

TIRZEPATIDA NA DEGENERAÇÃO MACULAR: EVIDÊNCIAS ATUAIS E PERSPECTIVAS CLÍNICAS**TIRZEPATIDE IN MACULAR DEGENERATION: CURRENT EVIDENCE AND CLINICAL PERSPECTIVES** <https://doi.org/10.63330/aurumpub.068-006>**Pedro Araujo Silva**

Médico pela Universidade Santo Amaro

E-mail: Pedro@araujosilva.com.br**Giulia Volpe**

Medicina pela UNISA

E-mail: Volpegiulia30@gmail.com**Fernanda Tâmy Alves Iseri Costa**

Medicina pela Afya São Lucas Porto Velho

E-mail: fer.tamy@hotmail.com**José Ricardo Rodrigues Soares**

Médico pela UPAP-PY (ciudad del este) Paraguay

E-mail: Ricardoboz@gmail.com**Elisa Baldner Pontes dos Santos**

Médica, revalidada pela UFRJ

E-mail: elisabps@gmail.com**Vitoria de Sousa Santos**

Médica

E-mail: Souvitoriasousa@gmail.com**Resumo**

A tirzepatida é um agonista dual dos receptores do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) e do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1), inicialmente desenvolvida para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e posteriormente incorporada ao manejo da obesidade. Seus efeitos metabólicos — redução ponderal, melhora da resistência insulínica, controle glicêmico e redução de fatores de risco cardiovascular — levantam a possibilidade de efeitos indiretos sobre doenças retinianas relacionadas ao envelhecimento e às alterações metabólicas. Entretanto, a relação entre tirzepatida e degeneração macular relacionada à idade (DMRI) permanece muito menos estabelecida do que sua relação com retinopatia diabética. Até 2026, não existem ensaios clínicos randomizados demonstrando que a tirzepatida previna ou trate diretamente a DMRI. A literatura recente sobre agonistas de GLP-1 sugere possível associação com menor incidência de DMRI, particularmente da forma não exsudativa, mas os estudos são predominantemente observacionais e

apresentam baixa certeza de evidência. Paralelamente, há relatos isolados de aparecimento de DMRI neovascular após início de tirzepatida, que não permitem estabelecer causalidade. Em contraste, estudos observacionais recentes específicos para tirzepatida encontraram associação com menor risco de retinopatia diabética, edema macular diabético e necessidade de intervenções oftalmológicas. Assim, a tirzepatida não deve atualmente ser considerada tratamento da DMRI, mas apresenta uma hipótese biologicamente plausível de benefício retinovascular e neuroinflamatório que merece investigação prospectiva.

Palavras-chave: Degeneração macular relacionada à idade; DMRI; Edema macular; GIP; GLP-1; Neuroinflamação; Retinopatia diabética; Retina; Tirzepatida; Anti-VEGF.

Abstract

Tirzepatide is a dual agonist of glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors, initially developed for the treatment of type 2 diabetes mellitus and subsequently incorporated into obesity management. Its metabolic effects—weight loss, improved insulin resistance, glycemic control, and reduction of cardiovascular risk factors—raise the possibility of indirect effects on retinal diseases associated with aging and metabolic changes. However, the relationship between tirzepatide and age-related macular degeneration (AMD) remains far less established than its relationship with diabetic retinopathy. As of 2026, there are no randomized clinical trials demonstrating that tirzepatide directly prevents or treats AMD. Recent literature on GLP-1 agonists suggests a possible association with a lower incidence of AMD, particularly the non-exudative form, but the studies are predominantly observational and offer low certainty of evidence. Concurrently, there are isolated reports of neovascular AMD onset following the initiation of tirzepatide, which do not allow for the establishment of causality. In contrast, recent observational studies specific to tirzepatide have found an association with a lower risk of diabetic retinopathy, diabetic macular edema, and the need for ophthalmic interventions. Thus, tirzepatide should not currently be considered a treatment for AMD, yet it presents a biologically plausible hypothesis regarding retinovascular and neuroinflammatory benefits that warrants prospective investigation.

Keywords: Age-related macular degeneration; AMD; Anti-VEGF; Diabetic retinopathy; GIP; GLP-1; Macular edema; Neuroinflammation; Retina; Tirzepatide.

1 INTRODUÇÃO

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) constitui uma das principais causas de perda visual central irreversível na população idosa, representando importante problema de saúde pública em razão do impacto sobre a autonomia funcional, a qualidade de vida e a capacidade de realizar atividades

cotidianas. Trata-se de uma doença degenerativa e multifatorial que acomete predominantemente a região macular, envolvendo alterações progressivas da retina externa, do epitélio pigmentar da retina (EPR), da membrana de Bruch e da circulação coroidal. Sua ocorrência está fortemente relacionada ao envelhecimento, embora fatores genéticos, ambientais, metabólicos e vasculares também desempenhem papel relevante na sua manifestação e progressão (Takebayashi, 2026).

