


**AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ORIUNDAS DA EXTENSÃO TERAPÊUTICA DA TIRZEPATIDA****CLINICAL MANIFESTATIONS ARISING FROM THE THERAPEUTIC EXTENSION OF TIRZEPATIDE** <https://doi.org/10.63330/aurumpub.049-003>

**Thais Garcia Freire de Oliveira**  
Odontologia  
Faculdade UNIRV  
E-mail: drathaisgfo@gmail.com

**Luiza Fellows de Carvalho**  
Medica pela UFRJ (já formada)  
E-mail: Luiza.fellows@gmail.com

**Virgínia de Barros Mazotto**  
Medicina, Facultad Maria Auxiliadora – PY  
E-mail: virginiamazotto@gmail.com

**Jose Valdeci Almeida Gitirana**  
Graduado em Farmácia (Brasil), graduado em Medicina (Paraguai)  
E-mail: jgitirana@gmail.com

**RESUMO**

A tirzepatida é um agonista duplo dos receptores de GLP-1 (glucagon-like peptide-1) e GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide), inicialmente indicada para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2. Contudo, sua extensão terapêutica para manejo da obesidade e outras condições metabólicas tem ampliado seu uso clínico. Este artigo analisa, de forma crítica e baseada em mecanismos fisiopatológicos, as principais manifestações clínicas associadas ao uso prolongado da tirzepatida, destacando efeitos gastrointestinais, metabólicos, cardiovasculares e potenciais complicações raras, com ênfase na individualização terapêutica e na farmacovigilância.

**Palavras-chave:** Semiologia; Gastrointestinais; Incretinas; Perda ponderal.

**ABSTRACT**

Tirzepatide is a dual agonist of GLP-1 (glucagon-like peptide-1) and GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide) receptors, initially indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus. However, its therapeutic extension to the management of obesity and other metabolic conditions has broadened its clinical use. This article critically analyzes, based on pathophysiological mechanisms, the main clinical

manifestations associated with the prolonged use of tirzepatide, highlighting gastrointestinal, metabolic, cardiovascular effects and potential rare complications, with emphasis on therapeutic individualization and pharmacovigilance.

**Keywords:** Semiology; Gastrointestinal; Incretins; Weight loss.

## 1 INTRODUÇÃO

A tirzepatida configura-se como um agente farmacológico inovador pertencente à classe dos agonistas duplos dos receptores de incretinas, com atividade simultânea sobre os receptores do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP). Esse duplo mecanismo de ação promove efeitos sinérgicos na regulação da homeostase glicêmica, por meio do aumento da secreção de insulina dependente de glicose, supressão da secreção de glucagon, retardo do esvaziamento gástrico e modulação central do apetite, resultando também em redução significativa do peso corporal.

A ampliação de suas indicações terapêuticas, inicialmente restritas ao manejo do diabetes mellitus tipo 2, para o tratamento da obesidade e de condições metabólicas associadas, tem contribuído para um aumento expressivo da exposição populacional ao fármaco, inclusive em indivíduos sem hiperglicemia manifesta. Esse cenário amplia o espectro de utilização clínica, mas simultaneamente impõe desafios relevantes no que concerne à avaliação de segurança a médio e longo prazo.

Nesse contexto, a extensão terapêutica da tirzepatida suscita preocupações quanto ao seu perfil de segurança, sobretudo em virtude da ampla distribuição dos receptores de GLP-1 e GIP em diversos sistemas fisiológicos, incluindo o trato gastrointestinal, sistema cardiovascular, sistema nervoso central e eixo pancreatobiliar. Evidências emergentes apontam para a necessidade de vigilância quanto a eventos adversos gastrointestinais persistentes, risco potencial de pancreatite, alterações na motilidade gastrointestinal, efeitos sobre a vesícula biliar (como colelitíase), além de possíveis repercussões cardiovasculares e neuroendócrinas ainda não completamente elucidadas.

