

USO DE AGONISTAS DO GLP-1 E INCIDÊNCIA DE COLELITÍASE EM ADULTOS COM OBESIDADE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

USE OF GLP-1 AGONISTS AND INCIDENCE OF CHOLELITHIASIS IN ADULTS
WITH OBESITY: A SYSTEMATIC REVIEW

Ciências da Saúde • 29/09/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/790567364](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/790567364)

Mauriene Carvalho Mergarejo do Amaral¹

Rayanne Marciano Moreno Pereira²

Isabella Alves Grassi³

Lorena Tavares de Holanda⁴

Vera Mileide Trivellato Grassi⁵

Liliane Trivellato Grassi⁶

RESUMO

A obesidade é uma doença metabólica crônica, e os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) constituem importantes opções farmacológicas para seu tratamento. Entretanto, seu uso tem sido associado a possíveis eventos adversos hepatobiliares, especialmente a colelitíase. Diante disso, o presente estudo teve como objetivo revisar sistematicamente as evidências científicas sobre a associação entre o uso de agonistas do receptor GLP-1 e a ocorrência de colelitíase em adultos com obesidade, considerando possíveis mecanismos e fatores associados ao desenvolvimento de eventos hepatobiliares. Realizou-se uma revisão sistemática da literatura nas bases PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde, incluindo estudos publicados entre 2016 e 2026, nos idiomas português e inglês. Foram utilizados descritores relacionados aos agonistas do receptor GLP-1, semaglutida, liraglutida, tirzepatida, obesidade, colelitíase, cálculos biliares e doenças da vesícula biliar e das vias biliares, combinados pelos operadores booleanos AND e OR. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade e seleção, 12 publicações foram incluídas na análise. Os resultados demonstraram associação entre o uso de agonistas do receptor GLP-1 e a ocorrência de colelitíase e outros eventos relacionados à vesícula biliar e às vias biliares, embora a magnitude da associação variasse conforme o medicamento e o contexto clínico. A redução do peso corporal também foi apontada como possível fator associado, juntamente com alterações na motilidade gastrointestinal e no esvaziamento da vesícula. Conclui-se que esses medicamentos podem estar associados a eventos hepatobiliares em indivíduos com obesidade, sendo necessária avaliação individualizada do risco biliar.

Palavras-chave: Agonistas de GLP-1; Colelitíase; Obesidade.

ABSTRACT

Obesity is a chronic metabolic disease, and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists represent important pharmacological options for its treatment. However, their use has been associated with potential hepatobiliary adverse events, particularly cholelithiasis. Given this, the present study aimed to systematically review scientific evidence regarding the association between the use of GLP-1 receptor agonists and the occurrence of cholelithiasis in adults with obesity, considering potential mechanisms and factors associated with the development of hepatobiliary events. A systematic literature review was conducted using the PubMed and Virtual Health Library (VHL) databases, including studies published between 2016 and 2026 in Portuguese and English. Descriptors related to GLP-1 receptor agonists, semaglutide, liraglutide, tirzepatide, obesity, cholelithiasis, gallstones, and gallbladder and biliary tract diseases were used, combined with the Boolean operators AND and OR. Following the application of eligibility and selection criteria, 12 publications were included in the analysis. The results demonstrated an association between the use of GLP-1 receptor agonists and the occurrence of cholelithiasis and other gallbladder and biliary tract-related events, although the magnitude of the association varied depending on the medication and clinical context. Body weight reduction was also identified as a possible associated factor, alongside alterations in gastrointestinal motility and gallbladder emptying. It is concluded that these medications may be associated with hepatobiliary events in individuals with obesity, necessitating an individualized assessment of biliary risk.

Keywords: GLP-1 agonists; Cholelithiasis; Obesity.

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença metabólica crônica de elevada prevalência e está associada ao desenvolvimento de diversas complicações, incluindo *diabetes mellitus* tipo 2, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares e alterações hepatobiliares. Nesse contexto, os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) ganharam destaque nos últimos anos por apresentarem efeitos relevantes sobre o controle metabólico e, principalmente, sobre a redução do peso corporal. Esses medicamentos atuam de maneira semelhante ao GLP-1 endógeno, estimulando a secreção de insulina de forma dependente da glicose, reduzindo a secreção de glucagon e promovendo maior saciedade, além de retardarem o esvaziamento gástrico. A eficácia na redução ponderal fez com que fármacos dessa classe, como liraglutida e semaglutida, passassem a ocupar posição de destaque no tratamento farmacológico da obesidade, inclusive em indivíduos sem *diabetes mellitus* (Popoviciu *et al.*, 2023).

Paralelamente aos benefícios metabólicos, a utilização crescente dos agonistas do receptor GLP-1 despertou atenção para possíveis efeitos adversos sobre o sistema hepatobiliar. A colelitíase, caracterizada pela formação de cálculos no interior da vesícula biliar, apresenta relação com fatores como obesidade, alterações metabólicas e perda de peso, tornando particularmente relevante a avaliação desse desfecho em indivíduos submetidos a terapias farmacológicas para redução ponderal. Além da própria perda de peso, os agonistas do receptor GLP-1 podem interferir na fisiologia da vesícula biliar, incluindo alterações em sua contratilidade e em seu esvaziamento, mecanismos que podem favorecer a estase biliar e contribuir para a formação de cálculos em determinados pacientes. Em estudo randomizado realizado com adultos com sobrepeso ou obesidade, a liraglutida foi associada a alterações no

esvaziamento da vesícula biliar, reforçando a possibilidade de participação de mecanismos diretamente relacionados à motilidade vesicular (Nexoe-Larsen *et al.*, 2018).

