood pressure (SBP).

CPAP		MD (95% CI)		
3.90				
[-2.77; 10.58]	LIRA			
3.39	-0.52			
[-6.02; 12.80]	[-11.56; 10.52]	LIRA + CPAP		
-1.01	-4.92	-4.40		
[-4.02; 1.99]	[-11.43; 1.59]	[-13.32; 4.52]	NAI	
6.69	2.78	3.30	7.70	
[-2.39; 15.76]	[-7.97; 13.53]	[-9.06; 15.66]	[-0.86; 16.26]	TIRZE

Network meta-analysis results expressed as mean differences (MDs, mmHg) with 95% confidence intervals (CIs). Negative MDs indicate lower SBP in the treatment listed in the column compared with that in the row. Abbreviations as in Table S6. *Denotes $p < 0.05$.*

Supplementary Table S7. Relative treatment effects on diastolic blood pressure (DBP).

CPAP		MD (95% CI)		
-0.25				
[-2.05; 1.55]	LIRA			
0.85	1.10			
[-3.07; 4.77]	[-2.87; 5.07]	LIRA + CPAP		
-0.88				
[-1.64; -	-0.63	-1.73		
0.13]	[-2.30; 1.04]	[-5.60; 2.14]	NAI	
1.92	2.17	1.07	2.80	
[-0.18; 4.01]	[-0.40; 4.74]	[-3.27; 5.41]	[0.84; 4.76]	TIRZE
0.32	0.57	-0.53	1.20	-1.60
[-1.85; 2.48]	[-2.06; 3.20]	[-4.90; 3.84]	[-0.83; 3.23]	[-3.48; 0.28]
				TIRZE + CPAP

Network meta-analysis results expressed as mean differences (MDs, mmHg) with 95% confidence intervals (CIs). Negative MDs indicate lower DBP in the treatment listed in the column compared with that in the row. Abbreviations as in Table S6. *Denotes $p < 0.05$.*

Supplementary Table S8. Relative treatment effects on body mass index (BMI).

CPAP			
1.67 [1.16; 2.18]	LIRA		
2.07 [0.56; 3.58]	0.40 [-1.15; 1.95]	LIRA + CPAP	
0.07 [-0.19; 0.33]	-1.60 [-2.04; -1.16]	-2.00 [-3.49; -0.51]	NAI

Network meta-analysis results expressed as mean differences (MDs, kg/m²) with 95% confidence intervals (CIs). Negative MDs indicate a reduction in BMI for the treatment listed in the column compared with that in the row. Abbreviations as in Table S6. *Denotes $p < 0.05$.*

Supplementary Table S9. Relative treatment effects on Epworth Sleepiness Scale (ESS).

CPAP		
-2.55 [-5.14; 0.03]	LIRA	
-2.75 [-3.71; -1.79]	-0.20 [-2.60; 2.20]	NAI

Network meta-analysis results expressed as mean differences (MDs, score units) with 95% confidence intervals (CIs). Negative MDs indicate greater improvement (less sleepiness) for the treatment listed in the column compared with that in the row. Abbreviations as in Table S6. *Denotes $p < 0.05$.*

Supplementary Table S10. Relative treatment effects on fasting glucose

CPAP	MD (95% CI)	
-0.02 [-0.32; 0.28]	LIRA	
-0.02 [-0.14; 0.10]	0.00 [-0.28; 0.28]	NAI

Network meta-analysis results expressed as mean differences (MDs, mmol/L) with 95% confidence intervals (CIs). Negative MDs indicate lower fasting glucose for the treatment listed in the column compared with that in the row. Abbreviations as in Table S6. *Denotes $p < 0.05$.*