Adicionalmente, a utilização prolongada em populações heterogêneas — especialmente fora do contexto estritamente diabético — levanta questionamentos acerca de adaptações fisiológicas compensatórias, impacto sobre a massa magra, possíveis deficiências nutricionais secundárias à redução da ingestão alimentar e efeitos sobre o metabolismo energético basal. Dessa forma, embora os benefícios metabólicos da tirzepatida sejam robustos e bem documentados, torna-se imperativa a condução de estudos longitudinais e de farmacovigilância ativa para melhor caracterização de seu perfil de segurança, permitindo uma prescrição mais criteriosa, individualizada e baseada em evidências

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, com busca realizada em bases de dados como PubMed, SciELO e LILACS, incluindo estudos publicados nos últimos 10 anos. Foram utilizados descritores relacionados as manifestações clínicas oriundas da extensão terapêutica da tirzepatida

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 3.1 MECANISMOS FARMACOLÓGICOS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

A tirzepatida, um agonista duplo dos receptores de incretinas (GLP-1 e GIP), exerce seus efeitos metabólicos por meio de uma complexa interação de vias hormonais, pancreáticas, gastrointestinais e centrais, resultando em repercussões clínicas amplas e, por vezes, multifatoriais. Seus principais mecanismos de ação incluem:

**Potenciação da secreção de insulina dependente da glicose:** ocorre por ativação direta das células  $\beta$  pancreáticas, promovendo liberação insulínica de forma glicose-dependente, o que reduz o risco de hipoglicemia em monoterapia.

Clinicamente, esse efeito contribui para melhora significativa do controle glicêmico, mas pode predispor à hipoglicemia quando associado a sulfonilureias ou insulina exógena.

**Supressão da secreção de glucagon:** mediada pela ação sobre células  $\alpha$  pancreáticas, resultando em redução da produção hepática de glicose. Tal mecanismo contribui para a diminuição da glicemia de jejum, porém pode interferir na resposta contrarregulatória em situações de hipoglicemia prolongada.

**Retardo do esvaziamento gástrico:** efeito mediado principalmente via receptor de GLP-1, com impacto direto na motilidade gastrointestinal. Essa ação está associada à redução dos picos glicêmicos pós-prandiais, mas também explica a elevada incidência de sintomas gastrointestinais, como náuseas, vômitos, plenitude pós-prandial e, em alguns casos, gastroparesia funcional.

**Ação central sobre centros reguladores do apetite:** a tirzepatida atua em núcleos hipotalâmicos, promovendo aumento da saciedade e redução da ingestão alimentar. Esse efeito é determinante para a perda ponderal observada, porém pode levar a ingestão calórica insuficiente, risco de perda de massa magra e impacto nutricional em uso prolongado.

**Modulação do metabolismo lipídico:** envolve melhora da sensibilidade à insulina, redução da lipogênese hepática e aumento da oxidação de ácidos graxos.

Clinicamente, associa-se à redução de triglicerídeos, melhora do perfil lipídico e possível impacto benéfico na esteatose hepática não alcoólica.

Apesar dos benefícios metabólicos robustos, esses mesmos mecanismos estão diretamente relacionados às manifestações clínicas adversas observadas na prática. Entre elas destacam-se distúrbios gastrointestinais (os mais frequentes e dose-dependentes), alterações na dinâmica da vesícula biliar (incluindo

risco aumentado de colelitíase, possivelmente relacionado à rápida perda de peso), além de potenciais efeitos sobre o eixo pancreático, ainda sob investigação.

Adicionalmente, a ação prolongada sobre vias incretínicas pode induzir adaptações fisiológicas compensatórias, cujas implicações clínicas a longo prazo permanecem incompletamente elucidadas. Nesse sentido, a compreensão detalhada desses mecanismos é fundamental para antecipação de efeitos adversos, adequada seleção de pacientes e individualização terapêutica, especialmente em contextos de uso expandido para além do diabetes mellitus tipo 2.