A relação entre o uso desses medicamentos e as doenças da vesícula biliar, entretanto, não pode ser atribuída exclusivamente à ação farmacológica direta, uma vez que a magnitude da perda ponderal também constitui importante fator associado a esse desfecho. A redução rápida ou expressiva do peso corporal pode alterar a composição da bile e favorecer a formação de cálculos, enquanto os próprios agonistas do receptor GLP-1 podem modificar a motilidade gastrointestinal e biliar. Em uma ampla revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados, foi identificada associação entre a redução do peso corporal e maior risco de doenças da vesícula biliar e das vias biliares, reforçando a necessidade de considerar a perda ponderal como possível componente da relação observada entre essas terapias e os eventos hepatobiliares (Yang *et al.*, 2024).

Além dos mecanismos relacionados à perda de peso e às alterações da motilidade biliar, a ocorrência de colelitíase e de outros eventos hepatobiliares durante o uso de agonistas do receptor GLP-1 tem sido investigada em diferentes contextos clínicos. As evidências disponíveis sugerem uma associação entre o uso desses medicamentos e a ocorrência de eventos relacionados à vesícula biliar e às vias biliares, embora a magnitude dessa associação varie entre os estudos. Evidências reforçam essa possível relação e demonstram a relevância dos eventos hepatobiliares na avaliação da segurança desses medicamentos. Dessa forma, a investigação dessa associação torna-se particularmente importante diante da expansão do uso dos agonistas do receptor GLP-1 para o tratamento da

obesidade e para o controle do peso corporal (He *et al.*, 2022; Chiang *et al.*, 2025).

Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo revisar sistematicamente as evidências científicas acerca da associação entre o uso de agonistas do receptor GLP-1 e a ocorrência de colelitíase em adultos com obesidade, considerando os possíveis mecanismos envolvidos e os fatores associados ao desenvolvimento de eventos hepatobiliares.

2. METODOLOGIA

A presente investigação configura-se como uma revisão sistemática da literatura desenvolvida com o objetivo de reunir, analisar e sintetizar criticamente as evidências científicas disponíveis acerca da associação entre o uso de agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e a incidência de colelitíase em adultos com obesidade. A pesquisa foi conduzida seguindo as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), visando garantir maior transparência, rigor metodológico e reprodutibilidade durante as etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed (National Library of Medicine) e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), selecionadas por apresentarem ampla disponibilidade de publicações científicas relacionadas à Endocrinologia, Gastroenterologia, Obesidade, *Diabetes Mellitus* e Farmacologia. O período de publicação considerado compreendeu artigos publicados entre janeiro de 2016 e julho de 2026, contemplando

evidências recentes relacionadas à utilização dos agonistas do receptor GLP-1 e aos possíveis efeitos sobre a vesícula biliar e as vias biliares. Foram considerados estudos publicados nos idiomas inglês e português, priorizando-se aqueles disponíveis gratuitamente em texto completo (Open Access).

A estratégia de busca foi estruturada mediante o cruzamento de descritores controlados selecionados no Medical Subject Headings (MeSH) e nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Os principais termos utilizados foram: “Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists”, “GLP-1 Receptor Agonists”, “Semaglutide”, “Liraglutide”, “Tirzepatide”, “Obesity”, “Gallstones”, “Cholelithiasis”, “Gallbladder Disease” e “Biliary Disease”, bem como seus correspondentes em português. Os descritores foram combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, sendo utilizada como estratégia principal a seguinte expressão: (“GLP-1 Receptor Agonists” OR “Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists” OR “Semaglutide” OR “Liraglutide”) AND (“Obesity” OR “Overweight”) AND (“Cholelithiasis” OR “Gallstones” OR “Gallbladder Disease” OR “Biliary Disease”).

Quando necessário, foram empregadas estratégias complementares de busca com o objetivo de ampliar a identificação de estudos potencialmente relevantes, incluindo combinações envolvendo os descritores “Weight Loss”, “Gallbladder Emptying”, “Cholecystitis”, “Biliary Tract Disease”, “Gastrointestinal Adverse Events” e “Obesity Treatment”. Essas combinações foram utilizadas considerando que parte dos estudos não avaliava exclusivamente a colelitíase como desfecho primário, mas analisava de forma conjunta eventos relacionados à vesícula biliar e às vias biliares durante o tratamento com agonistas do receptor GLP-1.

Os critérios de inclusão compreenderam artigos científicos que investigassem a relação entre agonistas do receptor GLP-1 e eventos relacionados à formação de cálculos biliares ou doenças da vesícula biliar em adultos com sobrepeso ou obesidade. Foram priorizados ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, estudos de coorte, análises de segurança, revisões sistemáticas e metanálises que apresentassem informações relacionadas à incidência de colelitíase, colecistite, eventos biliares ou alterações no funcionamento da vesícula biliar associadas ao tratamento. Também foram considerados estudos que avaliassem medicamentos pertencentes à classe dos agonistas do receptor GLP-1, especialmente semaglutida e liraglutida, além de trabalhos que investigassem a influência da magnitude da perda ponderal, tratamento e características clínicas dos pacientes sobre o risco de eventos hepatobiliares.

