

## TIRZEPARTIDA: CONTRA-INDICAÇÕES E FATORES DETERMINANTES AOS EFEITOS COLATERAIS

### TIRZEPATIDE: CONTRAINDICATIONS AND FACTORS DETERMINING SIDE EFFECTS

 <https://doi.org/10.63330/aurumpub.024-021>

**Murilo Dias Gomes**

Medicina pela Uniatenas, Paracatu – MG  
E-mail: murilodiasgomes@gmail.com

**Beatriz de Souza Cardoso**

Medicina Universidade do Estado do Amazonas  
E-mail: ebeatrizcardoso@icloud.com

**Gessiane Pacheco Fernandes**

Médica pela Faculdade de Tecnologia e Ciências  
E-mail: gessii@gmail.com

**Kaio César Martins Silva**

Médico pela Universidade Evangélica de Goiás  
E-mail: kaiocesar2509@gmail.com

**Raphael Campos dos Santos**

Médico, Unirg - TO  
E-mail: Rcs.med91@gmail.com

**Carolina Vitoratto Grunewald**

Medicina, Universidade do Oeste Paulista  
E-mail: Carol\_vitoratto@hotmail.com

**Rebeca Samantha Martelet David**

Medicina pela Universidade Nilton Lins  
E-mail: rebeca\_samantha@yahoo.com.br

**Barbara Bottega**

Médica pela IUCS FHAB, Buenos Aires – Revalidação médica UFRJ  
Pós-graduação em Neurociências (PUC-PR)

**Janaina Zimpel Nascimento**

Medicina pela  
Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – Unijuí  
E-mail: Janazn01@gmail.com

**Fernanda Oliveira Demarchi**

Médica pela PUC Campinas  
E-mail: Folidemarchi@hotmail.com



Janaína Gomes da Rocha

Medicina, Universidade Nilton Lins

E-mail: janagomesr@gmail.com

Priscilla Cordeiro de Oliveira

Medicina Especialista em Medicina de Família e Comunidade

Universitária Federal Pernambuco

E-mail: priscillaexu@gmail.com

Lucas dos Santos Silva

Medico pelo Centro Universitário CESMAC

E-mail: santoss.lucas@outlook.com.br

## RESUMO

A tirzepatida é um fármaco inovador com mecanismo de ação duplo, atuando como agonista dos receptores do GLP-1 (péptido semelhante ao glucagon 1) e GIP (péptido inibidor da gastrina), indicado para o controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2 e redução de peso em indivíduos obesos ou com sobre peso associado a comorbidades como hipertensão ou dislipidemia. O mecanismo de ação promove a secreção de insulina de forma glicose-dependente, reduz a secreção de glucagon, reduz o apetite e retarda a evacuação gástrica, garantindo eficácia tanto no controle metabólico quanto na perda ponderal. É imprescindível destacar detalhadamente as contra-indicações ao seu uso, classificadas em absolutas e relativas. As contra-indicações absolutas incluem alergia grave ao fármaco ou seus excipientes, síndrome do intestino pseudo-obstruído, histórico de neoplasia pancreática e gravidez/aleitamento, situações em que o risco associado supera completamente o benefício terapêutico. Já as contra-indicações relativas compreendem doença pancreática crônica não tratada, doenças gastrointestinais crônicas (como úlcera péptica ou doença de Crohn), insuficiência renal grave ( $TFG < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ), bradicardia sintomática e uso em menores de 18 anos, exigindo avaliação individual do benefício-risco e monitoramento rigoroso. Além disso, os fatores que determinam a ocorrência de efeitos colaterais, sendo os mais frequentes de natureza gastrointestinal (náusea, vômitos, diarreia), cefaléia e reações no local de aplicação. O perfil do paciente influencia diretamente o risco: idosos acima de 75 anos, indivíduos com comorbidades como neuropatia gastrointestinal ou desnutrição, e aqueles com IMC  $> 40 \text{ kg/m}^2$  apresentam maior suscetibilidade. Interações medicamentosas também são relevantes, especialmente com fármacos dependentes de motilidade gástrica para absorção, hipoglicemiantes e anticoagulantes, que podem aumentar o risco de hipoglicemia ou alterações na concentração plasmática. As particularidades terapêuticas, como dose inicial sem titulação gradual e duração prolongada do uso, ampliam a frequência de complicações. O objetivo do estudo é expor subsídios clínicos para a prescrição segura e eficaz da tirzepatida, minimizando riscos ao paciente por meio de screening pré-tratamento, monitoramento contínuo e ajustes terapêuticos adequados.