### **3.1.1 Manifestações gastrointestinais**

#### **3.1.1.1 Sintomas predominantes**

Os eventos adversos gastrointestinais constituem as manifestações clínicas mais frequentes associadas ao uso da tirzepatida, sendo, em geral, dose-dependentes e mais pronunciados durante as fases iniciais de titulação. Entre os principais sintomas, destacam-se: náuseas, vômitos, diarreia, constipação, dispepsia, plenitude pós-prandial e sensação de empachamento, redução do apetite (anorexia funcional)

Do ponto de vista fisiopatológico, tais manifestações decorrem predominantemente do retardo do esvaziamento gástrico, mediado pela ativação dos receptores de GLP-1 no trato gastrointestinal, associado à estimulação de vias vagais aferentes que modulam o eixo intestino-cérebro. Paralelamente, a ação central sobre núcleos hipotalâmicos envolvidos na regulação da saciedade contribui para a diminuição da ingestão alimentar, podendo evoluir para aversão alimentar em alguns pacientes.

Adicionalmente, alterações na motilidade intestinal e na secreção de fluidos digestivos explicam a variabilidade do hábito intestinal, com ocorrência tanto de diarreia quanto de constipação. Evidências recentes também sugerem possível impacto sobre o microbioma intestinal, embora esse mecanismo ainda não esteja completamente elucidado.

### **3.1.2 Implicações clínicas**

Embora, na maioria dos casos, os sintomas gastrointestinais sejam autolimitados e tendam à atenuação com a continuidade do tratamento, sua intensidade pode comprometer significativamente a tolerabilidade ao fármaco. Entre as principais repercussões clínicas, destacam-se: desidratação, especialmente em pacientes com vômitos ou diarreia persistentes, distúrbios hidroeletrólíticos, como hipocalcemia e hiponatremia, redução da ingestão calórica e proteica, com potencial impacto sobre o estado nutricional e risco de perda de massa magra, necessidade de suspensão temporária ou definitiva do tratamento, redução da adesão terapêutica, com consequente prejuízo dos desfechos metabólicos

Em casos mais raros, pode haver exacerbação de condições pré-existentes, como doença do refluxo gastroesofágico ou gastroparesia subclínica, além de risco potencial de íleo funcional em indivíduos

suscetíveis.

### **3.1.3 Ponto crítico**

A titulação inadequada da dose representa um fator frequentemente subestimado, porém diretamente associado ao aumento da incidência e da gravidade dos eventos adversos gastrointestinais. A progressão rápida das doses, sem respeitar a adaptação fisiológica do trato gastrointestinal, constitui uma das principais causas de intolerância ao tratamento. Dessa forma, a escalonagem gradual, associada à orientação dietética (refeições fracionadas, baixo teor lipídico e volume reduzido), é fundamental para otimizar a tolerabilidade e garantir a continuidade terapêutica.

## **3.2 ALTERAÇÕES METABÓLICAS**

A tirzepatida promove profundas modificações no metabolismo energético e glicídico, com repercussões clínicas relevantes que, embora majoritariamente benéficas, podem assumir caráter adverso em determinados contextos clínicos e perfis de pacientes.

### **3.2.1 Hipoglicemia**

Embora a tirzepatida estimule a secreção de insulina de forma glicose-dependente — o que, isoladamente, confere baixo risco de hipoglicemia — a ocorrência desse evento torna-se significativamente mais provável quando o fármaco é utilizado em associação com agentes hipoglicemiantes de ação independente da glicemia. Destacam-se:

### **3.2.2 Sulfonilureias**

#### **3.2.2.1 Insulina exógena**

Nessas situações, há perda do controle fisiológico fino da secreção insulínica, aumentando o risco de episódios hipoglicêmicos, inclusive potencialmente graves. Clinicamente, isso impõe a necessidade de ajuste de dose das terapias concomitantes e monitorização glicêmica mais rigorosa, sobretudo nas fases iniciais do tratamento.

Além disso, deve-se considerar que a supressão do glucagon induzida pela tirzepatida pode atenuar mecanismos contrarregulatórios, dificultando a recuperação espontânea da glicemia em episódios de hipoglicemia prolongada.

### **3.2.3 Perda ponderal acentuada**

A redução de peso associada à tirzepatida é um dos seus principais benefícios terapêuticos, sendo resultado da combinação entre redução da ingestão calórica, retardo do esvaziamento gástrico e melhora da

eficiência metabólica. Essa perda ponderal envolve: redução expressiva da massa adiposa, incluindo gordura visceral, melhora da sensibilidade à insulina e do perfil inflamatório sistêmico, redução de marcadores metabólicos associados à síndrome metabólica.