Foram excluídos artigos duplicados, estudos sem disponibilidade do texto completo, editoriais, cartas ao editor, relatos de caso isolados, dissertações, teses, resumos publicados em anais de eventos científicos e trabalhos que não apresentassem relação direta com o objetivo da revisão. Também foram excluídos estudos realizados exclusivamente em populações pediátricas, pesquisas que não apresentassem informações relacionadas à ocorrência de colelitíase ou eventos biliares e trabalhos nos quais o uso de agonistas do receptor GLP-1 não constituísse exposição de interesse. Estudos envolvendo exclusivamente pacientes sem sobrepeso ou obesidade foram considerados apenas quando seus resultados apresentavam informações relevantes para a compreensão dos mecanismos ou da segurança hepatobiliar desses medicamentos.

Inicialmente, procedeu-se à leitura dos títulos e resumos dos estudos identificados durante a busca eletrônica, aplicando-se os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. Os artigos considerados potencialmente relevantes foram submetidos à leitura integral para confirmação da adequação ao objetivo da revisão. Após essa etapa, os estudos selecionados foram analisados individualmente, sendo extraídas informações referentes aos autores, ano de publicação, delineamento metodológico, população estudada, medicamento utilizado, dose administrada, objetivos, ocorrência de colelitíase e outros eventos relacionados à vesícula biliar e às vias biliares, além dos principais resultados apresentados pelos autores.

Os dados obtidos foram organizados em planilha padronizada, permitindo a sistematização das principais características dos estudos e a comparação entre as diferentes populações e intervenções avaliadas. Foram considerados aspectos relacionados à incidência de colelitíase, presença de colecistite e outros eventos hepatobiliares, além de possíveis fatores associados ao desenvolvimento dessas complicações, como intensidade da perda de peso, duração da exposição ao medicamento, dose utilizada e características clínicas dos indivíduos estudados. Posteriormente, realizou-se uma síntese narrativa das evidências, agrupando os achados conforme o perfil dos agonistas utilizados, os mecanismos fisiopatológicos envolvidos e os fatores relacionados ao risco de desenvolvimento de doenças da vesícula biliar.

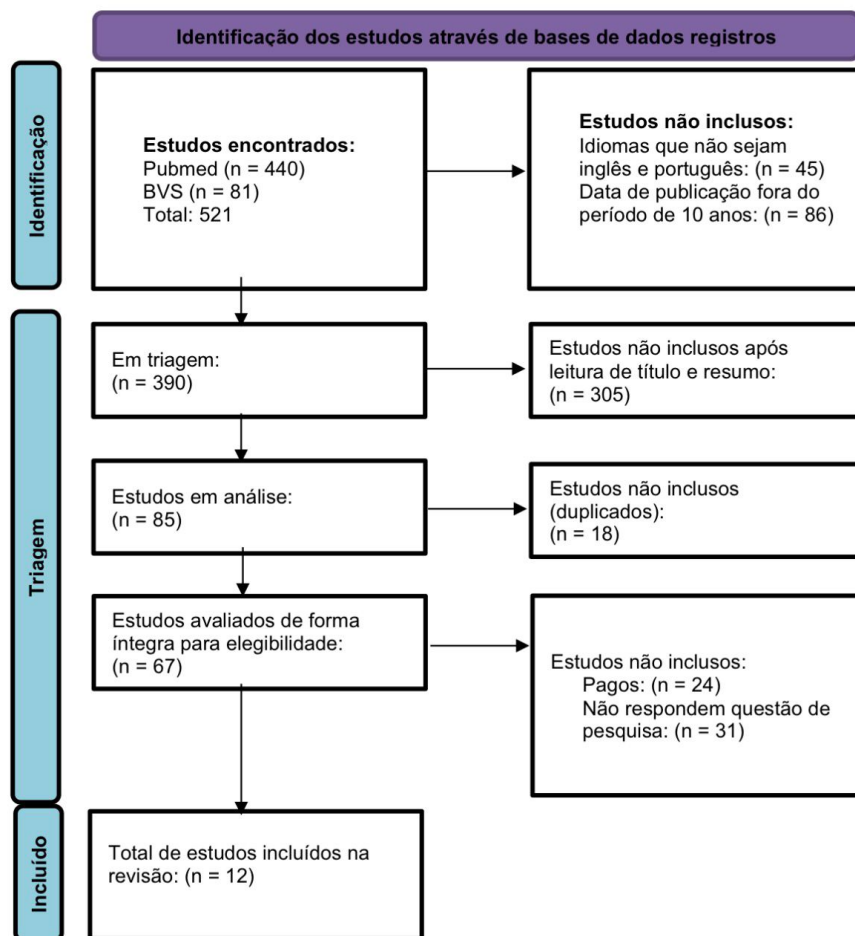
Para melhor apresentação dos resultados, os estudos foram sistematizados em duas categorias. A primeira contempla a caracterização geral das publicações, incluindo autoria, ano de publicação e título dos artigos selecionados. A segunda apresenta

uma síntese metodológica contendo o delineamento do estudo, o periódico científico, o objetivo e o método empregado. Essa organização permitiu sistematizar as principais características das publicações selecionadas e facilitar a análise comparativa das evidências disponíveis sobre a associação entre o uso de agonistas do receptor GLP-1 e a ocorrência de colelitíase e demais eventos hepatobiliares em adultos com obesidade.