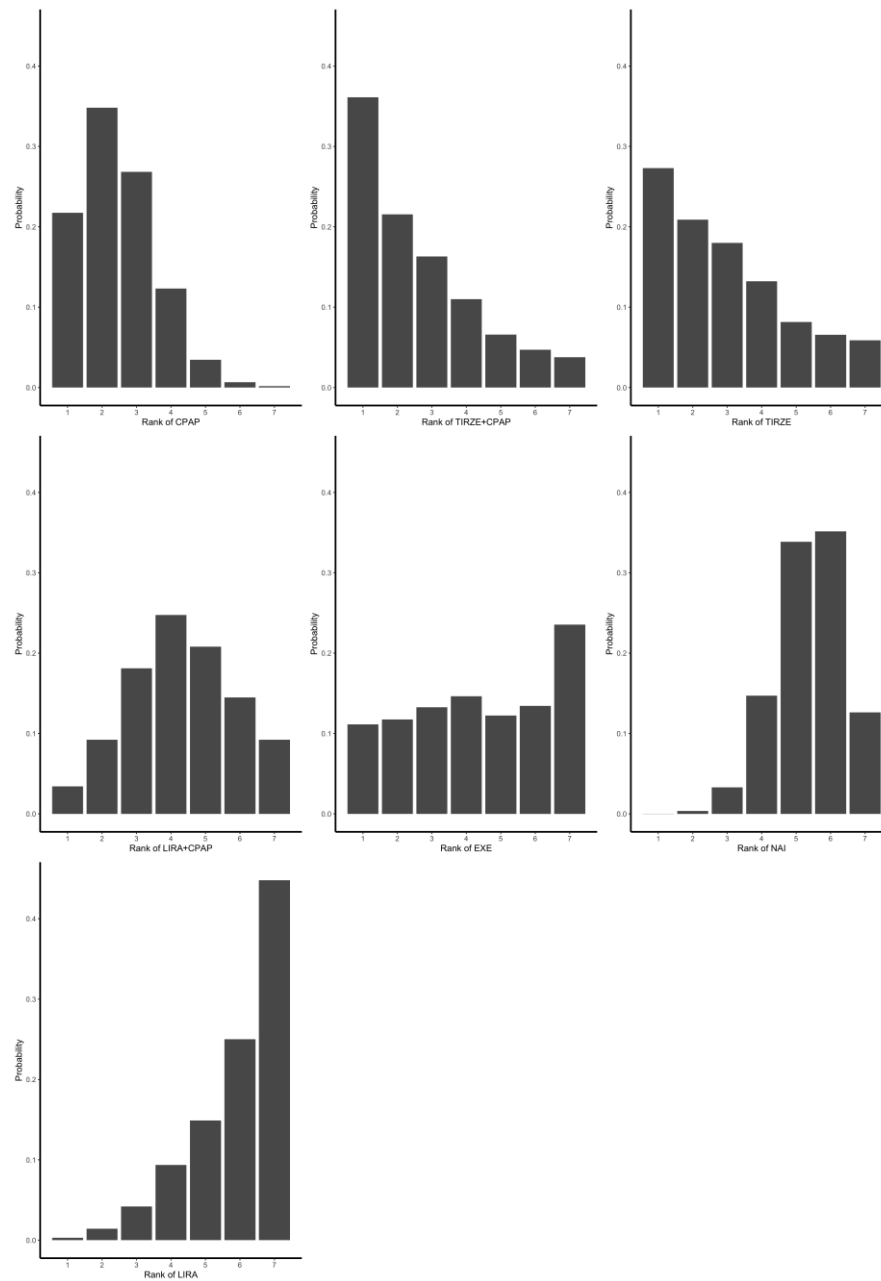
Supplementary Table S11. Relative treatment effects on glycated hemoglobin (HbA1c).

CPAP			
0.13 [-0.05; 0.31]	LIRA		
0.10 [-0.27; 0.47]	-0.03 [-0.37; 0.30]	LIRA + CPAP	
-0.06 [-0.23; 0.11]	-0.19 [-0.25; -0.13]	-0.16 [-0.49; 0.17]	NAI

Network meta-analysis results expressed as mean differences (MDs, %) with 95% confidence intervals (CIs). Negative MDs indicate lower HbA1c for the treatment listed in the column compared with that in the row. Abbreviations as in Table S6. *Denotes $p < 0.05$.*

Supplementary Figure S1. Treatment ranking based on surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) for AHI reduction.

