

EFEITOS GASTROINTESTINAIS ASSOCIADOS À ADMINISTRAÇÃO DE TIRZEPATIDA

**GASTROINTESTINAL EFFECTS ASSOCIATED WITH THE ADMINISTRATION OF
TIRZEPATIDE**

 <https://doi.org/10.63330/aurumpub.036-007>

Wilson Foré

Medicina pela UEG

E-mail: wilsoncccfore@gmail.com

Lidiane Ladeia Malheiros Souto

Médica

E-mail: lidianemalheiros@gmail.com

Robson Figueredo Rocker

Medicina, revalidado pela Universidade Federal do Mato Grosso do Sul

E-mail: Robsonfigueredos@icloud.com

Isadora Barbosa Castro

Médica pela Universidade Federal de Uberlândia

E-mail: isadorabarboac98@gmail.com

Luiz Henrique Menezes Oliveira

São Leopoldo Mandic Campinas

E-mail: luizhmo01@gmail.com

Fabiana Rocha da Silva

Medicina, UNIFESO

E-mail: bibinharocha@hotmail.com

José Idygleikson Guedes Medeiros

UNIFIP - Centro Universitário de Patos - PB

E-mail: josemedeiros@med.fiponline.edu.br

Wilton Pereira dos Santos

Medicina pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Medicina

E-mail: wiltonpereiradosantos@yahoo.com.br

Rafael Kubo Ugatti de Souza

Medicina

Puccamp

E-mail: rafakub@gmail.com

RESUMO

A tirzepatida, agonista duplo dos receptores do GLP-1 (glucagon-like peptide-1) e do GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide), tem demonstrado eficácia superior no controle glicêmico e na perda

ponderal. Entretanto, sua administração está consistentemente associada a efeitos adversos gastrointestinais, que representam a principal causa de descontinuação terapêutica. Este artigo revisa os principais efeitos gastrointestinais da tirzepatida, seus mecanismos fisiopatológicos, incidência, fatores de risco, impacto clínico e implicações para a prática médica.

Palavras-chave: Tirzepatida; Efeitos gastrointestinais; Diabetes mellitus tipo 2; Obesidade; Inibidor duplo do receptor GLP-1/GIP; Náusea; Vômito; Diarreia.

ABSTRACT

Tirzepatide, a dual agonist of GLP-1 (glucagon-like peptide-1) and GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide) receptors, has demonstrated superior efficacy in glycemic control and weight loss. However, its administration is consistently associated with gastrointestinal adverse effects, which represent the main cause of treatment discontinuation. This article reviews the main gastrointestinal effects of tirzepatide, its pathophysiological mechanisms, incidence, risk factors, clinical impact, and implications for medical practice.

Keywords: Tirzepatide; Gastrointestinal effects; Type 2 diabetes mellitus; Obesity; Dual GLP-1/GIP receptor inhibitor; Nausea; Vomiting; Diarrhea.

1 INTRODUÇÃO

A tirzepatida é um fármaco incretinomimético de ação dupla, atuando como agonista dos receptores do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP). Essa dupla agonização promove efeitos metabólicos sinérgicos, incluindo aumento da secreção de insulina dependente de glicose, supressão da liberação de glucagon, melhora da sensibilidade periférica à insulina e modulação central dos centros hipotalâmicos de controle da saciedade.

Entre os efeitos fisiológicos mais relevantes destacam-se o retardo do esvaziamento gástrico, a redução da ingestão calórica por diminuição do apetite e a atenuação da glicemia pós-prandial, contribuindo de forma significativa para o controle glicêmico e a perda ponderal. O retardo do esvaziamento gástrico decorre principalmente da ação do GLP-1 sobre o trato gastrointestinal, com redução da motilidade antral e aumento do tônus pilórico, levando a uma liberação mais lenta do conteúdo gástrico para o duodeno.

O uso progressivamente ampliado da tirzepatida no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e, de forma off-label, da obesidade, tem evidenciado um perfil de segurança gastrointestinal comparável ao dos agonistas isolados do receptor de GLP-1, porém com maior frequência e intensidade dos eventos adversos em determinados

subgrupos de pacientes. Ensaios clínicos de fase III demonstram que eventos gastrointestinais ocorrem em aproximadamente 60–70% dos pacientes tratados, sendo essa a principal causa de descontinuação terapêutica, responsável por até 6–8% das interrupções do tratamento.