No entanto, essa perda de peso nem sempre ocorre de forma seletiva. Em condições de ingestão proteica inadequada ou ausência de estímulo anabólico (como exercício resistido), pode haver perda concomitante de massa magra, redução da taxa metabólica basal, comprometimento funcional, especialmente em populações vulneráveis.

### **3.2.4 Risco subestimado: sarcopenia induzida**

Um aspecto frequentemente negligenciado é o risco de sarcopenia associada à perda ponderal acelerada, particularmente em idosos, pacientes com baixa reserva proteica, doenças crônicas ou estado inflamatório persistente. A redução da massa muscular esquelética pode acarretar: redução da força e da capacidade funcional, maior risco de quedas e fragilidade, piora do prognóstico metabólico a longo prazo.

Adicionalmente, há preocupação crescente quanto à possível redistribuição inadequada da composição corporal, com impacto negativo na qualidade da perda de peso.

Diante desse cenário, torna-se fundamental a adoção de estratégias complementares, como suporte nutricional individualizado (com ênfase em ingestão proteica adequada), prática de atividade física — especialmente treinamento de resistência — e monitoramento da composição corporal. A abordagem isolada do peso corporal, sem avaliação qualitativa dos compartimentos corporais, representa uma limitação relevante na condução terapêutica com tirzepatida.

## **3.3 MANIFESTAÇÕES PANCREATOBILIARES**

As repercussões pancreatobiliares associadas à tirzepatida, embora incomuns, demandam atenção clínica devido ao potencial de gravidade e à sobreposição de mecanismos fisiopatológicos relacionados tanto à ação incretínica quanto à perda ponderal acelerada.

## **3.4 PANCREATITE AGUDA**

A ocorrência de pancreatite aguda em pacientes em uso de tirzepatida é considerada rara, porém plausível do ponto de vista biológico. A ativação dos receptores de incretinas no pâncreas pode influenciar a atividade exócrina e endócrina, levantando hipóteses sobre:

- Inflamação pancreática subclínica ou clínica
- Elevação de enzimas pancreáticas (amilase e lipase), nem sempre acompanhada de sintomas
- Potencial estímulo trófico sobre tecido pancreático, ainda em investigação

Clinicamente, a pancreatite deve ser suspeitada na presença de dor abdominal persistente, de forte

intensidade, irradiada para dorso, associada ou não a náuseas e vômitos. A interpretação isolada de elevações enzimáticas, entretanto, exige cautela, uma vez que aumentos discretos podem ocorrer sem significado clínico evidente.

Adicionalmente, fatores de risco coexistentes — como história prévia de pancreatite, etilismo, hipertrigliceridemia e colelitíase — devem ser rigorosamente considerados na avaliação donexo causal.

### 3.5 COLELITÍASE E COLECISTITE

A formação de cálculos biliares e processos inflamatórios da vesícula biliar, como colecistite, têm sido observados com maior frequência em pacientes submetidos à terapia com tirzepatida, especialmente no contexto de perda ponderal rápida e significativa. Os principais mecanismos envolvidos incluem:

- Supersaturação da bile por colesterol, decorrente da mobilização acelerada de lipídios corporais
- Redução da motilidade da vesícula biliar, levando à estase biliar
- Alterações na secreção de sais biliares e no equilíbrio lipídico hepático

Esses fatores favorecem a formação de cálculos e o desencadeamento de complicações inflamatórias ou obstrutivas, como colecistite aguda e coledocolitíase.

Do ponto de vista clínico, os pacientes podem apresentar dor em hipocôndrio direito, náuseas, vômitos e, em casos mais graves, sinais de inflamação sistêmica ou icterícia.

### 3.6 ERRO COMUM NA PRÁTICA CLÍNICA

Um equívoco recorrente é atribuir tais manifestações exclusivamente ao efeito farmacológico direto da tirzepatida, negligenciando o papel central da perda ponderal acelerada como fator determinante na gênese da litogênese biliar. Essa interpretação simplista pode levar a decisões inadequadas, como a suspensão precipitada do fármaco, sem avaliação adequada dos fatores metabólicos subjacentes.