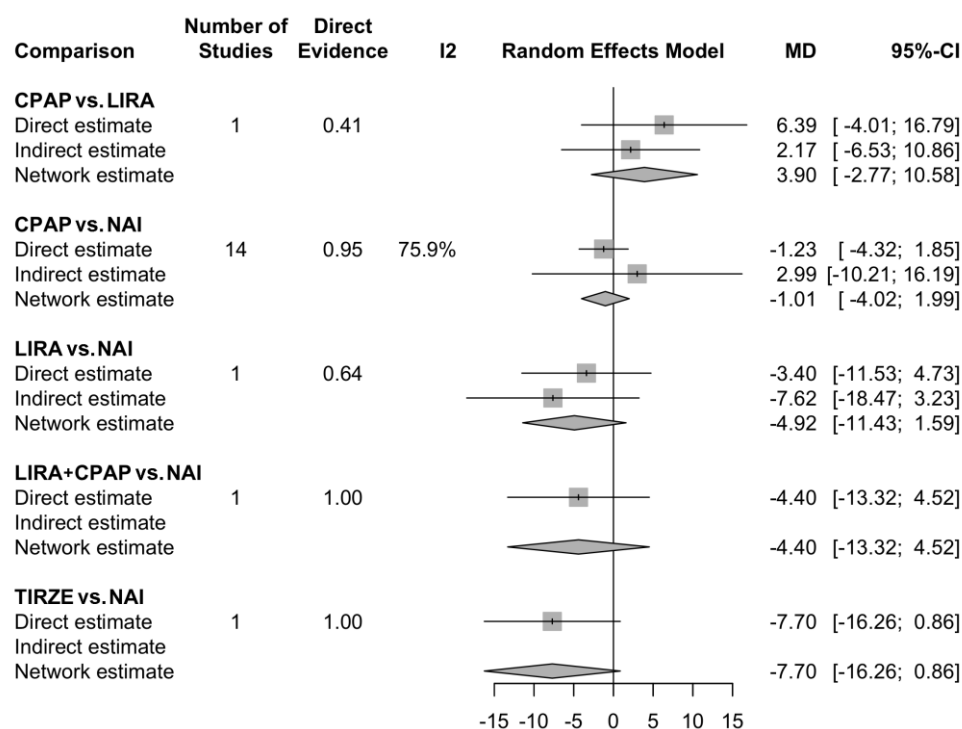
The figure depicts the probability of each intervention occupying each rank position; CPAP ranked highest for AHI reduction.



Supplementary Figure S2. Network meta-analysis of treatment effects on systolic blood pressure (SBP).

Values represent mean differences (MDs, mmHg) with 95% confidence intervals (CIs).

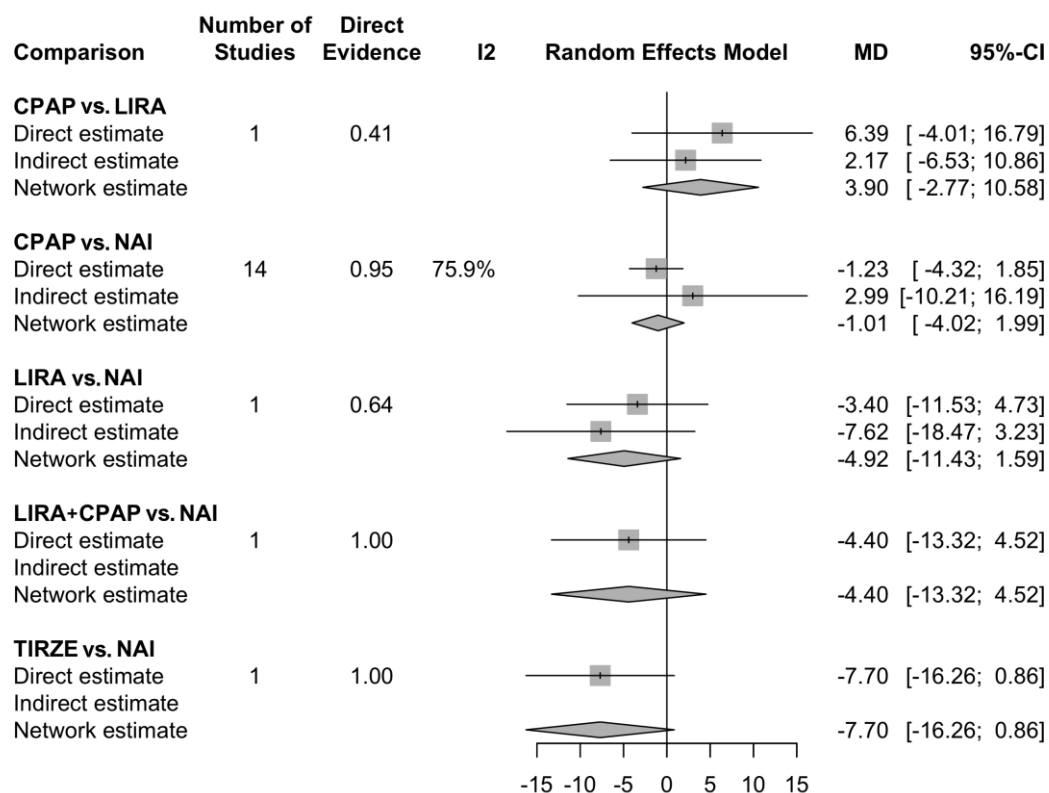
No intervention produced a statistically significant effect on SBP.



