TIRZEPATIDA E DISTÚRBIOS DO TRÂNSITO INTESTINAL: FATORES FISIOPATOLÓGICOS, FORMAÇÃO DE FECALITOS E DESEQUILÍBRIOS HIDROELETROLÍTICOS ASSOCIADOS À DIARREIA

TIRZEPATIDE AND INTESTINAL MOTILITY DISORDERS: PATHOPHYSIOLOGICAL FACTORS, FECALITH FORMATION, AND HYDRO-ELECTROLYTE IMBALANCES ASSOCIATED WITH DIARRHEA

https://doi.org/10.63330/aurumpub.068-078

Adalberto Damião Alves de Oliveira Junior
Médico pela Universidade Federal de Minas Gerais
E-mail: ojunior0488@gmail.com

Darlene Moraes Martins
Medicina pela CEUMA
E-mail: darlenemartins101@gmail.com

Weslley Ferreira Franco
Médico pela Unifimes Mineiros
E-mail: Dr.weslleyfranco@gmail.com

André Felipe Contreras
Medicina pela Faculdade UNIC – Cuiabá
E-mail: andrecontreras00@me.com

Fernanda Tâmy Alves Iseri Costa
Médica pela Afya São Lucas Porto Velho
E-mail: fer.tamy@hotmail.com

Walter Rocha Passos Nieto
Medicina pela Universidad Politécnica y Artística del Paraguay
E-mail: Walterfellix@yahoo.com.br

Francisco Pinto de Morais Neto
Medicina – Universidade Christus (Unichristus)
E-mail: fpmoraisneto@hotmail.com

Resumo

Introdução: A tirzepatida é um agonista dual dos receptores do polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP) e do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1), utilizado no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e, conforme a indicação aprovada, no manejo da obesidade. Apesar de seus benefícios metabólicos, o medicamento está associado a efeitos adversos gastrointestinais, especialmente náuseas, diarreia, vômitos e constipação. Essas manifestações podem comprometer a regularidade do trânsito intestinal e, em situações específicas, contribuir para complicações clínicas relevantes. **Objetivo:** Analisar

os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nos distúrbios do trânsito intestinal associados à tirzepatida, com ênfase na constipação, na formação de fecalitos, na possibilidade de diarreia paradoxal e nos desequilíbrios hidroeletrolíticos decorrentes de perdas gastrointestinais. **Metodologia:** Revisão narrativa da literatura, fundamentada em informações regulatórias, estudos clínicos e publicações científicas relacionadas à farmacologia da tirzepatida, aos efeitos gastrointestinais dos agonistas dos receptores de GLP-1 e à fisiopatologia da impactação fecal e da diarreia. **Discussão:** A ação incretínica da tirzepatida modifica a fisiologia gastrointestinal, principalmente por retardar o esvaziamento gástrico e influenciar mecanismos neuro-hormonais relacionados à motilidade digestiva. Embora a diarreia e a constipação sejam eventos adversos reconhecidos, a formação de fecalitos não deve ser considerada uma consequência inevitável ou diretamente comprovada do medicamento. Entretanto, a constipação importante pode favorecer a retenção e o endurecimento das fezes, culminando em impactação fecal. Nessa circunstância, pode ocorrer diarreia paradoxal, caracterizada pela passagem de conteúdo líquido ao redor da massa fecal retida. A diarreia persistente e os vômitos, por sua vez, podem provocar desidratação, alterações do potássio e do bicarbonato e comprometimento da função renal. **Conclusão:** O reconhecimento precoce das alterações do trânsito intestinal durante o tratamento com tirzepatida é essencial para prevenir complicações. A avaliação clínica deve considerar tanto a diarreia primária relacionada ao medicamento quanto a possibilidade de constipação grave com impactação fecal, especialmente diante de dor abdominal, distensão, redução da eliminação de fezes ou sinais de desidratação.

Palavras-chave: Constipação intestinal; Desidratação; Diarreia; Distúrbios hidroeletrolíticos; Fecalito; Impactação fecal; Motilidade gastrointestinal; Tirzepatida.