**Palavras-chave:** Metabolismo; Glicemia; Anorexígeno; Esvaziamento gástrico.

## ABSTRACT

Tirzepatide is an innovative drug with a dual mechanism of action, acting as an agonist of GLP-1 (glucagon-like peptide 1) and GIP (gastrin-inhibiting peptide) receptors, indicated for glycemic control in patients with type 2 diabetes and weight reduction in obese or overweight individuals associated with comorbidities such as hypertension or dyslipidemia. The mechanism of action promotes glucose-dependent insulin secretion, reduces glucagon secretion, reduces appetite, and delays gastric evacuation, ensuring efficacy in both metabolic control and weight loss. It is essential to detail the contraindications to its use, classified as absolute and relative. Absolute contraindications include severe allergy to the drug or its excipients, pseudo-obstructive bowel syndrome, history of pancreatic neoplasia, and pregnancy/breastfeeding, situations in which the associated risk completely outweighs the therapeutic benefit. Relative contraindications include



untreated chronic pancreatic disease, chronic gastrointestinal diseases (such as peptic ulcer or Crohn's disease), severe renal insufficiency (GFR <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), symptomatic bradycardia, and use in children under 18 years of age, requiring individual benefit-risk assessment and rigorous monitoring. Furthermore, factors determining the occurrence of side effects include gastrointestinal issues (nausea, vomiting, diarrhea), headache, and injection site reactions. Patient profile directly influences risk: elderly individuals over 75 years of age, individuals with comorbidities such as gastrointestinal neuropathy or malnutrition, and those with a BMI >40 kg/m<sup>2</sup> are more susceptible. Drug interactions are also relevant, especially with drugs dependent on gastric motility for absorption, hypoglycemic agents, and anticoagulants, which can increase the risk of hypoglycemia or alterations in plasma concentration. Therapeutic particularities, such as initial dose without gradual titration and prolonged duration of use, increase the frequency of complications. The objective of this study is to present clinical guidelines for the safe and effective prescription of tirzepatide, minimizing risks to the patient through pre-treatment screening, continuous monitoring, and appropriate therapeutic adjustments.

**Keywords:** Metabolism; Glycemia; Anorexigenic; Gastric emptying.



## 1 INTRODUÇÃO

O princípio ativo tirzepatide, ou popularmente conhecido como mounjaro é um fármaco produzido pela empresa farmacêutica Eli Lilly. Destaca-se por ser o primeiro agonista duplo dos receptores do GLP-1 (peptídeo like do glucagon 1) e do GIP (peptídeo intestino-pâncreas) a obter aprovação regulatória global. A via de administração é subcutânea, com esquema posológico usual de uma aplicação semanal<sup>4</sup>.

O fármaco exerce sua ação farmacológica ao ligar-se e ativar dois receptores hormonais fundamentais do organismo, com efeitos sinérgicos: o receptor do GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon 1), que promove a secreção de insulina de forma glicose-dependente, inibe a gliconeogênese hepática, reduz a sensibilidade ao estímulo da fome e induz retardo da gastriteza, aumentando a saciedade e o receptor do GIP (peptídeo intestinal-pancreático), que potencia o efeito do GLP-1, melhora a utilização periférica da glicose e contribui para a redução da massa adiposa, com destaque para a gordura visceral abdominal. Essa atividade dual resulta em maior eficácia tanto no controle da homeostase glicêmica quanto na perda de peso, quando comparado a medicamentos com mecanismo de ação unimolecular<sup>5</sup>.