Supplementary Figure S3. Network meta-analysis of treatment effects on diastolic blood pressure (DBP).

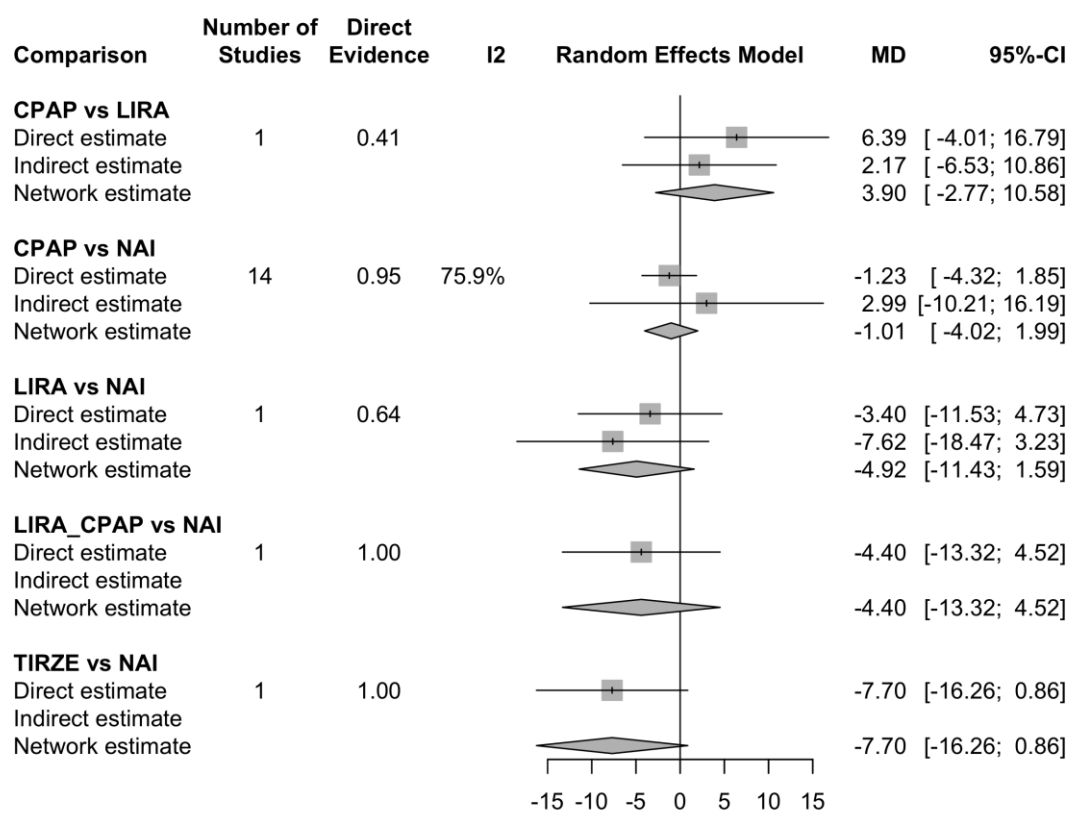
Values represent mean differences (MDs, mmHg) with 95% confidence intervals (CIs).

Liraglutide plus CPAP showed a small reduction in DBP versus no active intervention.