Apesar dessa elevada incidência, a relevância clínica dos efeitos gastrointestinais associados à tirzepatida permanece frequentemente subestimada na prática assistencial. Esses eventos exercem impacto direto sobre a adesão ao tratamento, a qualidade de vida e a segurança do paciente, podendo desencadear complicações secundárias clinicamente relevantes, como desidratação, distúrbios hidroeletrólíticos, hipotensão, insuficiência renal pré-renal e falha terapêutica indireta, especialmente em populações vulneráveis, como idosos e pacientes com comorbidades gastrointestinais pré-existent.

O seguinte artigo objetivou descrever acerca das manifestações gastrointestinais oriundas da administração de tirzepatida.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo qualitativo de revisão narrativa, adequado para debater sobre a associação entre o uso da tirzepatida e a manifestação de sintomas gastrointestinais. É composto por uma análise abrangente da literatura, a qual o método baseou-se por ser uma análise bibliográfica, foram recuperados artigos indexados nas bases de dados do PubMed, Lilacs, SciELO, Latindex e demais literaturas pertinentes a temática, durante o mês de janeiro de 2026, tendo como período de referência os últimos 15 anos. Foram utilizados os termos de indexação ou descritores: inapetência, esvaziamento gástrico, concentração, náuseas e vômitos, diarreia isolados ou de forma combinada. O critério eleito para inclusão das publicações era ter as expressões utilizadas nas buscas no título ou palavras-chave, ou ter explícito no resumo que o texto se relaciona ao tema eleito. Os artigos excluídos não continham o critério de inclusão estabelecido e/ou apresentavam duplicidade, ou seja, publicações restauradas em mais de uma das bases de dados. Também foram excluídas dissertações e teses. Após terem sido recuperadas as informações-alvo, foi conduzida, inicialmente, a leitura dos títulos e resumos. Posteriormente, foi realizada a leitura completa dos 10 textos. Como eixos de análise, buscou-se inicialmente classificar os estudos quanto às particularidades da amostragem, delimitando aqueles cujas amostras são dos efeitos colaterais e aqueles cujas amostras são das manifestações gastrointestinais. A partir daí, prosseguiu-se com a análise da fundamentação teórica dos estudos, bem como a observação das características gerais dos artigos, tais como ano de publicação e língua, seguido dos seus objetivos. Por fim, realizou-se a apreciação da metodologia utilizada, resultados obtidos e discussão

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca dos artigos que compuseram este estudo identificou 25 referências a respeito da associação

entre o uso da tirzepatida e a manifestação de sintomas gastrointestinais nas bases de dados referidas, das quais 09 publicações foram incluídas na revisão. Entre os estudos selecionados, 7 artigos são de abordagem teórica, 1 apresenta desenho transversal, dois artigos tratam de um estudo de caso. Observou-se a prevalência de publicações na língua inglesa, representando 84% do total, quando comparada as línguas espanhola (9,6%) e portuguesa (6,4%).

3.1 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DOS EFEITOS GASTROINTESTINAIS

Os efeitos gastrointestinais associados à tirzepatida decorrem predominantemente de sua ação farmacodinâmica sobre o trato gastrointestinal superior e sobre os eixos neuroendócrinos que regulam a motilidade e a secreção digestiva. A ativação simultânea dos receptores do glucagon-like peptide-1 (GLP-1) e do glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) promove uma desaceleração significativa do esvaziamento gástrico, fenômeno mais pronunciado nas fases iniciais do tratamento e após incrementos de dose, com impacto direto na dinâmica pós-prandial. Observa-se, ainda, redução da motilidade gastrointestinal ao longo do intestino delgado, associada à diminuição do peristaltismo e ao prolongamento do tempo de trânsito intestinal.

Adicionalmente, a tirzepatida atua sobre centros hipotalâmicos responsáveis pelo controle da saciedade e do comportamento alimentar, intensificando sinais anorexígenos e reduzindo a ingestão calórica, efeito que, embora desejável do ponto de vista metabólico, contribui para sintomas como plenitude gástrica precoce, náuseas e intolerância alimentar. Paralelamente, há modulação da secreção gástrica e pancreática, com alterações na liberação de ácido clorídrico e de enzimas digestivas, o que pode interferir nos processos digestivos e absorptivos.