Do ponto de vista clínico e anatômico, a DMRI é tradicionalmente classificada em formas não exsudativa (seca) e exsudativa (neovascular). A forma seca caracteriza-se inicialmente pela presença de drusas e alterações do complexo EPR-membrana de Bruch, podendo evoluir para áreas de atrofia macular e, em estágios avançados, para atrofia geográfica, com perda progressiva de fotorreceptores, EPR e coriocapilares. A forma neovascular, por sua vez, caracteriza-se pelo desenvolvimento de neovascularização macular, associada a extravasamento de fluido, hemorragia sub-retiniana ou intrarretiniana, desorganização da arquitetura macular e, em fases tardias, formação de cicatriz disciforme. Embora apresentem manifestações distintas, ambas as formas compartilham mecanismos fisiopatológicos relacionados à disfunção do EPR, inflamação e alterações da homeostase retiniana (Abu, 2026).

Paralelamente, o crescente reconhecimento da influência de fatores metabólicos e sistêmicos sobre a saúde ocular tem ampliado o interesse pela relação entre metabolismo, inflamação, resistência à insulina e doenças neurodegenerativas da retina. Alterações metabólicas podem interferir na função mitocondrial, no estresse oxidativo, na resposta inflamatória e na homeostase vascular, mecanismos potencialmente relevantes para a fisiopatologia da DMRI. Essa interface entre metabolismo sistêmico e integridade retiniana despertou interesse em intervenções farmacológicas capazes de modificar simultaneamente parâmetros metabólicos e vias relacionadas à inflamação e à neuroproteção (Pan, 2026).

A relação entre tirzepatida e DMRI permanece, portanto, uma questão em investigação. Embora mecanismos biológicos plausíveis permitam formular a hipótese de efeitos indiretos ou potencialmente diretos sobre vias envolvidas na neuroinflamação, estresse oxidativo, metabolismo celular e integridade vascular retiniana, a existência de um efeito retinoprotetor específico da tirzepatida na DMRI ainda não está estabelecida de maneira definitiva. Da mesma forma, eventuais sinais de risco ou associação com eventos oftalmológicos devem ser interpretados à luz da indicação clínica, das comorbidades dos pacientes e das limitações dos dados disponíveis (Shah, 2026).

O seguinte artigo objetivou descrever o caráter da relação entre a modulação farmacológica das vias GIP/GLP-1 e a fisiopatologia da degeneração macular relacionada à idade.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de abordagem qualitativa, realizada com o objetivo de analisar a relação entre a tirzepatida e a degeneração macular. A busca bibliográfica foi realizada em

agosto de 2026 nas bases PubMed, LILACS, SciELO e Latindex, contemplando publicações dos últimos 15 anos. Foram utilizados, isoladamente ou em combinação, os descritores “tirzepatida”, “GIP”, “GLP-1”, “degeneração macular relacionada à idade”, “DMRI”, “retina” e “edema macular”. Inicialmente, foram analisados títulos e resumos para identificação dos estudos potencialmente relevantes, seguida da leitura integral dos artigos selecionados, considerando objetivos, metodologia, resultados e conclusões. A síntese dos achados foi realizada de forma descritiva e qualitativa, com ênfase nas evidências sobre os possíveis efeitos da tirzepatida e da sinalização GIP/GLP-1 na retina e na DMRI.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 TIRZEPATIDA: CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A tirzepatida é um peptídeo sintético administrado por via subcutânea, geralmente uma vez por semana, que atua como agonista dual dos receptores do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) e do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) (Abu, 2026).

A ativação dos receptores de GLP-1 promove aumento da secreção de insulina de maneira dependente da glicose, redução da secreção de glucagon, retardo do esvaziamento gástrico e aumento da saciedade, contribuindo para o controle glicêmico e a redução da ingestão alimentar. A sinalização pelo GIP também exerce efeito insulínico dependente da glicose e participa da regulação do metabolismo energético e do tecido adiposo (Yang, 2026).

A ação combinada sobre as vias GIP/GLP-1 resulta em efeitos metabólicos relevantes, incluindo redução da glicemia, melhora da sensibilidade à insulina, redução do peso corporal e da adiposidade visceral e melhora de parâmetros cardiometabólicos (Abu, 2026).