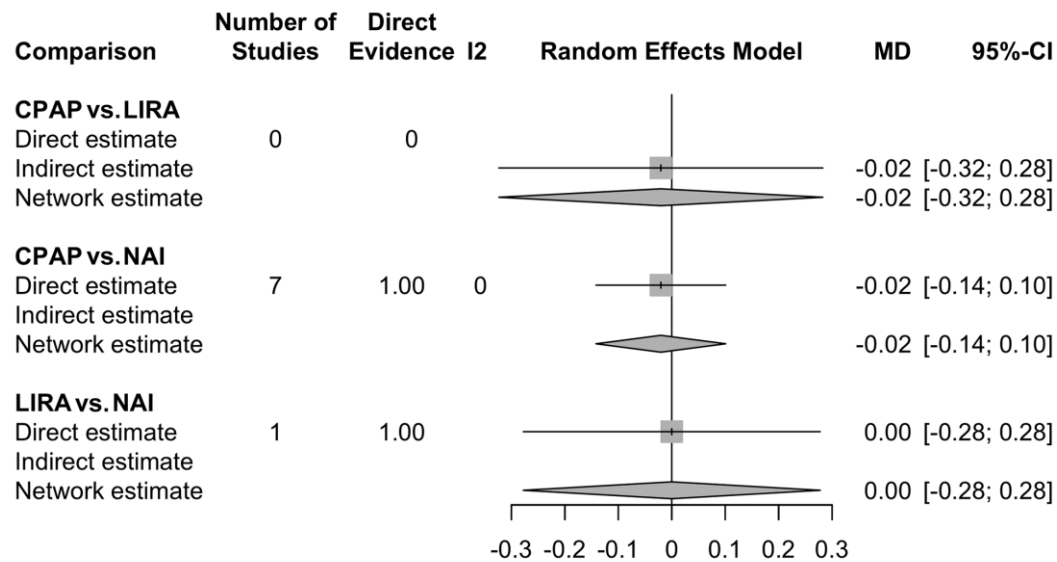
Supplementary Figure S4. Network meta-analysis of treatment effects on body mass index (BMI).

Values represent mean differences (MDs, kg/m²) with 95% confidence intervals (CIs).
Liraglutide and liraglutide plus CPAP produced the greatest reductions in BMI.



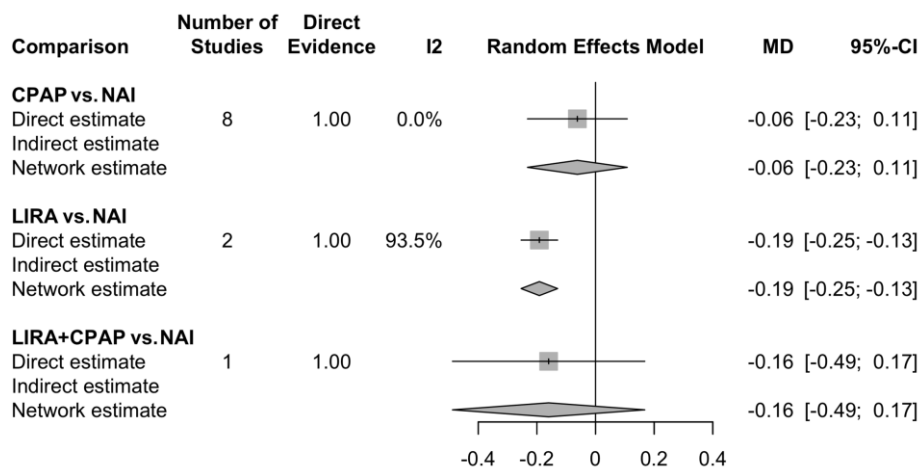
Supplementary Figure S5. Network meta-analysis of treatment effects on fasting glucose.

Values represent mean differences (MDs, mmol/L) with 95% confidence intervals (CIs).
No intervention significantly changed fasting glucose.