3. RESULTADOS

A busca bibliográfica realizada nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) resultou na identificação de estudos relacionados ao uso de agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e à ocorrência de colelitíase e outras doenças da vesícula biliar em adultos com sobrepeso ou obesidade. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, incluindo período de publicação, idioma, disponibilidade do texto completo, população estudada e pertinência ao objetivo da pesquisa, foram selecionados 12 artigos científicos para compor esta revisão sistemática. O processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos foi conduzido conforme as recomendações do PRISMA, sendo apresentado na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos conforme as recomendações do PRISMA.



Fonte: Elaborado pelos autores, 2026.

A caracterização dos estudos incluídos foi realizada considerando autoria, ano de publicação e título dos artigos, permitindo identificar a distribuição temporal das pesquisas e os principais enfoques relacionados à segurança hepatobiliar dos agonistas do receptor GLP-1. Observou-se maior concentração de publicações nos anos mais recentes, acompanhando a expansão da utilização desses medicamentos no tratamento da obesidade e o crescente interesse na avaliação de seus efeitos adversos gastrointestinais e hepatobiliares. Os estudos selecionados contemplaram diferentes agonistas, especialmente semaglutida e liraglutida, além de análises envolvendo a classe de maneira geral, possibilitando uma avaliação abrangente da relação entre essas terapias e a ocorrência de colelitíase, colecistite e outros eventos biliares, conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1. Caracterização geral dos estudos incluídos na revisão.

Autores	Ano	Título
Faillie <i>et al.</i>	2016	Association of Bile Duct and Gallbladder Diseases With the Use of Incretin-Based Drugs in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus
Monami <i>et al.</i>	2017	Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials
Nexoe-Larsen <i>et al.</i>	2018	Effects of liraglutide on gallbladder emptying: A randomized, placebo-controlled trial in adults with overweight or obesity
Nauck <i>et al.</i>	2019	Effects of Liraglutide Compared With Placebo on Events of Acute Gallbladder or Biliary Disease in Patients With Type 2 Diabetes at High Risk for Cardiovascular Events in the LEADER Randomized Trial
He <i>et al.</i>	2022	Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases
Popoviciu <i>et al.</i>	2023	Emerging Role of GLP-1 Agonists in Obesity: A Comprehensive Review of Randomised Controlled Trials
Yang <i>et al.</i>	2024	Weight reduction and the risk of gallbladder and biliary disease: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials
Kommu e Berg	2024	Efficacy and safety of once-weekly subcutaneous semaglutide on weight loss in patients with overweight or obesity without diabetes mellitus—A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Gameil <i>et al.</i>	2024	The relative risk of clinically relevant cholelithiasis among glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus, real-world study
Chiang <i>et al.</i>	2025	Glucagon-like peptide-1 Receptor Agonists and Gastrointestinal Adverse Events: a Systematic Review and Meta-analysis
Safwan <i>et al.</i>	2025	Gastrointestinal safety of semaglutide and tirzepatide vs. placebo in obese individuals without diabetes: a systematic review and meta-analysis
Ukkonen <i>et al.</i>	2026	Gallbladder-Related Adverse Events With Semaglutide 2.4 mg: Pooled Analysis of Placebo-Controlled STEP Trials

Fonte: Elaborado pelos autores, 2026

Além da caracterização geral, realizou-se uma análise metodológica das publicações selecionadas, considerando o delineamento da pesquisa, o periódico científico, os objetivos e os métodos empregados. Essa etapa possibilitou identificar diferentes perspectivas sobre a relação entre os agonistas do receptor GLP-1 e os eventos hepatobiliares. Foram encontrados ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, análises de dados de ensaios clínicos, estudos de mundo real e revisões. A diversidade metodológica permitiu reunir informações referentes tanto aos mecanismos fisiológicos envolvidos quanto à frequência dos eventos biliares observados durante o tratamento, conforme apresentado na Tabela 2

Tabela 2. Síntese metodológica e objetivos dos estudos incluídos.

Artigo	Delineamento	Revista	Objetivo	Método
Faillie <i>et al.</i> (2016)	Estudo observacional de coorte	JAMA Internal Medicine	Avaliar a associação entre o uso de medicamentos baseados em incretinas e doenças da vesícula biliar e das vias biliares em pacientes com diabetes mellitus tipo 2	Análise observacional de dados clínicos para investigar a ocorrência de doenças biliares associadas ao uso de medicamentos baseados em incretinas
Monami <i>et al.</i> (2017)	Revisão sistemática e metanálise	Diabetes, Obesity and Metabolism	Avaliar a segurança dos agonistas do receptor GLP-1 quanto à ocorrência de pancreatite, câncer pancreático e colelitíase	Síntese quantitativa de dados provenientes de ensaios clínicos randomizados
Nexoe-Larsen <i>et al.</i> (2018)	Ensaio clínico randomizado	Diabetes, Obesity and Metabolism	Avaliar os efeitos da liraglutida sobre o esvaziamento da vesícula biliar em adultos com sobrepeso ou obesidade	Ensaio randomizado e controlado por placebo com avaliação da função vesicular
Nauck <i>et al.</i> (2019)	Ensaio clínico randomizado	Diabetes Care	Avaliar eventos agudos da vesícula biliar	Análise de eventos biliares ocorridos

			e das vias biliares associados à liraglutida	durante o estudo LEADER
He <i>et al.</i> (2022)	Revisão sistemática e metanálise	JAMA Internal Medicine	Avaliar a associação entre agonistas do receptor GLP-1 e doenças da vesícula biliar e vias biliares	Síntese quantitativa de ensaios clínicos randomizados
Popoviciu <i>et al.</i> (2023)	Revisão de ensaios clínicos randomizados	International Journal of Molecular Sciences	Avaliar eficácia e segurança dos agonistas GLP-1 no tratamento da obesidade	Revisão de ensaios clínicos relacionados ao tratamento da obesidade
Yang <i>et al.</i> (2024)	Revisão sistemática e metanálise	Obesity Reviews	Avaliar a relação entre redução de peso e risco de doenças da vesícula biliar e vias biliares	Síntese de ensaios clínicos randomizados
Kommu e Berg (2024)	Revisão sistemática e metanálise	Obesity Reviews	Avaliar eficácia e segurança da semaglutida semanal para redução do peso corporal	Metanálise de ensaios clínicos randomizados em indivíduos com sobrepeso ou obesidade sem diabetes