Portanto, a abordagem clínica deve ser multifatorial, incluindo estratificação de risco prévia, monitorização de sintomas e, quando indicado, avaliação por métodos de imagem. Em pacientes de maior risco, pode ser pertinente considerar medidas preventivas e estratégias de perda de peso mais gradual, a fim de mitigar complicações pancreatobiliares.

#### 3.6.1 Efeitos cardiovasculares: benefícios e potenciais riscos

A tirzepatida exerce efeitos relevantes sobre o sistema cardiovascular, decorrentes tanto da melhora do controle metabólico quanto de ações diretas mediadas por receptores de incretinas em tecidos cardiovasculares e no sistema nervoso autônomo.

### 3.6.1.1 Benefícios cardiovasculares

Os efeitos benéficos observados estão, em grande parte, associados à perda ponderal, à melhora da sensibilidade à insulina e à modulação de fatores de risco clássicos. Destacam-se: redução da pressão arterial sistêmica, possivelmente relacionada à diminuição da resistência vascular periférica, perda de peso e efeitos natriuréticos indiretos, melhora do perfil lipídico, com redução de triglicédeos, lipoproteínas aterogênicas e discreto aumento do HDL-colesterol, redução de marcadores inflamatórios sistêmicos, com potencial impacto na aterogênese, melhora da função endotelial, sugerida por estudos preliminares, potencial redução de eventos cardiovasculares maiores (MACE), ainda em investigação em estudos de desfechos clínicos de longo prazo

Esses efeitos posicionam a tirzepatida como uma terapia promissora no contexto da cardiometabolia, especialmente em pacientes com síndrome metabólica e obesidade.

### 3.6.1.2 Efeitos adversos cardiovasculares e autonômicos

Apesar dos benefícios, alguns efeitos adversos merecem atenção: taquicardia sinusal leve a moderada, provavelmente relacionada à modulação autonômica e à ação central dos agonistas de incretinas, alterações do sistema nervoso autônomo, incluindo possível redução do tônus vagal e aumento relativo da atividade simpática, palpitações e sensação de aumento da frequência cardíaca, relatadas por alguns pacientes potencial impacto sobre a variabilidade da frequência cardíaca, ainda pouco elucidado

Embora, na maioria dos casos, essas alterações sejam discretas e clinicamente bem toleradas, sua relevância pode ser maior em indivíduos com cardiopatias estruturais, arritmias prévias ou insuficiência cardíaca.

## 3.6.2 Considerações clínicas e lacunas de evidência

O impacto cardiovascular da tirzepatida a longo prazo ainda não está completamente estabelecido, especialmente no que se refere à segurança em populações de alto risco. Estudos de desfechos cardiovasculares em andamento são essenciais para definir seu papel definitivo nesse cenário.

Dessa forma, recomenda-se cautela na prescrição para pacientes com doença cardiovascular estabelecida, particularmente aqueles com: doença arterial coronariana instável, arritmias cardíacas não controladas, insuficiência cardíaca avançada

A avaliação individualizada do risco-benefício, aliada à monitorização clínica e, quando indicado, eletrocardiográfica, é fundamental para uma utilização segura. Um erro recorrente é assumir que todo fármaco com benefício metabólico automaticamente confere proteção cardiovascular robusta — uma extrapolação que nem sempre se sustenta em evidências de longo prazo

### 3.7 MANIFESTAÇÕES RENAIAS

As alterações renais associadas ao uso da tirzepatida são, em sua maioria, indiretas e decorrentes de alterações no balanço hidroeletrólítico, especialmente no contexto de eventos adversos gastrointestinais. Diferentemente de fármacos com nefrotoxicidade intrínseca bem estabelecida, a tirzepatida não apresenta, até o momento, evidência robusta de dano renal direto; entretanto, pode atuar como fator precipitante em cenários clínicos predisponentes.

### 3.8 MECANISMOS ENVOLVIDOS

Os eventos renais geralmente são secundários a:

- **Desidratação**, decorrente de vômitos e/ou diarreia persistentes
- **Redução da ingestão hídrica**, frequentemente associada à anorexia e à saciedade precoce
- **Hipovolemia efetiva**, com conseqüente redução da perfusão renal
- **Uso concomitante de fármacos nefroativos**, como diuréticos, anti- inflamatórios não esteroidais (AINEs) e inibidores do sistema renina- angiotensina-aldosterona

Esses fatores, isolados ou combinados, contribuem para a diminuição da taxa de filtração glomerular, especialmente em pacientes com reserva renal limitada.