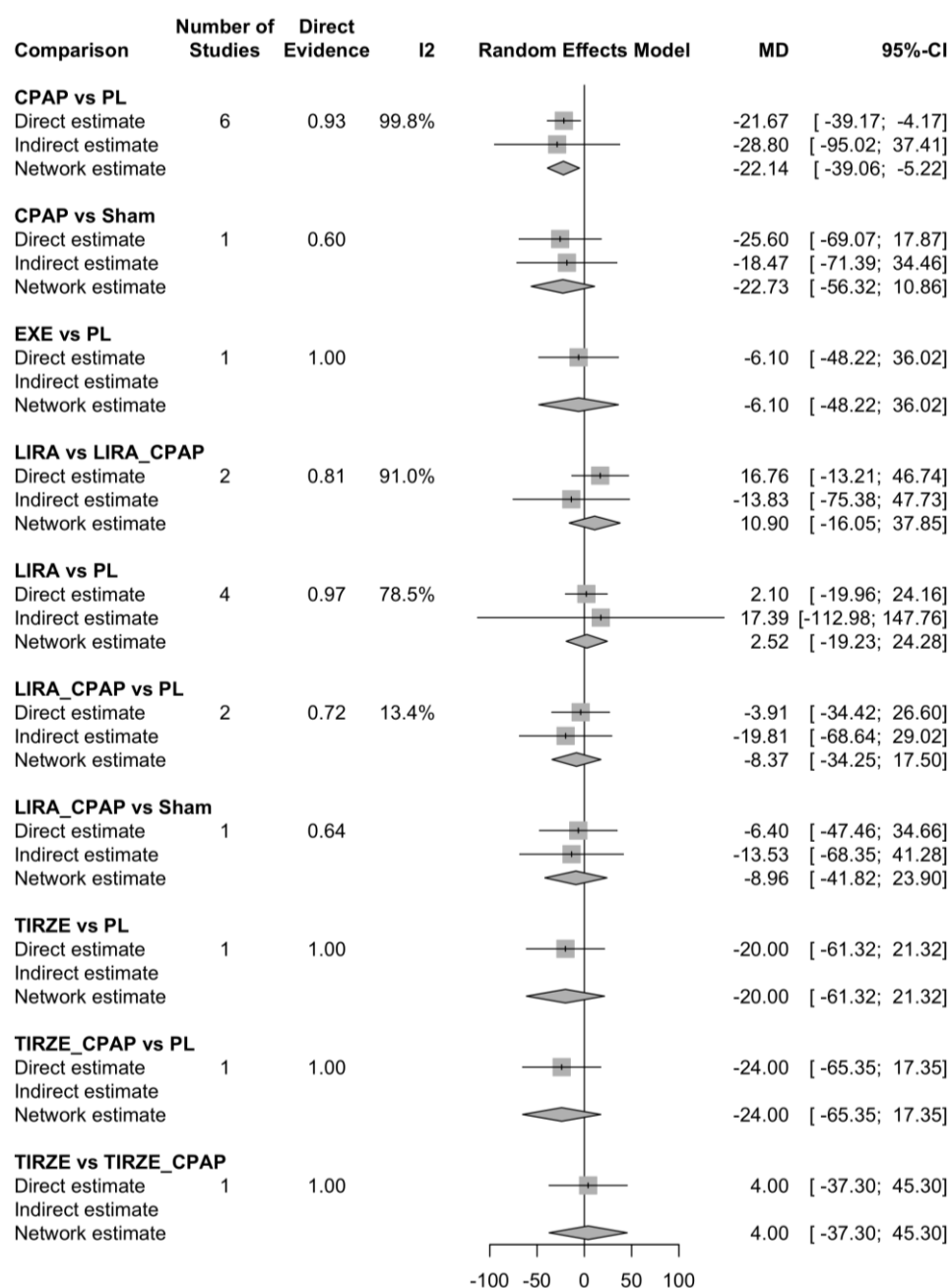
Supplementary Figure S6. Network meta-analysis of treatment effects on glycated haemoglobin (HbA1c).

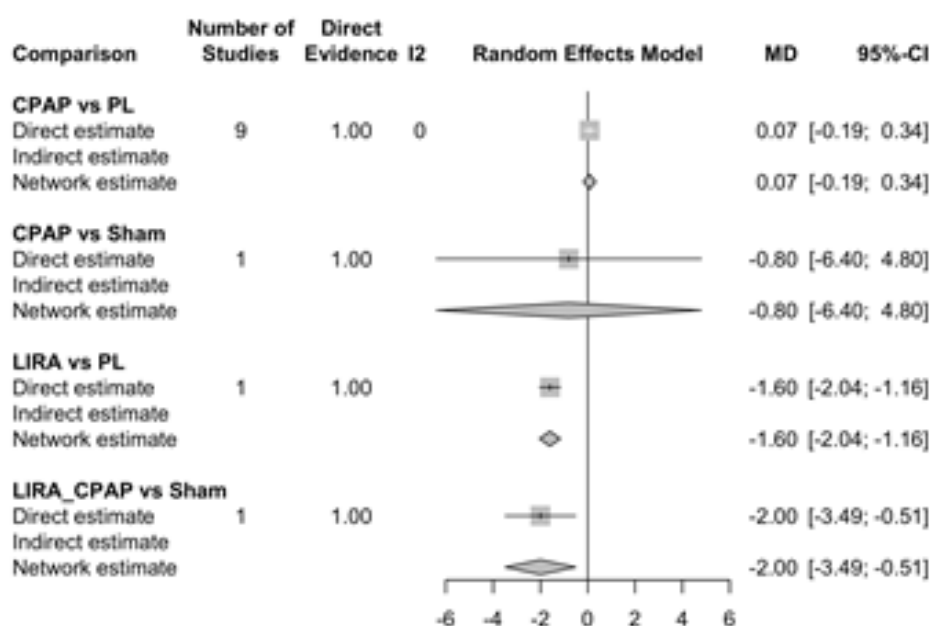
Values represent mean differences (MDs, %) with 95% confidence intervals (CIs).
Liraglutide significantly reduced HbA1c compared with no active intervention; CPAP showed no effect.