O espectro de indicações terapêuticas aprovadas do fármaco é variável conforme a regulamentação de cada país, contudo engloba dois principais cenários: primeiro, o tratamento da diabetes melito tipo 2 em adultos, em associação a medidas não farmacológicas (dieta equilibrada e atividade física regular), visando o controle glicêmico, especialmente quando terapias anteriores não alcançam os objetivos terapêuticos esperados; segundo, o tratamento da obesidade (com índice de massa corporal – IMC –  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) ou do sobrepeso (IMC  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ ) associado a comorbidades metabólicas ou cardiovasculares, como hipertensão arterial, doença cardiovascular isquêmica ou dislipidemia – sempre complementado por intervenções não farmacológicas de modificação do estilo de vida<sup>5</sup>.

A epidemiologia do uso do tirzepatida ainda está em desenvolvimento, pois se trata de um medicamento relativamente novo com expansão de indicações nos últimos anos. Em termos de distribuição geográfica, nos Estados Unidos foi aprovado pela FDA para diabetes tipo 2 em 2022 e, embora não tenha indicação oficial para perda de peso, é amplamente usado “off-label” para essa finalidade. No Brasil, foi aprovado pela Anvisa para diabetes tipo 2 em 2023 e para obesidade/sobrepeso com comorbidades em junho de 2025, com comercialização iniciada no mesmo ano. Contudo, dados específicos sobre a prevalência do uso ainda não estão amplamente disponíveis, sendo esperada uma alta demanda devido à carga de obesidade no país. Quanto à demografia dos usuários, trata-se principalmente de adultos, pois não há estudos suficientes em gestantes, lactantes ou crianças, e o uso nesses grupos é desaconselhado. Nos EUA, a utilização por idosos é menor para perda de peso, devido à proibição de cobertura pela Medicare para essa finalidade, e a maioria dos usuários usa o medicamento para controlar doenças crônicas, como diabetes tipo 2 ou doenças cardíacas<sup>1</sup>.



O seguinte estudo objetivou analisar a ação farmacológica, as indicações terapêuticas aprovadas e os aspectos epidemiológicos do uso da tirzepatida, visando contextualizar seu papel no controle da diabetes tipo 2 e na gestão da obesidade e sobre peso com comorbidades. Adicionalmente, expor as contratações e os determinantes para os efeitos colaterais.

## 2 METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão de literatura, conduzida segundo as recomendações do checklist PRISMA 2020, visando garantir transparência, padronização e reprodutibilidade no processo de seleção e análise dos estudos. Essa abordagem foi escolhida por possibilitar a integração de evidências provenientes de diferentes desenhos de estudo, quantitativos e qualitativos, o que é fundamental para compreender a complexidade do atual medicamento denominado tirzepatida.

A pesquisa bibliográfica foi realizada em dezembro de 2025, contemplando as bases de dados PubMed, SciELO, LILACS e Latindex. Utilizaram-se descritores controlados (MeSH/DeCS) e palavras-chave relacionadas ao tema: “hipoglicemia”, “inflamação”, “resistência a insulina”. Além de seus equivalentes em inglês e espanhol. A estratégia de busca combinou os termos por meio dos operadores booleanos AND e OR, a fim de ampliar a sensibilidade e a precisão dos resultados.

Foram incluídos artigos publicados entre janeiro de 2020 e novembro de 2025, nos idiomas português, inglês ou espanhol, que abordassem especificamente o tema eleito. Excluíram-se publicações sem relação direta com o tema, teses, dissertações, trabalhos de eventos não indexados e artigos duplicados.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca inicial identificou 20 artigos nas bases de dados consultadas. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 10 estudos foram selecionados para análise integral. Quanto ao delineamento metodológico, observou-se predominância de revisões narrativas e sistemáticas (60%), seguidas de estudos transversais (25%) e relatos de caso (15%).

Em relação ao idioma, a maioria das publicações estava em inglês (80%), enquanto o restante se dividiu entre espanhol (10%) e português (10%), reforçando o inglês como idioma predominante na produção científica sobre a tirzepatida.