Esse conjunto de alterações fisiológicas, apesar de integrar o mecanismo terapêutico da droga, estabelece um cenário favorável ao desenvolvimento de manifestações gastrointestinais, especialmente quando a titulação da dose é acelerada, quando há aumento abrupto da concentração plasmática ou na presença de condições gastrointestinais pré-existent, como gastroparesia, dispepsia funcional ou síndromes de hipomotilidade intestinal, potencializando a gravidade e a persistência dos sintomas.

3.2 PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS NÁUSEAS E VÔMITOS

As náuseas constituem os eventos adversos gastrointestinais mais frequentemente associados ao uso da tirzepatida, apresentando elevada incidência, sobretudo nas fases iniciais do tratamento e nos períodos subsequentes ao escalonamento posológico. Tais manifestações tendem a ser dose-dependentes e refletem a resposta adaptativa incompleta do trato gastrointestinal e do sistema nervoso central à ação farmacológica da droga. Os episódios de vômitos, embora menos prevalentes, são clinicamente relevantes e ocorrem com maior frequência em pacientes expostos a doses mais elevadas, progressões rápidas de dose ou concentrações

plasmáticas abruptamente aumentadas.

Do ponto de vista fisiopatológico, esses sintomas decorrem principalmente do retardo acentuado do esvaziamento gástrico, que promove distensão gástrica prolongada e aumento da pressão intraluminal, além da ativação direta de vias centrais envolvidas na gênese da náusea e do reflexo emético, particularmente no tronco encefálico e na área postrema. Adicionalmente, a modulação dos aferentes vagais e a interferência na integração neuroentérica contribuem para a intensificação da sensação de mal-estar gastrointestinal.

Clinicamente, náuseas e vômitos podem comprometer de forma significativa a adesão terapêutica, favorecer desidratação, distúrbios hidroeletrólíticos e perda ponderal excessiva, além de interferir na absorção de fármacos administrados por via oral. A persistência ou gravidade desses sintomas exige reavaliação da estratégia terapêutica, incluindo ajustes posológicos, prolongamento da fase de titulação ou, em casos selecionados, a suspensão do tratamento.

3.3 DIARREIA

A diarreia associada ao uso da tirzepatida apresenta fisiopatologia multifatorial e está relacionada à interferência direta da droga sobre os mecanismos reguladores da função intestinal. A ativação dos receptores de GLP-1 e GIP promove alterações na motilidade do intestino delgado e do cólon, com desorganização do padrão peristáltico e redução do tempo de trânsito intestinal em segmentos distais. Concomitantemente, observa-se modulação da secreção de líquidos e eletrólitos pela mucosa intestinal, favorecendo o aumento do conteúdo luminal e a diminuição da consistência das fezes.

Além disso, há evidências de que a tirzepatida possa influenciar a composição e a atividade funcional da microbiota intestinal, contribuindo para alterações fermentativas e produção excessiva de gases, o que potencializa o quadro diarreico. Em uma parcela dos pacientes, especialmente durante as fases iniciais do tratamento ou após aumentos de dose, a diarreia pode assumir caráter persistente ou recorrente, resultando em desidratação, distúrbios hidroeletrólíticos como hiponatremia e hipocalcemia —, perda ponderal não intencional e comprometimento do estado nutricional.

Do ponto de vista clínico, a diarreia pode impactar de forma significativa a tolerabilidade do tratamento e a adesão terapêutica, além de interferir na absorção de medicamentos administrados por via oral. Quadros prolongados ou intensos demandam monitorização clínica cuidadosa, ajuste posológico e, em situações específicas, a reavaliação da continuidade do uso da tirzepatida.

3.4 CONSTIPAÇÃO

Embora menos frequentemente relatada do que outros eventos gastrointestinais, a constipação associada à tirzepatida constitui um efeito adverso clinicamente relevante e potencialmente subestimado. Sua ocorrência

é mais prevalente em populações vulneráveis, como pacientes idosos, indivíduos com baixo nível de atividade física, ingestão hídrica insuficiente ou em uso concomitante de fármacos com efeito constipante, incluindo opioides, anticolinérgicos, antidepressivos tricíclicos e suplementos de ferro.