Supplementary Figure S7. Sensitivity network meta-analysis separating placebo and sham CPAP comparators. Treatment effect estimates for apnea–hypopnea index (AHI) and body mass index (BMI) were directionally consistent with the primary analysis, with overlapping confidence intervals across control types.

A) *AHI*



B) *BMI*

Supplementary Table S12. Design-specific decomposition of the Q statistic assessing inconsistency and heterogeneity according to control type (placebo vs sham CPAP).

Outcome	Design / Comparison	Q statistic	df	p-value
AHI	NAI vs CPAP (within-design)	2325.15	6	<0.0001
AHI	NAI vs liraglutide vs liraglutide + CPAP (within-design)	16.25	2	0.0003
AHI	Between designs (control type: NAI vs liraglutide)	0.30	1	0.5837
AHI	Between designs (control type: NAI vs liraglutide + CPAP)	1.16	1	0.2817
AHI	Placebo vs CPAP (within-design)	2318.08	5	<0.0001
AHI	Placebo vs liraglutide vs liraglutide + CPAP (within-design)	16.25	2	0.0003
AHI	Between designs (control type: CPAP vs sham CPAP)	1.30	1	0.2540
BMI	NAI vs CPAP (within-design)	4.14	9	0.9020
BMI	Placebo vs CPAP (within-design)	4.05	8	0.8530

Q statistics were obtained from design-by-treatment interaction models. Within-design Q statistics reflect heterogeneity within individual trial designs, whereas between-design Q statistics evaluate inconsistency attributable to differences in control type. Non-significant between-design Q values indicate no evidence that control type (placebo vs sham CPAP vs usual care) explains heterogeneity in network estimates.

Material Suplementar
Estudo 3

Liraglutida e exenatida na doença de Alzheimer e no comprometimento cognitivo leve: uma revisão sistemática e meta-análise dos resultados cognitivos

Supplementary File	
Supplementary Table S1	RoB2 Assessment
Supplementary Table S2	Sensitivity analysis for imputed correlation coefficients
Supplementary Table S3	GRADE summary of findings
Supplementary Table S4	Adherence and adverse events across included randomized controlled trials.

Table S1 . RoB2 Assessment

Domain	Cas et al., 2024	Gejl et al., 2016	Mullins et al., 2019
1. Randomization process	Some concerns – randomization method not fully described; unclear allocation concealment.	Low risk – described random sequence and concealment in protocol.	Low risk – reported random sequence generation and allocation concealment.
2. Deviations from intended interventions	High risk – “no treatment” control arm, open-label; participants and personnel aware of group allocation.	Low risk – double-blind design with matched placebo.	Low risk – double-blind and placebo-controlled.
3. Missing outcome data	Low risk – dropouts <10%, reasons balanced between groups.	Low risk – low attrition; intention-to-treat applied.	Some concerns – 2 dropouts in GLP-1 arm (≈15%) without clear imputation procedure.
4. Measurement of the outcome	Some concerns – cognitive testing not blinded; potential assessor bias possible.	Low risk – blinded outcome assessors for cognitive and metabolic measures.	Low risk – assessor blinding reported for all endpoints.
5. Selection of the reported result	Low risk – protocol publicly available, prespecified outcomes.	Low risk – consistent with published protocol (ClinicalTrials.gov NCT01469351).	Some concerns – minor deviations in reported timepoints (6, 12, 18 months).
Overall risk of bias (RoB2)	 High – due to open-label design and potential measurement bias.	 Low – fully blinded, consistent reporting.	 Some concerns – attrition and selective timing in reporting.