### 3.9 EVOLUÇÃO CLÍNICA

Na ausência de intervenção precoce, tais alterações podem evoluir para:

- **Lesão renal aguda (LRA) de padrão pré-renal**, caracterizada por elevação de ureia e creatinina séricas, geralmente reversível com adequada reposição volêmica
- **Distúrbios hidroeletrólíticos associados**, como hiponatremia e hipocalemia
- **Progressão para lesão renal intrínseca**, em casos de hipoperfusão prolongada não corrigida

### 3.10 POPULAÇÕES DE MAIOR RISCO

Determinados grupos apresentam maior vulnerabilidade a complicações renais:

- Idosos
- Pacientes com doença renal crônica pré-existente
- Indivíduos em uso de múltiplas medicações que afetam a hemodinâmica renal
- Pacientes com ingestão hídrica inadequada ou condições clínicas que favoreçam perdas volêmicas

### 3.11 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E PREVENÇÃO

A monitorização da função renal deve ser considerada, especialmente nas fases iniciais do tratamento ou durante a titulação de dose. Medidas preventivas incluem:

- Orientação quanto à ingestão hídrica adequada
- Ajuste ou suspensão temporária de fármacos potencialmente nefrotóxicos em situações de risco
- Reconhecimento precoce de sintomas gastrointestinais intensos
- Avaliação laboratorial periódica em pacientes de maior risco

Um erro frequente na prática clínica é subestimar o impacto indireto dos efeitos gastrointestinais sobre a função renal, atrasando intervenções simples — como hidratação adequada — que poderiam evitar a progressão para lesão renal aguda.

### 3.12 EFEITOS NEUROPSIQUIÁTRICOS E COMPORTAMENTAIS

A tirzepatida exerce efeitos relevantes no sistema nervoso central, particularmente em circuitos hipotalâmicos e mesolímbicos envolvidos na regulação do apetite, do comportamento alimentar e do sistema de recompensa. Tais efeitos decorrem, sobretudo, da ativação de vias incretínicas centrais, com repercussões que transcendem o controle metabólico estrito.

### 3.13 PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES

Entre os efeitos mais frequentemente observados, destacam-se:

- **Redução do apetite**, mediada pela ação em núcleos hipotalâmicos (como o núcleo arqueado), com aumento da saciedade e diminuição da fome hedônica
- **Alterações no comportamento alimentar**, incluindo menor interesse por alimentos altamente palatáveis, redução do “food craving” e modificação do padrão de ingestão
- **Possível modulação do sistema de recompensa**, com interferência em vias dopaminérgicas mesolímbicas (particularmente no circuito área tegmental ventral–núcleo accumbens), associadas ao prazer alimentar

Esses efeitos são centrais para a eficácia da tirzepatida na perda ponderal, porém também levantam implicações clínicas relevantes.

### 3.14 REPERCUSSÕES CLÍNICAS POTENCIAIS

- **Redução significativa da ingestão calórica**, que pode evoluir para ingestão inadequada de macro e micronutrientes se não houver acompanhamento nutricional
- **Mudanças no padrão hedônico alimentar**, com possível impacto psicológico em indivíduos com relação prévia disfuncional com a alimentação
- **Sintomas inespecíficos**, como fadiga, apatia leve ou redução do interesse por alimentos previamente prazerosos

### 3.15 PONTO CONTROVERSO E LACUNAS DE EVIDÊNCIA

Ainda persistem incertezas quanto aos efeitos a longo prazo da modulação incretínica sobre o eixo dopaminérgico e outros sistemas neurotransmissores. Em particular, levantam-se hipóteses sobre:

- **Possível dessensibilização de circuitos de recompensa**, com impacto não apenas alimentar, mas potencialmente comportamental mais amplo
- **Interação com transtornos alimentares**, podendo tanto beneficiar quadros de compulsão alimentar quanto, paradoxalmente, precipitar ou agravar padrões restritivos em indivíduos suscetíveis
- **Efeitos sobre humor e comportamento**, ainda pouco caracterizados em estudos de longo prazo

Há também preocupação teórica quanto à modulação crônica de vias centrais envolvidas na motivação e no prazer, o que exige investigação mais aprofundada.