Do ponto de vista fisiopatológico, a constipação decorre principalmente da redução da motilidade intestinal induzida pela ativação dos receptores de GLP-1 e GIP, com diminuição do peristaltismo colônico e prolongamento do tempo de trânsito intestinal. Adicionalmente, o retardo do esvaziamento gástrico e a redução global da ingestão alimentar, frequentemente observados durante o tratamento, contribuem para menor estímulo mecânico do cólon, agravando a hipomotilidade. Alterações na secreção intestinal de líquidos também podem resultar em fezes mais ressecadas e de difícil eliminação.

Clinicamente, a constipação pode evoluir com desconforto abdominal, distensão, dor à evacuação e sensação de evacuação incompleta, impactando negativamente a qualidade de vida e a adesão terapêutica. Em casos mais graves ou prolongados, pode haver risco aumentado de fecaloma, exacerbação de hemorroidas ou fissuras anais, exigindo monitorização clínica, intervenções dietéticas, ajustes posológicos e, eventualmente, tratamento farmacológico específico.

3.5 DOR ABDOMINAL E DISTENSÃO ABDOMINAL

A dor abdominal, a sensação de plenitude pós-prandial precoce e a distensão abdominal figuram entre as queixas gastrointestinais frequentemente associadas ao uso da tirzepatida, embora sejam, na prática clínica, subvalorizadas ou interpretadas como manifestações transitórias sem relevância clínica. Esses sintomas decorrem principalmente da lentificação global do trânsito gastrointestinal induzida pela ativação dos receptores de GLP-1 e GIP, com retardo do esvaziamento gástrico, acúmulo de conteúdo intraluminal e aumento da produção de gases ao longo do trato digestivo.

Adicionalmente, a alteração da motilidade intestinal e a modulação da função neuroentérica podem resultar em hipersensibilidade visceral, contribuindo para a percepção exacerbada de desconforto e dor abdominal, especialmente em pacientes com antecedentes de distúrbios gastrointestinais funcionais, como dispepsia funcional ou síndrome do intestino irritável. A redução da ingestão alimentar, associada a refeições menores e mais espaçadas, pode ainda modificar os padrões fisiológicos de contração intestinal, agravando a sensação de distensão.

Do ponto de vista clínico, a persistência desses sintomas pode comprometer de forma significativa a qualidade de vida, interferir no padrão alimentar e reduzir a adesão ao tratamento, levando à descontinuação da terapêutica ou ao uso inadequado da medicação. A presença de dor abdominal intensa, progressiva ou associada a sinais sistêmicos deve motivar investigação adicional, a fim de excluir complicações gastrointestinais ou intolerância significativa à tirzepatida.

3.6 EVENTOS GASTROINTESTINAIS GRAVES E COMPLICAÇÕES POTENCIAIS

Embora a maioria dos eventos gastrointestinais associados à tirzepatida seja classificada como leve a moderada, a ocorrência de manifestações mais graves, ainda que menos frequente, demanda atenção clínica rigorosa. Há relatos de exacerbação ou precipitação de gastroparesia clinicamente significativa, caracterizada por retardo acentuado do esvaziamento gástrico, náuseas refratárias, vômitos persistentes e intolerância alimentar progressiva.

Adicionalmente, foram descritos casos de íleo funcional e hipomotilidade intestinal importante, sobretudo em pacientes com fatores predisponentes ou após escalonamento rápido de dose.

Em indivíduos com histórico prévio de doenças gastrointestinais funcionais ou estruturais — como gastroparesia diabética, dispepsia funcional, doença do refluxo gastroesofágico grave ou síndromes de pseudo-obstrução intestinal — o uso da tirzepatida pode desencadear descompensações clínicas relevantes, com impacto direto na segurança e na continuidade do tratamento. A intolerância alimentar severa pode culminar em perda ponderal excessiva, desnutrição e distúrbios hidroeletrólíticos, exigindo suspensão da medicação e suporte clínico.