Table S2. Sensitivity analysis for imputed correlation coefficients ($r = 0.3, 0.5, 0.7$) used to derive SD of change-from-baseline

Outcome	Study	Group	$r = 0.3$ SD Δ	$r = 0.5$ SD Δ	$r = 0.7$ SD Δ	Direction of effect	Impact on pooled estimate
Cognition (SMD)	Gejl 2016	Liraglutide vs placebo	4.55	3.70	2.60	↓ favors GLP-1	Minimal – SMD shifts <0.05
	Cas 2024	Exenatide vs no treatment	6.10	4.90	3.45	↓ favors GLP-1	Minimal
	Mullins 2019	Exenatide vs placebo	7.20	5.80	4.10	↓ favors GLP-1	Minimal
FPG (SMD)	Gejl 2016	Liraglutide vs placebo	8.50	6.90	4.90	↓ favors GLP-1	<5% change in pooled SMD
	Cas 2024	Exenatide vs no treatment	9.10	7.40	5.30	↓ favors GLP-1	<10% change
	Mullins 2019	Exenatide vs placebo	11.0	8.90	6.20	↓ favors GLP-1	<10% change
Weight (MD, kg)	Gejl 2016	Liraglutide vs placebo	5.20	4.20	3.00	↓ favors GLP-1	negligible (<2%)
	Cas 2024	Exenatide vs no treatment	7.60	6.20	4.40	↓ favors GLP-1	negligible (<2%)

Table S3. GRADE

Review question: Do GLP-1 receptor agonists improve cognition in individuals with mild cognitive impairment, early Alzheimer's disease, or type 2 diabetes?

Summary of Findings Table (SoF)

Summary of Findings Table (SoF)								
Outcome (longest follow-up)	Participants (studies)	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Effect (random-effects model)	Certainty (GRADE)
Cognitive function (SMD, change from baseline)	86 (3)	Serious ¹	Serious ²	Not serious ³	Serious ⁴	Not assessable ⁵	SMD -0.22 [-0.82; 0.39]	Low
Fasting plasma glucose (SMD, change from baseline)	88 (3)	Serious ¹	Possible ⁶	Very serious ⁷	Very serious ⁷	Not assessable ⁵	SMD -2.04 [-5.87; 1.79]	Very low
Body weight (MD, kg, change from baseline)	66 (2)	Serious ¹	Not serious ⁸	Not serious	Serious ⁹	Not assessable ⁵	MD -2.27 [-7.37; 2.83]	Very low

E

Explanations and Justifications

1. **Risk of bias (–1):** Small sample sizes; one trial with a no-treatment control (Cas 2024) and unclear blinding. Change-score SDs were imputed.
2. **Inconsistency (–1):** Moderate heterogeneity ($I^2 \approx 47\%$) across cognitive outcomes using different instruments (MMSE vs WMS-IV).
3. **Indirectness:** All studies assessed validated cognitive or metabolic endpoints directly relevant to the target population.
4. **Imprecision (–1):** Wide 95% CIs crossing the null; total N insufficient to detect modest effects.
5. **Publication bias:** Fewer than 10 studies; funnel plots not interpretable. Not downgraded but labeled “not assessable.”
6. **Inconsistency (possible):** Moderate heterogeneity ($I^2 \approx 40\%$) with variability in variance magnitude; retained as “possible.”
7. **Imprecision (–2):** Extremely wide confidence interval (–5.9 to +1.8 SMD) compatible with both large benefit and harm; very low N.
8. **Inconsistency (not serious):** $I^2 \approx 0\%$; consistent direction of effect.
9. **Imprecision (–1):** Wide CI (–7.4 to +2.8 kg) crossing the null; total N small.

Table S4. Adherence and adverse events across included randomized controlled trials

Study	N Randomized	N Completed (%)	Duration	Main Adverse Events	Discontinuations due to AEs (%)
Gejl 2016	38	35 (92%)	26 weeks	Nausea (3), Vomiting (1)	1 (2.6%)
Mullins 2019	206	180 (87%)	18 months	GI discomfort (8), Headache (3)	6 (2.9%)
Dei Cas 2024	34	29 (85%)	12 months	Nausea (2), Mild hypoglycemia (0)	1 (3%)

Summary of study-level data on adherence rates and adverse events among participants receiving GLP-1 receptor agonists versus placebo. Reported completion rates refer to the percentage of participants who completed follow-up relative to those randomized. Adverse events were mild to moderate and mainly gastrointestinal, consistent with the known pharmacologic profile of GLP-1 receptor agonists. No serious treatment-related adverse events were reported in any trial.