Abstract

Introduction: Tirzepatide is a dual agonist of the glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide type 1 (GLP-1) receptors, used in the treatment of type 2 diabetes mellitus and, according to the approved indication, in the management of obesity. Despite its metabolic benefits, the medication is associated with gastrointestinal adverse effects, especially nausea, diarrhea, vomiting, and constipation. These manifestations can compromise the regularity of intestinal transit and, in specific situations, contribute to relevant clinical complications. **Objective**: To analyze the pathophysiological mechanisms involved in intestinal transit disorders associated with tirzepatide, with emphasis on constipation, the formation of fecaliths, the possibility of paradoxical diarrhea and fluid and electrolyte imbalances resulting from gastrointestinal losses. **Methodology**: Narrative review of the literature, based on regulatory information, clinical studies and scientific publications related to the pharmacology of tirzepatide, the gastrointestinal effects of GLP-1 receptor agonists and the pathophysiology of fecal

impaction and diarrhea. **Discussion**: The incretin action of tirzepatide modifies gastrointestinal physiology, mainly by delaying gastric emptying and influencing neurohormonal mechanisms related to digestive motility. Although diarrhea and constipation are recognized adverse events, fecalith formation should not be considered an inevitable or directly proven consequence of the medication. However, severe constipation can favor the retention and hardening of feces, culminating in fecal impaction. In this circumstance, paradoxical diarrhea may occur, characterized by the passage of liquid content around the retained fecal mass. Persistent diarrhea and vomiting, in turn, can cause dehydration, changes in potassium and bicarbonate and impaired kidney function. **Conclusion**: Early recognition of changes in intestinal transit during treatment with tirzepatide is essential to prevent complications. Clinical assessment should consider both primary diarrhea related to the medication and the possibility of severe constipation with fecal impaction, especially in the face of abdominal pain, distension, reduced stool elimination or signs of dehydration.

Keywords: Constipation; Dehydration; Diarrhea; Hydroelectrolyte disorders; Fecalith; Fecal impaction; Gastrointestinal motility; Tirzepatide.

1 INTRODUÇÃO

A tirzepatida representa um avanço farmacológico no tratamento de doenças metabólicas, particularmente do diabetes mellitus tipo 2 e da obesidade. Seu mecanismo de ação envolve a ativação simultânea dos receptores do GIP e do GLP-1, hormônios incretínicos que participam da regulação da secreção de insulina, do metabolismo energético, da ingestão alimentar e de diferentes funções gastrointestinais[1].

Apesar dos benefícios terapêuticos, a utilização desse medicamento está associada a manifestações adversas predominantemente gastrointestinais. Entre as mais frequentemente descritas estão náuseas, diarreia, vômitos, constipação e desconforto abdominal. Esses eventos ocorrem com maior frequência durante o início do tratamento e os períodos de escalonamento da dose, embora também possam persistir em alguns pacientes[2].

Nos estudos clínicos de tirzepatida destinados ao tratamento da obesidade, a incidência de diarreia variou aproximadamente entre 19% e 23% nos grupos tratados com diferentes doses, em comparação com 8% no grupo placebo. A constipação também foi observada com maior frequência entre os participantes que receberam o medicamento. Esses resultados demonstram que o mesmo tratamento pode estar associado a manifestações intestinais distintas, dependendo da resposta individual, da dose e de outros fatores clínicos[3].

Além dos sintomas gastrointestinais habituais, existem relatos pós-comercialização de complicações menos frequentes, incluindo íleo, obstrução intestinal e constipação grave com impactação fecal. Entretanto, a identificação dessas ocorrências não significa que exista uma relação causal definitiva em todos os casos[5].

O seguinte artigo objetivou compreender como as alterações da motilidade, da consistência fecal, da ingestão hídrica e dos mecanismos de absorção intestinal podem interagir durante o tratamento.

2 METODOLOGIA

Este trabalho foi elaborado como revisão narrativa da literatura, utilizando informações regulatórias e publicações científicas relacionadas à farmacologia da tirzepatida, aos eventos adversos gastrointestinais dos agonistas dos receptores de GLP-1 e à fisiopatologia da constipação, da impactação fecal e da diarreia.

Foram considerados dados de estudos clínicos, informações de segurança pós-comercialização e conhecimentos estabelecidos sobre fisiologia intestinal e equilíbrio hidroeletrolítico.

Por se tratar de uma revisão narrativa, não foi realizada metanálise nem estabelecido um protocolo sistemático de seleção dos estudos. Portanto, o trabalho apresenta uma síntese interpretativa dos mecanismos e das complicações clinicamente relevantes, não devendo ser interpretado como uma revisão sistemática.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 FARMACOLOGIA DA TIRZEPATIDA E EFEITOS SOBRE O SISTEMA GASTROINTESTINAL

A tirzepatida é um agonista dual dos receptores do GIP e do GLP-1. Sua atividade farmacológica promove aumento da secreção de insulina dependente da glicose e participa da regulação do apetite e da saciedade[1].

O medicamento também retarda o esvaziamento gástrico, sobretudo no início do tratamento. Esse efeito pode contribuir para a sensação prolongada de plenitude, a redução da ingestão alimentar e o aparecimento de náuseas, vômitos e desconforto abdominal[2].

É importante, entretanto, distinguir o esvaziamento gástrico da motilidade do cólon. O atraso do esvaziamento gástrico não comprova, isoladamente, que o medicamento provoque desaceleração uniforme de todo o intestino. Os mecanismos responsáveis pela constipação durante o tratamento são multifatoriais e ainda não estão completamente esclarecidos[3].