### 3.16 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

A utilização da tirzepatida em pacientes com histórico de transtornos psiquiátricos — especialmente transtornos alimentares — deve ser realizada com cautela. A avaliação multidimensional, incluindo aspectos comportamentais e psicológicos, é fundamental para evitar interpretações simplistas dos efeitos do fármaco.

Um erro recorrente é considerar a redução do apetite como um efeito exclusivamente benéfico, sem avaliar suas repercussões qualitativas no comportamento alimentar e na saúde mental. A modulação farmacológica do apetite não é neutra do ponto de vista neuropsiquiátrico e pode ter consequências que vão além da perda de peso.

### 3.17 RISCOS ASSOCIADOS AO USO INDISCRIMINADO

A expansão do uso da tirzepatida para além de indicações clinicamente estabelecidas tem exposto um conjunto de riscos frequentemente subestimados na prática. A prescrição fora de critérios formais — especialmente com finalidade exclusivamente estética —, aliada à ausência de acompanhamento multiprofissional, configura um cenário propício a eventos adversos evitáveis e a desfechos clínicos desfavoráveis.

### 3.18 PRINCIPAIS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AO USO INADEQUADO

- **Utilização em pacientes sem indicação formal**, como indivíduos eutróficos ou com sobrepeso leve sem comorbidades, nos quais o balanço risco-benefício é desfavorável
- **Ausência de acompanhamento médico regular**, comprometendo a monitorização de efeitos adversos, ajustes de dose e avaliação de resposta terapêutica

- **Adoção concomitante de dietas extremamente restritivas**, frequentemente hipocalóricas e pobres em proteínas, potencializando catabolismo
- **Falta de avaliação e seguimento nutricional**, impedindo a adequação da ingestão de macro e micronutrientes
- **Uso irregular ou sem titulação adequada**, aumentando a incidência de efeitos adversos, sobretudo gastrointestinais

### 3.19 CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS POTENCIAIS

Esse conjunto de práticas pode amplificar significativamente os riscos inerentes ao fármaco, incluindo:

- **Deficiências nutricionais**, como hipovitaminoses (especialmente vitaminas lipossolúveis e do complexo B), deficiência de ferro e inadequação proteica
- **Complicações metabólicas**, incluindo hipoglicemia (em uso combinado), perda excessiva de massa magra, sarcopenia e possível redução da taxa metabólica basal
- **Desidratação e distúrbios hidroeletrólíticos**, frequentemente negligenciados em contextos de ingestão alimentar e hídrica reduzidas
- **Mascaramento de efeitos adversos graves**, como pancreatite ou complicações biliares, cujos sintomas iniciais podem ser erroneamente atribuídos a efeitos “esperados” do medicamento
- **Impactos neurocomportamentais**, incluindo relação disfuncional com a alimentação e risco potencial de transtornos alimentares em indivíduos vulneráveis

### 3.20 PONTO CRÍTICO FREQUENTEMENTE NEGLIGENCIADO

Há uma tendência equivocada de considerar a tirzepatida como uma intervenção isolada e autossuficiente para perda de peso. Essa visão ignora que seus efeitos dependem de integração com estratégias estruturadas de cuidado, incluindo suporte nutricional, avaliação clínica contínua e, quando necessário, acompanhamento psicológico.

Além disso, o uso indiscriminado pode gerar uma falsa percepção de segurança, baseada em resultados rápidos de perda ponderal, sem a devida consideração dos impactos sistêmicos e das consequências a médio e longo prazo. A banalização do uso de um agente farmacológico com ação multissistêmica representa um risco real, especialmente em populações sem indicação clínica clara.

Portanto, a prescrição da tirzepatida deve ser criteriosa, individualizada e fundamentada em evidências, com monitorização rigorosa e abordagem multiprofissional, a fim de mitigar riscos e maximizar benefícios terapêuticos.