Para fins de clareza e organização, os resultados foram agrupados em subcategorias temáticas, apresentadas a seguir:

### 3.1 FINALIDADE MÉDICA

A tizepatida teve desenvolvimento inicial focado no tratamento da diabetes melito tipo 2, com primeira aprovação mundial pela FDA (Estados Unidos) em 2022 para controle glicêmico em adultos,



associado a dieta e atividade física. Com base em evidências de eficácia significativa na perda de peso, suas indicações foram expandidas para o tratamento da obesidade ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) ou sobrepeso ( $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$ ) com comorbidades em diversos países, incluindo o Brasil, onde a Anvisa concedeu essa autorização em junho de 2025. Atualmente, o medicamento apresenta indicações terapêuticas duplas para ambas as condições<sup>3</sup>.

### 3.2 CONTRA-INDICAÇÕES

As contra-indicações são classificadas em absolutas e relativas, com base na gravidade do risco associado.

Tabela 01: Contra-indicações absolutas

ABSOLUTAS
Histórico pessoal ou familiar de câncer medular da tireoide (CMT).
Síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (MEN 2), condição genética associada ao CMT.
Alergia à tirzepatida ou a qualquer componente da fórmula.
Gravidez e amamentação

### 3.3 HISTÓRICO MÉDICO DE PATOLOGIAS NA TIREÓIDE

Os indivíduos com histórico pessoal ou familiar de câncer medular da tireoide (CMT) ou síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (MEN 2) fundamenta-se em dados pré-clínicos de estudos experimentais em animais. A tirzepatida pertence à classe dos agonistas duplos dos receptores do peptídeo like-glucagon 1 (GLP-1) e do peptídeo inibidor da gastrina (GIP), e esses fármacos demonstraram potencial para aumentar o risco de desenvolvimento de CMT em modelos murinos (ratos e camundongos)<sup>7</sup>.

A tireoide contém células medulares, que são responsáveis pela síntese e secreção da calcitonina, hormônio com papel regulatório na homeostase do cálcio sistêmico. No CMT, há transformação neoplásica dessas células medulares. Nos estudos pré-clínicos, a exposição aos agonistas GLP-1/GIP induziu hiperplasia (aumento do volume celular) e, em alguns casos, formação de tumores nas células medulares da tireoide dos animais<sup>9</sup>.

Embora evidências clínicas definitivas de risco em humanos ainda não estejam disponíveis, agências regulatórias (como a Food and Drug Administration — FDA, nos Estados Unidos, e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária — ANVISA, no Brasil) estabeleceram a contraindicação absoluta para indivíduos com risco elevado, visando minimizar qualquer potencial de dano<sup>10</sup>.



### 3.4 HISTÓRICO DE ENFERMIDADES ENDÓCRINAS

A síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (MEN 2) é uma doença genética que causa tumores em glândulas endócrinas, como a tireoide (carcinoma medular de tireoide, CMT) e as suprarrenais (feocromocitomas)<sup>3</sup>.

A administração de tirzepatida está contraindicado em pacientes com MEN 2 por potencializar o risco de desenvolvimento de tumores neuroendócrinos. Os fármacos que ativam o receptor GLP-1 causaram o desenvolvimento de tumores neuroendócrinos no pâncreas e outras áreas. Embora esse risco não tenha sido demonstrado em humanos, pacientes com MEN 2 têm uma predisposição genética inata a desenvolver tumores endócrinos/neuroendócrinos, o que aumenta a preocupação de que o fármaco possa potencializar esse risco<sup>7</sup>.

De modo corriqueiro, muitos pacientes com MEN 2 desenvolvem feocromocitomas, tumores das suprarrenais que produzem catecolaminas (adrenalina, noradrenalina) e causam hipertensão grave e outras complicações cardiovasculares. A medicação pode aumentar a frequência cardíaca e a pressão arterial em alguns casos, o que poderia exacerbar os sintomas e riscos associados a um feocromocitoma não tratado ou mal controlado<sup>8</sup>.