Gameil <i>et al.</i> (2024)	Estudo observacional de mundo real	Diabetology & Metabolic Syndrome	Comparar o risco de colelitíase clinicamente relevante entre diferentes agonistas GLP-1	Análise retrospectiva de dados clínicos de pacientes com diabetes mellitus tipo 2
Chiang <i>et al.</i> (2025)	Revisão sistemática e metanálise	Gastroenterology	Avaliar eventos adversos gastrointestinais associados aos agonistas do receptor GLP-1	Síntese quantitativa de estudos clínicos
Safwan <i>et al.</i> (2025)	Revisão sistemática e metanálise	Annals of Saudi Medicine	Avaliar a segurança gastrointestinal de semaglutida e tirzepatida em indivíduos com obesidade sem diabetes	Metanálise de ensaios clínicos controlados por placebo
Ukkonen <i>et al.</i> (2026)	Análise agrupada de ensaios clínicos	Diabetes, Obesity and Metabolism	Avaliar eventos adversos relacionados à vesícula biliar durante o tratamento com semaglutida 2,4 mg	Análise agrupada dos ensaios STEP controlados por placebo

Fonte: Elaborado pelos autores, 2026.

Os estudos analisados apontaram uma relação relevante entre o uso de agonistas do receptor GLP-1 e a ocorrência de eventos relacionados à vesícula biliar, embora a magnitude dessa associação tenha variado entre os estudos e conforme o medicamento e o contexto clínico avaliados. A colelitíase esteve entre os principais desfechos observados, acompanhada por eventos como colecistite e outras doenças da vesícula biliar e das vias biliares. Além da possível influência dos agonistas do receptor GLP-1 sobre a motilidade gastrointestinal e o esvaziamento vesicular, a perda ponderal promovida por esses medicamentos também pode desempenhar papel importante nesse processo, especialmente quando ocorre de maneira expressiva. De forma geral, as evidências analisadas indicam que a ocorrência de eventos hepatobiliares deve ser compreendida considerando a interação entre os efeitos do tratamento, a redução do peso corporal e os fatores associados à formação de cálculos biliares.

4. DISCUSSÃO

A relação entre o uso de agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e a ocorrência de alterações da vesícula biliar ganhou relevância à medida que esses medicamentos passaram a ser utilizados de forma mais ampla no tratamento da obesidade e de outras alterações metabólicas. Embora os benefícios relacionados à redução do peso corporal e ao controle glicêmico sejam amplamente reconhecidos, a possibilidade de eventos hepatobiliares constitui um aspecto importante na avaliação da segurança dessas terapias. He *et al.* (2022), em sua revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados, identificaram associação entre o uso de agonistas do receptor GLP-1 e maior risco de doenças da vesícula biliar e das vias biliares,

incluindo colelitíase. Esses achados reforçam a necessidade de considerar os eventos biliares como um possível desfecho associado ao tratamento, especialmente diante da expansão do uso desses medicamentos para o controle do peso corporal. Popoviciu *et al.* (2023), ao revisarem ensaios clínicos relacionados ao tratamento da obesidade, também destacaram a elevada eficácia dos agonistas do GLP-1 na redução ponderal, aspecto que deve ser analisado conjuntamente com seu perfil de segurança.

A associação entre esses medicamentos e os eventos biliares, entretanto, deve ser compreendida a partir da interação entre diferentes fatores fisiológicos e metabólicos. A formação de cálculos biliares envolve alterações na composição da bile, na motilidade da vesícula e no equilíbrio metabólico, sendo a redução do peso corporal um fator reconhecidamente relacionado ao desenvolvimento de colelitíase. Yang *et al.* (2024) identificaram associação entre a redução ponderal e maior risco de doenças da vesícula biliar e das vias biliares, em revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Dessa forma, os resultados sugerem que parte dos eventos observados durante tratamentos destinados à redução do peso pode estar relacionada às próprias alterações metabólicas decorrentes da perda ponderal, não sendo possível atribuir todos os eventos hepatobiliares exclusivamente à ação farmacológica dos agonistas do receptor GLP-1.

A possibilidade de ocorrência de eventos biliares associados às terapias baseadas em incretinas também foi demonstrada em estudos realizados em diferentes contextos clínicos. Faillie *et al.* (2016), em estudo envolvendo pacientes com diabetes mellitus tipo 2, avaliaram a ocorrência de doenças da vesícula biliar e das vias biliares associadas ao uso de medicamentos baseados em

incretinas. Os resultados demonstraram associação entre o uso de análogos do GLP-1 e maior risco de doenças da vesícula biliar e das vias biliares, contribuindo para o estabelecimento de evidências epidemiológicas sobre a segurança hepatobiliar dessa classe terapêutica. Posteriormente, Monami *et al.* (2017), por meio de ensaios clínicos randomizados, também avaliaram a segurança dos agonistas do receptor GLP-1, incluindo a ocorrência de colelitíase entre os desfechos analisados. A presença de resultados semelhantes em estudos com diferentes desenhos metodológicos reforça a necessidade de considerar os eventos biliares na avaliação da segurança dos agonistas do receptor GLP-1.