Esses efeitos apresentam potencial relevância para a saúde retinal, considerando que diabetes mellitus, obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia e inflamação metabólica estão associados a alterações vasculares, inflamatórias e neurodegenerativas que podem contribuir para diferentes doenças oculares (Takebayashi, 2026).

Entretanto, a possível repercussão desses efeitos sobre a DMRI deve ser interpretada com cautela. É fundamental diferenciar efeitos metabólicos sistêmicos indiretos de um eventual efeito farmacológico direto sobre os tecidos retinianos. A melhora do perfil metabólico pode teoricamente modificar fatores associados ao risco ou à progressão de doenças oculares, mas isso, isoladamente, não demonstra ação retinoprotetora direta da tirzepatida nem estabelece benefício terapêutico na DMRI (Takebayashi, 2026).

3.2 A TIRZEPATIDA NA DEGENERAÇÃO MACULAR

A hipótese de um possível efeito benéfico da tirzepatida sobre a retina baseia-se principalmente em mecanismos biológicos relacionados à modulação da inflamação, do estresse oxidativo e do metabolismo celular (Abu, 2026).

A inflamação crônica de baixo grau constitui um dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da DMRI. A sinalização mediada pelo GLP-1 apresenta propriedades anti-inflamatórias descritas em estudos experimentais, com potencial modulação de citocinas pró-inflamatórias, ativação microglial, estresse oxidativo, função endotelial e homeostase metabólica celular (Takebayashi, 2026).

Nesse contexto, a ativação das vias incretínicas poderia, teoricamente, interferir em processos inflamatórios relevantes para a degeneração retinal. Entretanto, evidências de efeitos anti-inflamatórios sistêmicos ou observados em modelos experimentais não comprovam eficácia terapêutica ou efeito modificador da doença na DMRI (Abu, 2026).

3.3 ESTRESSE OXIDATIVO E METABOLISMO CELULAR

O epitélio pigmentar da retina (EPR) apresenta elevada demanda metabólica e intensa atividade mitocondrial, estando continuamente exposto ao estresse oxidativo decorrente do metabolismo celular e da exposição à luz. O envelhecimento está associado à redução da capacidade antioxidante, alterações da função mitocondrial e comprometimento progressivo da homeostase celular, fatores potencialmente envolvidos na patogênese da DMRI (Takebayashi, 2026).

A sinalização incretínica tem sido investigada experimentalmente por possíveis efeitos sobre metabolismo energético, função mitocondrial, estresse oxidativo, mecanismos de sobrevivência celular e neuroinflamação. Esses mecanismos apresentam particular interesse na DMRI não exsudativa, sobretudo nos estágios caracterizados por degeneração progressiva do EPR, fotorreceptores e coriocapilares (Abu, 2026).

Apesar da plausibilidade biológica, a maior parte das evidências disponíveis permanece pré-clínica, indireta ou proveniente de modelos experimentais, não sendo suficiente, até o momento, para estabelecer que a tirzepatida exerça efeito neuroprotetor ou retinoprotetor clinicamente relevante na DMRI (Abu, 2026).

3.4 EVIDÊNCIA ESPECÍFICA: TIRZEPATIDA E RETINOPATIA DIABÉTICA

A evidência específica sobre a tirzepatida e a degeneração macular relacionada à idade (DMRI) permanece limitada, constituindo uma das principais lacunas da literatura atual. Embora a tirzepatida compartilhe a ativação do receptor de GLP-1 com outros agonistas incretínicos, seu mecanismo de ação é distinto por promover agonismo simultâneo dos receptores GIP e GLP-1. Dessa forma, não é

metodologicamente adequado extrapolar diretamente para a tirzepatida resultados obtidos exclusivamente com agonistas seletivos de GLP-1, uma vez que os efeitos farmacodinâmicos podem diferir (Takebayashi, 2026).

As investigações envolvendo especificamente a tirzepatida têm se concentrado predominantemente em retinopatia diabética, edema macular diabético, complicações microvasculares relacionadas ao diabetes e segurança oftalmológica. Em contraste, os dados clínicos referentes à DMRI, especialmente quanto à incidência, progressão ou eventual efeito modificador da doença, permanecem escassos (Takebayashi, 2026).

3.5 NEUROPROTEÇÃO

A sinalização mediada pelo receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1R) tem sido investigada como potencial moduladora de mecanismos neuroprotetores na retina. Estudos pré-clínicos sugerem que a ativação dessa via pode reduzir a apoptose neuronal, preservar a função mitocondrial, atenuar o estresse oxidativo e modular a resposta inflamatória, incluindo a atividade da microglia. Esses efeitos podem favorecer a sobrevivência neuronal e a manutenção da integridade estrutural e funcional da neurorretina, especialmente diante de condições caracterizadas por elevada demanda metabólica, disfunção mitocondrial e inflamação crônica. Considerando que processos como estresse oxidativo, neuroinflamação e comprometimento energético estão envolvidos na fisiopatologia de doenças degenerativas da retina, incluindo a degeneração macular relacionada à idade (DMRI), a sinalização do GLP-1R apresenta plausibilidade biológica como possível mecanismo neuroprotetor. Entretanto, a maior parte dessas evidências permanece derivada de modelos experimentais e estudos pré-clínicos (Takebayashi, 2026).