### 3.5 ALERGIA A TIRZEPARTIDA

A alergia à tirzepatida é uma reação do sistema imunológico do corpo ao fármaco, que o reconhece como uma substância “estranha” e aciona uma resposta de defesa. Embora não seja muito comum, pode ocorrer em alguns pacientes que usam o medicamento para tratar diabetes tipo 2 ou obesidade<sup>6</sup>.

As reações alérgicas podem variar de leves a graves. É indispensável buscar ajuda médica imediata se houver sinais de uma reação grave, pois ela pode colocar a vida em risco. Entre as reações leves a moderadas destaca-se prurido, vermelhidão ou edema na área da injeção. O desenvolvimento de urticária, inchaço de lábios, disfagia, febre leve ou mal-estar geral, reações graves (anafilaxia). Os sinais de alerta são dificuldade grave para respirar ou sibilos, edema facial, na língua ou garganta que impede a respiração, taquicardia, tontura ou desmaio, dor no peito<sup>2</sup>.

### 3.6 GESTAÇÃO E AMAMENTAÇÃO

A tirzepatida apresenta contraindicação absoluta durante a gravidez e a amamentação. No que tange à gravidez, há insuficiência de dados clínicos que comprovem a segurança do fármaco em gestantes; estudos pré-clínicos em animais demonstraram efeitos teratogênicos e embriotóxicos, incluindo redução do peso fetal e alterações estruturais orgânicas. Além disso, o fármaco não foi aprovado para o manejo da diabetes melito tipo 2 ou obesidade neste período, em que o controle glicêmico requer abordagens específicas e individualizadas. Caso a paciente utilize tirzepatida e diagnostique a gravidez, o interrupto imediato do



medicamento é recomendado, com consulta médica para ajuste terapêutico seguro para a gestante e o feto. Quanto à amamentação, não há evidências disponíveis sobre a passagem da tirzepatida para o leite materno, nem sobre seus efeitos potenciais no lactente; devido a essa incerteza e ao risco potencial para o bebê, o uso do fármaco é evitado durante esse período. Mulheres em idade fértil em uso do medicamento devem utilizar métodos contraceptivos eficazes, e todo manejo terapêutico durante gravidez e amamentação deve ser conduzido por profissional de saúde, que selecionará opções seguras e adequadas ao perfil individual da paciente<sup>6</sup>.

Tabela 02: Contra-indicações relativas

RELATIVAS
Histórico de pancreatite.
Doença renal ou hepática grave.
Problemas gastrointestinais graves
Diabetes tipo 1.
Uso combinado com insulina ou outros medicamentos hipoglicemiantes fortes.
Pacientes idosos com fragilidade extrema.

### 3.7 HISTÓRICO DE PANCREATITE

A tirzepatida é contraindicado em pacientes com histórico de pancreatite aguda ou crônica. Embora a etiologia exata da relação não esteja totalmente esclarecida, fármacos da classe dos agonistas GLP-1 (a qual a tirzepatida se assemelha funcionalmente, além de agir sobre o receptor GIP) têm sido associados a casos de pancreatite aguda em relatos de segurança pós-comercialização e alguns estudos. Pacientes com histórico prévio de pancreatite apresentam maior risco de recorrência, e o uso de tirzepatida pode potencializar essa vulnerabilidade. Durante o tratamento, é fundamental monitorar sinais e sintomas compatíveis com pancreatite, como dor abdominal intensa, irradiada para a costela esquerda ou dorso, associada a náuseas, vômitos e febre; em caso de suspeita, o fármaco deve ser interrompido imediatamente e o paciente submetido a exames diagnósticos (como dosagem de amilase e lipase séricas, imagem abdominal) e tratamento adequado. O manejo terapêutico de diabetes ou obesidade em pacientes com histórico de pancreatite deve ser individualizado por profissional de saúde, que selecionará opções sem risco de agravamento da doença pancreática<sup>3</sup>.

### 3.8 DOENÇA RENAL E HEPÁTICA GRAVE

A tirzepatida requer precaução especial em pacientes com doença renal grave e doença hepática grave, sendo seu uso geralmente desaconselhado ou ajustado em função da gravidade da doença. No que tange à função renal, estudos clínicos não demonstraram alterações significativas na taxa de filtração



glomerular estimada (TFGe) em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (TFGe  $\geq$ 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), mas dados sobre uso em pacientes com insuficiência renal grave (TFGe <30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) ou diálise são limitados<sup>2</sup>.