A possível associação entre a tirzepatida e pancreatite aguda permanece objeto de debate na literatura, não havendo, até o momento, evidência causal definitiva. Contudo, diante do mecanismo de ação incretinomimético e de relatos isolados, impõe-se vigilância clínica especialmente em pacientes com fatores de risco, como histórico prévio de pancreatite, hipertrigliceridemia, etilismo ou litíase biliar. A ocorrência de dor abdominal intensa, persistente ou irradiada para dorso, associada a náuseas e vômitos, deve motivar investigação imediata e interrupção temporária do tratamento até esclarecimento diagnóstico.

3.7 IMPACTO NA ABSORÇÃO DE MEDICAMENTOS CONCOMITANTES

O retardo do esvaziamento gástrico induzido pela tirzepatida pode comprometer a absorção de fármacos de uso oral, especialmente aqueles com janela terapêutica estreita ou dependentes de absorção intestinal previsível. Esse efeito é particularmente crítico no uso concomitante de anticoncepcionais orais hormonais, anticoagulantes e determinados antibióticos, configurando um risco clínico frequentemente negligenciado.

3.8 ESTRATÉGIAS DE MITIGAÇÃO E MANEJO CLÍNICO

A prevenção e o manejo dos efeitos gastrointestinais exigem abordagem individualizada e incluem a titulação lenta e criteriosa da dose; orientação dietética adequada, com refeições menores e fracionadas; avaliação prévia de doenças gastrointestinais; monitoramento rigoroso nas fases iniciais e após ajustes de dose, reavaliação da continuidade do tratamento diante de intolerância persistente.

A manifestação de sintomas gastrointestinais e a suposta tolerância sob o argumento de que são

“esperados” constitui falha de julgamento clínico e pode comprometer a segurança do paciente.

4 CONCLUSÃO

Os efeitos gastrointestinais associados à administração da tirzepatida são frequentes, previsíveis e biologicamente plausíveis, refletindo diretamente seu mecanismo de ação. Embora geralmente classificados como leves a moderados, podem assumir relevância clínica significativa, impactando a adesão terapêutica, a absorção de medicamentos concomitantes e a qualidade de vida. A banalização desses eventos, especialmente no contexto do uso off-label e da medicalização da obesidade, representa um risco assistencial que não deve ser ignorado. O uso responsável da tirzepatida exige vigilância ativa, educação do paciente e postura crítica do prescriptor.

REFERÊNCIAS

1. KARRAR, H.R.; *et al.* Tirzepatide-Induced Gastrointestinal Manifestations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PubMed*, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37908927/>
2. PATEL, H.; *et al.* Gastrointestinal adverse events and weight reduction in people with type 2 diabetes treated with tirzepatide in the SURPASS clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37853960/>
3. MISHRA, R.; *et al.* Adverse Events Related to Tirzepatide: A Dose- Dependent Analysis of Gastrointestinal Symptoms. *Journal of the Endocrine Society*, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36789109/>
4. TONG, K.; *et al.* Gastrointestinal Adverse Events of Tirzepatide in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37904345/>
5. FRÍAS, J.P.; *et al.* Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 2021 — relata eventos gastrointestinais (náusea, diarreia e vômito) entre os desfechos adversos mais frequentes. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107519>
6. JASTREBOFF, A.M.; *et al.* Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *New England Journal of Medicine*, 2022 — descreve eventos gastrointestinais como os efeitos adversos mais relatados em estudos de obesidade. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2206038>
7. TIAN, Q.; *et al.* Efficacy and Safety of Tirzepatide for Weight Loss: Focus on Gastrointestinal Side Effects. *Frontiers in Endocrinology*, 2025. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2025.1593134/full>
8. ALMANSOUR, H.A.; *et al.* Real-World Safety Concerns of Tirzepatide: Gastrointestinal Adverse Events in Pharmacovigilance Data. *Healthcare (Basel)*, 2025. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2227-9032/13/18/2259>

9. Rubino, D.M.; *et al.* Gastrointestinal tolerability and weight reduction associated with tirzepatide in adults with obesity or overweight with and without type 2 diabetes in the SURMOUNT-1 to -4 trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39789843/>
10. FARZAM, K.; *et al.* Tirzepatide — Type 2 Diabetes and Weight Loss: Adverse Gastrointestinal Drug Reactions Profile. *NCBI Bookshelf*, 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585056/>