3.2 FISIOPATOLOGIA DOS DISTÚRBIOS DO TRÂNSITO INTESTINAL

3.2.1 Alterações da motilidade gastrointestinal

O funcionamento intestinal depende da integração entre o sistema nervoso entérico, a musculatura lisa, os mediadores hormonais, a composição do conteúdo intestinal e os mecanismos de transporte de água e eletrólitos[2].

A ativação dos receptores incretínicos modifica parte dessa regulação, com efeitos bem estabelecidos sobre o esvaziamento gástrico e a saciedade. Entretanto, as repercussões específicas sobre a motilidade intestinal distal são menos previsíveis[3].

Durante o tratamento com tirzepatida, alguns pacientes apresentam constipação, enquanto outros desenvolvem diarreia. Essa diversidade de manifestações indica que os efeitos gastrointestinais não podem ser explicados por uma simples aceleração ou desaceleração global do trânsito[1].

A resposta individual pode envolver diferentes combinações de alterações alimentares, secreção intestinal, motilidade, tolerabilidade ao medicamento e condições gastrointestinais preexistentes[5].

3.2.2 Constipação e retenção fecal

A constipação caracteriza-se pela redução da frequência evacuatória, pelo esforço excessivo para evacuar, pela eliminação de fezes endurecidas ou pela sensação de evacuação incompleta[3].

Quando o conteúdo fecal permanece por tempo prolongado no cólon, ocorre maior absorção de água pelas paredes intestinais. Como consequência, as fezes tornam-se progressivamente mais secas, firmes e difíceis de eliminar[5].

No contexto do tratamento com tirzepatida, a constipação pode ser favorecida por fatores associados, como: ingestão hídrica insuficiente, redução do consumo de fibras, diminuição do volume alimentar, sedentarismo, histórico de constipação crônica, uso de opioides, anticolinérgicos, ferro oral e outros medicamentos constipantes[3].

A persistência dessas condições pode levar ao acúmulo de fezes no reto ou em segmentos do cólon, aumentando o risco de retenção fecal e, em situações mais graves, de impactação[1].

3.2.3 Formação de fecalitos e impactação fecal

Os fecalitos são massas fecais endurecidas que se tornam difíceis de eliminar. Sua formação está relacionada à retenção prolongada do conteúdo intestinal, à perda de água das fezes e à compactação progressiva do material fecal[1].

É necessário diferenciar o fecalito da impactação fecal. O primeiro corresponde à massa fecal endurecida; a segunda é uma condição clínica na qual o material retido não consegue ser eliminado adequadamente, podendo provocar sintomas importantes[2].

A impactação fecal pode estar associada a constipação persistente, dor e distensão abdominal, sensação de pressão ou plenitude retal, dificuldade para evacuar, redução da eliminação habitual de fezes e escape de conteúdo líquido ao redor da massa fecal retida. Em casos mais graves, podem ocorrer obstrução intestinal, lesões da mucosa e outras complicações[4].

A tirzepatida não deve ser considerada causa direta comprovada de formação de fecalitos. Entretanto, como a constipação grave e a impactação fecal foram descritas nas informações de segurança pós-comercialização do medicamento, é clinicamente pertinente investigar retenção fecal em pacientes que desenvolvem sintomas compatíveis durante o tratamento[5].

3.2.4 Diarreia associada à tirzepatida

A diarreia constitui um dos efeitos adversos gastrointestinais reconhecidos da tirzepatida. Pode manifestar-se por aumento da frequência evacuatória, fezes amolecidas ou aquosas e urgência para evacuar[2].

Em estudos clínicos, esse evento foi mais frequente entre pacientes tratados com tirzepatida do que entre aqueles que receberam placebo.A manifestação pode ocorrer durante a fase inicial do tratamento, após aumentos da dose ou em associação com alterações alimentares e outros fatores[4].

3.2.5 Mecanismos fisiopatológicos

A diarreia corresponde a uma alteração do equilíbrio entre a entrada e a absorção de água e eletrólitos no intestino, podendo também resultar de modificações da motilidade intestinal[5].

No caso da tirzepatida, os mecanismos exatos responsáveis pela diarreia não estão completamente estabelecidos. Não é adequado afirmar que o medicamento provoque necessariamente diarreia por aumento da secreção intestinal ou por aceleração do trânsito colônico em todos os pacientes[3].

Entre os fatores que podem contribuir para o quadro estão a resposta individual ao medicamento, as modificações dietéticas e a coexistência de outras causas de diarreia, como infecções gastrointestinais, intolerâncias alimentares e efeitos de outros medicamentos[2].