A influência dos agonistas do receptor GLP-1 sobre a função da vesícula biliar também merece atenção, uma vez que alterações na dinâmica do esvaziamento vesicular podem contribuir para a formação de cálculos em indivíduos predispostos. Nexoe-Larsen *et al.* (2018) investigaram especificamente os efeitos da liraglutida sobre o esvaziamento da vesícula biliar em adultos com sobrepeso ou obesidade, por meio de um ensaio clínico randomizado e controlado por placebo. A avaliação da função vesicular demonstrou que a liraglutida pode interferir na dinâmica de esvaziamento da vesícula, fornecendo uma possível explicação fisiológica para parte dos eventos biliares observados em estudos clínicos. Esse resultado é relevante porque estabelece uma ligação entre uma alteração funcional mensurável e a possibilidade de desenvolvimento de condições que favoreçam a estase biliar, embora não permita afirmar que essa alteração seja, isoladamente, responsável pela ocorrência de colelitíase.

Os achados relacionados às alterações funcionais da vesícula encontram correspondência em evidências clínicas sobre a

ocorrência de eventos biliares. Nauck *et al.* (2019), ao analisarem dados do estudo LEADER, avaliaram a ocorrência de eventos agudos da vesícula biliar e das vias biliares em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 tratados com liraglutida ou placebo. A ocorrência desses eventos entre os participantes tratados com liraglutida reforça a relevância clínica da possível associação entre essa terapia e alterações hepatobiliares. Quando analisados conjuntamente com os resultados de Nexoe-Larsen *et al.* (2018), esses dados permitem estabelecer uma relação entre alterações da função vesicular e a ocorrência de eventos biliares clinicamente identificáveis, embora as diferenças entre os desenhos e as populações dos estudos exijam cautela na interpretação dos resultados.

A comparação entre os estudos iniciais e as evidências mais recentes demonstra uma evolução na compreensão da segurança hepatobiliar dos agonistas do receptor GLP-1. Enquanto Faillie *et al.* (2016) e Monami *et al.* (2017) contribuíram para identificar a ocorrência de eventos biliares em pacientes submetidos a terapias incretínicas, os estudos posteriores passaram a investigar de maneira mais específica os mecanismos fisiológicos e os diferentes contextos de utilização desses medicamentos. He *et al.* (2022) ampliaram essa perspectiva ao reunir dados de diferentes ensaios clínicos e demonstrar associação entre os agonistas do receptor GLP-1 e doenças da vesícula biliar e das vias biliares. Em conjunto, essas evidências sustentam a hipótese de que os eventos hepatobiliares constituem um aspecto relevante da segurança dessa classe farmacológica e justifica a continuidade da investigação sobre seus mecanismos e sua ocorrência em indivíduos com obesidade.

Os estudos mais recentes reforçam que a associação entre os agonistas do receptor GLP-1 e os eventos biliares também pode ser

observada em indivíduos submetidos a tratamentos voltados especificamente à redução do peso corporal. Kommu e Berg (2024) avaliaram a eficácia e a segurança da semaglutida em adultos com sobrepeso ou obesidade sem diabetes mellitus, por meio de uma revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Os resultados demonstraram maior ocorrência de alterações relacionadas à vesícula biliar entre os indivíduos tratados com semaglutida, incluindo aumento da ocorrência de colelitíase. Esses achados são relevantes para a presente revisão porque demonstram que a ocorrência de eventos biliares não está restrita a pacientes com diabetes mellitus tipo 2, podendo também ser identificada em populações nas quais o principal objetivo terapêutico é a redução do peso corporal. Dessa maneira, os resultados contribuem para fortalecer a importância da avaliação hepatobiliar em indivíduos com obesidade submetidos ao tratamento com agonistas do receptor GLP-1.

A evidência proveniente de estudos realizados em condições de prática clínica também contribui para a compreensão desse fenômeno. Gameil *et al.* (2024) investigaram em um estudo de mundo real, o risco de colelitíase clinicamente relevante entre pacientes com diabetes mellitus tipo 2 tratados com diferentes agonistas do receptor GLP-1. A utilização de dados provenientes da prática clínica possibilita complementar os resultados observados nos ensaios clínicos randomizados, uma vez que permite avaliar a ocorrência dos eventos em condições mais próximas da realidade assistencial. A identificação de casos de colelitíase nesse contexto reforça a possibilidade de que os eventos hepatobiliares observados nos estudos experimentais também apresentem relevância clínica fora de ambientes rigidamente controlados. Entretanto, as diferenças metodológicas entre estudos observacionais e ensaios

clínicos devem ser consideradas, principalmente em relação à possibilidade de fatores de confusão relacionados às características dos pacientes e às condições clínicas associadas.