Até o momento, não existem evidências clínicas suficientes para estabelecer que a ativação do GLP-1R produza neuroproteção retiniana clinicamente relevante ou modifique a progressão da DMRI em seres humanos. Portanto, esses mecanismos devem ser considerados uma hipótese terapêutica promissora, mas ainda não comprovada, sendo necessários estudos clínicos prospectivos para determinar sua relevância na retina humana (Abu, 2026).

4 CONCLUSÃO

A relação entre a tirzepatida e a degeneração macular relacionada à idade (DMRI) constitui uma área emergente de investigação na interface entre oftalmologia e metabolismo. Até o momento, as evidências disponíveis não sustentam a utilização da tirzepatida como tratamento ou estratégia comprovada de prevenção da DMRI, tampouco demonstram toxicidade macular estabelecida associada ao fármaco.

Estudos envolvendo agonistas do receptor de GLP-1 sugerem possível associação com menor incidência de DMRI, particularmente da forma não exsudativa; entretanto, a certeza dessas evidências

permanece limitada. Paralelamente, estudos observacionais específicos com tirzepatida indicam associações potencialmente favoráveis com desfechos relacionados à retinopatia diabética, ao edema macular diabético e à necessidade de intervenções oftalmológicas. Esses resultados, contudo, não permitem estabelecer causalidade nem extrapolar diretamente tais benefícios para a DMRI.

Relatos isolados de DMRI neovascular temporalmente associados ao início da tirzepatida devem ser considerados no contexto da farmacovigilância, mas não constituem evidência suficiente para estabelecer relação causal.

Dessa forma, a interpretação científica mais adequada é que a tirzepatida apresenta potencial efeito retinoprotetor ainda não comprovado, sustentado por plausibilidade biológica e por evidências metabólicas e observacionais preliminares. Atualmente, não há evidências clínicas suficientes para recomendar sua utilização especificamente com a finalidade de prevenir ou tratar a DMRI.

São necessários estudos prospectivos, controlados e de longo prazo, com avaliação oftalmológica objetiva por tomografia de coerência óptica (OCT), angiografia por OCT (OCT-A), biomarcadores estruturais e funcionais e desfechos clínicos de progressão da DMRI, para determinar se a modulação das vias GIP/GLP-1 exerce efeito clinicamente relevante sobre a doença.

Até que evidências dessa natureza estejam disponíveis, a tirzepatida deve permanecer indicada de acordo com suas indicações metabólicas estabelecidas, e qualquer potencial benefício sobre a DMRI deve ser interpretado como investigação, e não como indicação terapêutica oftalmológica.

REFERÊNCIAS

ABU AL-BURAK, Salem et al. Age-related macular degeneration associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonist use: a systematic review. **Canadian Journal of Ophthalmology**, 2026. DOI: 10.1016/j.jcjo.2026.05.010.

ABU AL-BURAK, Salem et al. Diabetic macular edema and GLP-1 receptor agonist use: a systematic review and meta-analysis. **Canadian Journal of Ophthalmology**, 2026. DOI: 10.1016/j.jcjo.2026.05.004.

PAN, Ssu-Yu et al. GLP-1 receptor agonists and age-related macular degeneration risk in diabetes or non-diabetic obesity: a retrospective cohort study. **The American Journal of Medicine**, 2026. DOI: 10.1016/j.amjmed.2026.06.023.

SHAH, Jaffer et al. Tirzepatide and reduced risk of diabetic retinopathy and related complications: a multicenter US cohort study. **Ophthalmology**, v. 133, n. 6, p. 728-732, 2026. DOI: 10.1016/j.ophtha.2026.01.013.

TAKEBAYASHI, Kohzo et al. Acute onset of neovascular age-related macular degeneration after initiation of tirzepatide. **Diabetology International**, v. 17, n. 2, p. 37, 2026. DOI: 10.1007/s13340-026-00885-7.

YANG, Qian et al. Assessing the risk of diabetic retinopathy progression with GLP-1 receptor agonists: a systematic review and meta-analysis. **BMC Ophthalmology**, 2026. DOI: 10.1186/s12886-026-05036-9.