## 4 CONCLUSÃO

A ampliação das indicações terapêuticas da tirzepatida configura um avanço relevante no manejo das doenças cardiometabólicas, notadamente no diabetes mellitus tipo 2 e na obesidade, ao integrar efeitos glicorregulatórios e redução ponderal sustentada.

Contudo, a expansão de seu uso em diferentes perfis populacionais não está isenta de implicações clínicas, particularmente no que se refere ao seu perfil de segurança em médio e longo prazo.

As manifestações clínicas associadas ao fármaco são, em grande medida, decorrentes diretas de seus mecanismos farmacodinâmicos — incluindo modulação incretínica, ação central sobre o apetite e efeitos sobre a motilidade gastrointestinal —, o que permite certa previsibilidade dos eventos adversos. Ainda assim, tais manifestações podem adquirir relevância clínica significativa em cenários de uso inadequado, titulação incorreta, associação farmacológica não ajustada ou ausência de monitorização clínica e laboratorial apropriada.

Além disso, a heterogeneidade dos pacientes expostos — incluindo indivíduos sem diabetes, idosos, pacientes com comorbidades múltiplas ou em uso de polifarmácia — amplia a complexidade da avaliação risco-benefício, exigindo maior rigor na seleção e no seguimento clínico. Questões ainda não completamente elucidadas, como os efeitos a longo prazo sobre o eixo neuroendócrino, composição corporal, sistema cardiovascular e função pancreatobiliar, reforçam a necessidade de cautela.

Dessa forma, a incorporação segura da tirzepatida à prática clínica deve ser pautada por uma abordagem crítica, individualizada e fundamentada em evidências robustas, incluindo diretrizes atualizadas e dados de farmacovigilância. É fundamental evitar a adoção acrítica motivada por resultados iniciais expressivos, uma vez que o entusiasmo terapêutico desproporcional pode levar à banalização do uso, à negligência de riscos e à subvalorização da complexidade fisiopatológica envolvida.

Em síntese, o uso racional da tirzepatida requer não apenas conhecimento de seus benefícios, mas também compreensão aprofundada de suas limitações, potenciais efeitos adversos e lacunas de evidência, assegurando uma prática clínica mais segura, responsável e orientada por desfechos de longo prazo.

## REFERÊNCIAS

1. ROSENSTOCK, Julio et al. Efficacy and safety of tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*, v. 398, n. 10295, p. 143-155, 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6.
2. PATEL, Hiren 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*, v. 26, n. 2, p. 473-481, 2024. DOI: 10.1111/dom.15333.
3. BARROS, Mike; LEVINE, Joshua A. Efficacy and safety of tirzepatide in type 2 diabetes: the

- SURPASS clinical trial program. *American Heart Journal*, v. 254, p. 241-242, 2022. DOI: 10.1016/j.ahj.2022.10.028.
4. NEVES, João Sérgio et al. Efficacy of tirzepatide versus semaglutide in achieving therapeutic targets in type 2 diabetes: a post hoc analysis of the SURPASS-2 trial. *Diabetologia*, 2025. DOI: 10.1007/s00125-025-06637-7.
  5. FRIAS, Juan P. et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, v. 385, p. 503-515, 2021.
  6. DEL PRATO, Stefano et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4). *The Lancet*, v. 398, n. 10313, p. 1811-1824, 2021.
  7. LUDVIK, Bernhard et al. Once-weekly tirzepatide versus insulin degludec as add-on therapy to metformin (SURPASS-3). *The Lancet*, v. 398, n. 10300, p. 583-598, 2021.
  8. DAHL, Dorthe et al. Tirzepatide versus placebo as add-on therapy to insulin glargine (SURPASS-5). *JAMA*, v. 327, n. 6, p. 534-545, 2022.
  9. MIN, Taeum; BAIN, Stephen C. The role of tirzepatide, dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in the management of type 2 diabetes: the SURPASS clinical trials. *Diabetes Therapy*, v. 12, p. 143-157, 2021.
  10. SEHGAL, Neil K. R. et al. Self-reported side effects of semaglutide and tirzepatide in online communities. *arXiv preprint*, 2026.