Outro aspecto importante é que os eventos biliares podem integrar um espectro mais amplo de manifestações gastrointestinais associadas aos agonistas do receptor GLP-1. Chiang *et al.* (2025), em revisão sistemática e metanálise envolvendo ensaios clínicos randomizados, avaliaram a ocorrência de eventos adversos gastrointestinais relacionados a essa classe terapêutica. Entre os desfechos analisados, a colelitíase apresentou maior ocorrência entre os participantes expostos aos agonistas do receptor GLP-1 em comparação aos grupos controle. Esses resultados demonstram que as alterações hepatobiliares podem ser compreendidas dentro de um conjunto mais amplo de efeitos gastrointestinais associados à utilização desses medicamentos. A identificação consistente desse desfecho em uma análise de grande número de participantes também contribui para sustentar a relevância clínica da associação observada, embora a presença de fatores relacionados à perda ponderal e às características individuais dos pacientes continue sendo importante para a interpretação dos resultados.

A relação entre os eventos biliares e o tratamento da obesidade também foi evidenciada em uma análise direcionada a indivíduos sem diabetes mellitus. Safwan *et al.* (2025) avaliaram a segurança gastrointestinal da semaglutida e da tirzepatida em indivíduos com obesidade, por meio da análise de ensaios clínicos, em uma revisão sistemática e metanálise. Os resultados indicaram aumento da ocorrência de eventos relacionados à vesícula biliar, especialmente colelitíase, entre os indivíduos tratados com semaglutida, enquanto os resultados referentes à tirzepatida não demonstraram associação

estatisticamente significativa com aumento do risco biliar. Esses achados demonstram que a ocorrência de eventos hepatobiliares pode apresentar diferenças entre os medicamentos avaliados, reforçando a necessidade de interpretar os resultados de maneira individualizada e considerando as características de cada agente terapêutico. Ao mesmo tempo, os resultados devem ser analisados com cautela, pois diferenças entre os estudos incluídos podem influenciar a magnitude das associações observadas.

As evidências mais recentes também incluem análises específicas de grandes conjuntos de ensaios clínicos, permitindo uma avaliação mais abrangente da segurança hepatobiliar dos medicamentos utilizados para redução do peso corporal. Ukkonen *et al.* (2026), por meio de uma análise agrupada dos ensaios clínicos STEP (Semaglutide Treatment Effect in People with obesity) controlados por placebo, investigaram especificamente a ocorrência de eventos adversos relacionados à vesícula biliar em indivíduos tratados com semaglutida. A análise agrupada possibilita aumentar a capacidade de identificação de eventos relativamente menos frequentes e fornece uma visão integrada dos resultados observados em diferentes estudos clínicos. A presença de eventos relacionados à vesícula biliar nessa população reforça a necessidade de considerar a segurança hepatobiliar como parte da avaliação global dos tratamentos farmacológicos para obesidade. Esses resultados são particularmente relevantes diante da expansão do uso da semaglutida para controle do peso, uma vez que demonstram que os benefícios relacionados à redução ponderal devem ser avaliados conjuntamente com possíveis eventos adversos.

De maneira geral, os estudos incluídos nesta revisão demonstram uma tendência consistente de associação entre o uso de agonistas

do receptor GLP-1 e a ocorrência de colelitíase e outros eventos relacionados à vesícula biliar e às vias biliares. Entretanto, a interpretação dessa associação deve considerar a heterogeneidade dos desenhos metodológicos, das populações estudadas e dos contextos clínicos avaliados. Enquanto estudos experimentais permitem maior controle sobre variáveis clínicas, estudos observacionais e análises de mundo real contribuem para demonstrar a ocorrência desses eventos na prática assistencial. Além disso, as evidências relacionadas à perda ponderal indicam que parte do risco pode estar relacionada às próprias alterações metabólicas decorrentes da redução do peso corporal, somadas aos possíveis efeitos dos medicamentos sobre a fisiologia gastrointestinal e biliar. Portanto, os resultados desta revisão sugerem que a ocorrência de eventos hepatobiliares deve ser reconhecida como um aspecto relevante da segurança dos agonistas do receptor GLP-1, especialmente no contexto do tratamento da obesidade, sem que isso diminua os benefícios clínicos desses medicamentos quando utilizados de maneira adequada.

5. CONCLUSÃO

O uso dos agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) representa uma importante estratégia farmacológica para o tratamento da obesidade, proporcionando benefícios relevantes na redução do peso corporal e no controle de diferentes parâmetros metabólicos. Entretanto, a crescente utilização desses medicamentos também tornou necessária uma avaliação mais aprofundada de seu perfil de segurança, especialmente em relação aos eventos relacionados à vesícula biliar e às vias biliares. A análise dos estudos incluídos nesta revisão

demonstra que a ocorrência de colelitíase e de outros eventos hepatobiliares constitui um aspecto relevante a ser considerado durante o tratamento com essa classe farmacológica.

As evidências analisadas sugerem que a ocorrência de alterações biliares durante o uso dos agonistas do receptor GLP-1 apresenta origem multifatorial. Possíveis alterações na motilidade gastrointestinal e no esvaziamento da vesícula biliar podem contribuir para condições favoráveis à estase biliar, enquanto a própria redução do peso corporal também pode estar relacionada ao desenvolvimento de cálculos biliares. Dessa forma, os eventos hepatobiliares observados durante o tratamento não devem ser atribuídos exclusivamente a uma ação farmacológica direta, sendo necessário considerar a interação entre os efeitos dos medicamentos, as alterações metabólicas associadas à perda ponderal e as características clínicas individuais dos pacientes.