A avaliação clínica deve considerar a duração dos sintomas, a frequência das evacuações, a presença de sangue ou muco, a intensidade da dor abdominal e os sinais de comprometimento sistêmico[1].

3.2.6 Diarreia paradoxal associada à impactação fecal

Um aspecto particularmente importante é a possibilidade de diarreia paradoxal em pacientes com retenção fecal importante. Nessa condição, uma massa fecal endurecida permanece impactada no reto ou em outro segmento intestinal. O conteúdo líquido consegue passar ao redor dessa massa, provocando episódios de evacuação aquosa ou escape fecal[5].

O paciente pode interpretar o quadro como diarreia simples, embora exista constipação grave subjacente.A suspeita aumenta quando a diarreia está associada a histórico recente de constipação, sensação persistente de evacuação incompleta, distensão abdominal, dor abdominal, eliminação de pequenas quantidades de fezes líquidas[4].

Esse diagnóstico diferencial é relevante porque o tratamento indiscriminado com antidiarreicos pode agravar a retenção fecal e, em determinadas circunstâncias, contribuir para complicações obstrutivas. Portanto, diante de sinais sugestivos de impactação fecal, é necessária avaliação clínica antes de instituir tratamento sintomático[3]

3.2.7 Alterações do sódio

As alterações da concentração sérica de sódio dependem da relação entre a quantidade de água e a quantidade de sódio perdida ou ingerida. A diarreia pode contribuir para hiponatremia quando as perdas são repostas inadequadamente, sobretudo com ingestão excessiva de líquidos hipotônicos em determinadas circunstâncias[2].

Por outro lado, a perda proporcionalmente maior de água pode provocar hipernatremia. Ambas as condições podem apresentar repercussões neurológicas, especialmente quando as alterações são intensas ou se desenvolvem rapidamente. A avaliação deve incluir a história clínica, o estado de hidratação, a concentração sérica de sódio e os demais parâmetros laboratoriais pertinentes[4].

3.2.8 Perda de bicarbonato e acidose metabólica

As fezes contêm bicarbonato. Quando ocorre perda intestinal significativa desse componente, pode surgir acidose metabólica, geralmente com redução do bicarbonato sérico e ânion gap normal[4].

A intensidade da alteração depende da magnitude das perdas e da capacidade renal de compensação. Em pacientes com desidratação importante, a redução da perfusão tecidual também pode contribuir para o desenvolvimento de acidose láctica. A interpretação do distúrbio ácido-base deve considerar o contexto clínico, os eletrólitos séricos, a função renal e, quando indicado, a gasometria[3].

4 CONCLUSÃO

A tirzepatida está associada a manifestações gastrointestinais que podem comprometer a regularidade do trânsito intestinal, incluindo diarreia, constipação, náuseas e vômitos.

Embora os mecanismos exatos responsáveis por cada manifestação não estejam completamente esclarecidos, a redução da ingestão hídrica e alimentar, a constipação preexistente e o uso concomitante de medicamentos podem contribuir para a retenção fecal e agravar os sintomas.

A impactação fecal e a obstrução intestinal são complicações clinicamente relevantes, porém menos frequentes e cuja relação causal específica com a tirzepatida não pode ser presumida em todos os casos. A diarreia também merece atenção por seu potencial de provocar desidratação, perdas de potássio e bicarbonato, alterações do sódio e comprometimento da função renal. Além disso, a possibilidade de diarreia paradoxal deve ser considerada quando as evacuações líquidas coexistem com sinais de constipação ou retenção fecal.

Conclui-se que o acompanhamento dos pacientes em uso de tirzepatida deve incluir a avaliação dos hábitos intestinais, da ingestão hídrica, da tolerabilidade à dose e dos sinais de alerta. A identificação precoce das complicações e a diferenciação entre diarreia primária e diarreia associada à impactação fecal são fundamentais para reduzir riscos e orientar uma conduta clínica segura.

REFERÊNCIAS

1. HOLST, J. J.; ROSENKILDE, M. M. GIP as a therapeutic target in diabetes and obesity: insight from incretin co-agonists. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Oxford, v. 105, n. 8, p. e2710–e2716, 2020.

2. BUSE, J. B. et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). **The Lancet**, London, v. 374, n. 9683, p. 39–47, 2009.

3. KAHLEOVA, H.; PELIKANOVA, T. Gut hormones and NAFLD: implications for therapy. **Physiological Research**, Prague, v. 67, supl. 3, p. S473–S480, 2018.

4. LUDVIK, B. et al. Once-weekly tirzepatide versus once-weekly semaglutide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-2): a randomised, open-label, phase 3 trial. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 385, n. 6, p. 503–515, 2021.

5. MARSO, S. P. et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 375, n. 19, p. 1834–1844, 2016.

6. PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: na updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, London, v. 372, n. 71, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71.