Os resultados também demonstram que as evidências disponíveis não permitem considerar todos os agonistas do receptor GLP-1 como completamente homogêneos em relação aos eventos hepatobiliares. Liraglutida e semaglutida foram os medicamentos mais representados entre os estudos analisados, com evidências de associação com colelitíase e outros eventos relacionados à vesícula biliar em diferentes contextos clínicos. Entretanto, as diferenças entre os desenhos dos estudos, as características das populações avaliadas e os medicamentos investigados dificultam a realização de comparações diretas entre os fármacos. Assim, embora os resultados indiquem uma possível relação entre essa classe terapêutica e os eventos biliares, não é possível estabelecer, com base nas evidências analisadas, uma hierarquia definitiva de risco entre os diferentes medicamentos.

Apesar da associação observada, os benefícios proporcionados pelos agonistas do receptor GLP-1 no tratamento da obesidade permanecem clinicamente relevantes. A possibilidade de ocorrência de eventos biliares deve, portanto, ser considerada dentro de uma avaliação individualizada de risco e benefício, não constituindo, por si só, motivo para contraindicação generalizada dessa classe terapêutica. A avaliação das características clínicas dos pacientes, a atenção à presença de fatores predisponentes e o acompanhamento adequado de indivíduos que apresentem sintomas sugestivos de doença biliar podem contribuir para o reconhecimento e a abordagem precoce dessas complicações.

Conclui-se que o uso de agonistas do receptor GLP-1 em adultos com obesidade está associado à ocorrência de colelitíase e de outros eventos relacionados à vesícula biliar e às vias biliares. Entretanto, essa relação apresenta caráter multifatorial e deve ser interpretada considerando tanto os possíveis efeitos fisiológicos dos medicamentos quanto as alterações metabólicas associadas à redução do peso corporal. Diante disso, são necessários acompanhamento clínico individualizado e novos estudos, especialmente aqueles direcionados a populações com obesidade, que permitam esclarecer os mecanismos envolvidos e determinar com maior precisão a magnitude do risco hepatobiliar associado a cada medicamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CHIANG, C.-H. *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and gastrointestinal adverse events: a systematic review and meta-analysis. **Gastroenterology**, 2025. DOI: 10.1053/j.gastro.2025.06.003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40499738/>.

FAILLIE, J. L. *et al.* Association of bile duct and gallbladder diseases with the use of incretin-based drugs in patients with type 2 diabetes mellitus. **JAMA Internal Medicine**, v. 176, n. 10, p. 1474-1481, 2016. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.1531. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27478902/>.

GAMEIL, M. A. *et al.* The relative risk of clinically relevant cholelithiasis among glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus, real-world study. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 16, n. 1, p. 293, 2024. DOI: 10.1186/s13098-024-01526-2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39633496/>.

HE, L. *et al.* Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonist use with risk of gallbladder and biliary diseases. **JAMA Internal Medicine**, v. 182, n. 5, p. 513-519, 2022. DOI: 10.1001/jamainternmed.2022.0338. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8961394/>.

KOMMU, S.; BERG, R. L. Efficacy and safety of once-weekly subcutaneous semaglutide on weight loss in patients with overweight or obesity without diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Obesity Reviews**, 2024. DOI: 10.1111/obr.13792. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38923272/>.

MONAMI, M. *et al.* Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): data from randomized controlled trials. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 19, n. 9, p. 1233-1241, 2017. DOI: 10.1111/dom.12926. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28244632/>.

NAUCK, M. A. *et al.* Effects of liraglutide compared with placebo on events of acute gallbladder or biliary disease in patients with type 2 diabetes at high risk for cardiovascular events in the LEADER randomized trial. **Diabetes Care**, v. 42, n. 10, p. 1912-1920, 2019. DOI: 10.2337/dc19-0415. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7364668/>.

NEXO-E-LARSEN, C. C. *et al.* Effects of liraglutide on gallbladder emptying: a randomized, placebo-controlled trial in adults with overweight or obesity. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 20, n. 11, p. 2557-2564, 2018. DOI: 10.1111/dom.13420. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6220792/>.

POPOVICIU, M. S. *et al.* Emerging role of GLP-1 agonists in obesity: a comprehensive review of randomised controlled trials. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 13, p. 10449, 2023. DOI: 10.3390/ijms241310449. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37445623/>.

SAFWAN, M. *et al.* Gastrointestinal safety of semaglutide and tirzepatide vs. placebo in obese individuals without diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Annals of Saudi Medicine**, v. 45, n. 2, p. 129-143, 2025. DOI: 10.5144/0256-4947.2025.129. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12542916/>.

UKKONEN, M. *et al.* Gallbladder-related adverse events with semaglutide 2.4 mg: pooled analysis of placebo-controlled STEP trials. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, 2026. DOI: 10.1111/dom.71087. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42410302/>.

YANG, W. *et al.* Weight reduction and the risk of gallbladder and biliary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Obesity Reviews**, v. 25, n. 6, 2024. DOI: 10.1111/obr.13725. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38346789/>.

¹ Discente do Curso Superior de Medicina do Centro Universitário Estácio do Pantanal (Cáceres-MT). E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

² Discente do Curso Superior de Medicina do Centro Universitário Estácio do Pantanal (Cáceres-MT). E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

³ Discente do Curso Superior em Medicina, Centro Universitário Estácio do Pantanal- UNIPANTANAL. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁴ Discente do curso Superior de Medicina do Centro Universitário Estácio do Pantanal (Cáceres-MT). E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁵ Doutora em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde (PPGBiosaúde) pela Universidade Luterana do Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁶ Docente do curso de Medicina no Centro Universitário Estácio do Pantanal (Cáceres-MT), Doutora em Engenharia Biomédica pela Universidade Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