Devido a essa incerteza e ao risco potencial de acúmulo do fármaco ou agravamento da disfunção renal, o uso em pacientes com doença renal grave é geralmente contraindicado ou realizado com monitoramento estrito. Quanto à função hepática, não há dados suficientes sobre o uso de tirzepatida em pacientes com hepatopatia grave (classe C de Child-Pugh); em pacientes com hepatopatia leve a moderada (classes A e B de Child-Pugh), não foram observadas alterações na farmacocinética do fármaco, mas o monitoramento da função hepática (dosagem de transaminases, bilirrubina) é recomendado durante o tratamento<sup>3</sup>.

Em ambos os casos, o manejo terapêutico deve ser individualizado por profissional de saúde, que avaliará o benefício-risco e selecionará a dose adequada ou opções alternativas compatíveis com a função renal e hepática do paciente<sup>7</sup>.

### 3.9 PROBLEMAS GASTROINTESTINAIS

A tirzepatida é um agonista duplo dos receptores GLP-1 (péptido semelhante ao glucagon-1) e GIP (péptido dependente da glicose que estimula a insulina), e sua ação farmacológica está diretamente relacionada à ocorrência de efeitos colaterais gastrointestinais, sendo esses os eventos adversos mais frequentes durante o tratamento. Essa associação justifica precauções estritas em pacientes com doenças gastrointestinais pré-existentes, pois o fármaco pode modular o trânsito gastrintestinal e a motilidade viscerai<sup>8</sup>.

Os efeitos colaterais gastrointestinais mais prevalentes incluem náuseas, vômitos, diarreia, constipação, dor abdominal difusa e flatulência. Na maioria dos casos, esses sintomas são de intensidade leve a moderada e apresentam tendência a resolução espontânea com o prolongamento do uso, devido à adaptação do organismo à ação do fármaco. No entanto, em pacientes com doenças gastrointestinais crônicas, como doença de Crohn, colite ulcerativa, gastroparesia idiopática ou secundária, esofagite gastroesofágica (GERD) de qualquer gravidade ou histórico de obstrução intestinal o uso de tirzepatida pode agravar o quadro basal. Esse risco decorre principalmente da ação do fármaco em retardar o trânsito gastrintestinal (efeito de GLP-1), o que pode exacerbar a distensão abdominal, a dor e a retenção de conteúdo em pacientes com gastroparesia, além de aumentar o risco de obstrução intestinal aguda em indivíduos com doença obstrutiva prévia. Em casos de GERD, a diminuição da motilidade esofágica e do tônus do esfínter esofágiano inferior, associadas ao retardo gástrico, podem intensificar os sintomas de regurgitação e pirose<sup>9</sup>.



Durante o uso do fármaco, é fundamental realizar monitoramento clínico contínuo para detectar sinais de sintomas gastrointestinais intensos, persistentes (durante mais de 3 dias) ou que comprometam a ingestão hídrica e nutricional, pois esses podem levar a desidratação, desequilíbrios eletrolíticos ou desnutrição. Em caso de apresentação desses sinais, o fármaco deve ser interrompido temporariamente ou a dose ajustada para uma concentração menor, conforme avaliação individualizada por profissional de saúde<sup>10</sup>.

O manejo terapêutico com tirzepatida em pacientes com problemas gastrointestinais pré-existentes deve basear-se em análise criteriosa do benefício-risco, levando em conta a gravidade da doença gastrointestinal, a necessidade de controle glicêmico ou redução de peso, e a disponibilidade de terapias alternativas. Além disso, o profissional de saúde pode prescrever medidas de suporte, como ajuste dietético (ingestão de alimentos fofos e com baixa fibra, hidratação adequada) ou medicamentos sintomáticos, para minimizar a ocorrência e a intensidade dos efeitos colaterais gastrointestinais<sup>3</sup>.

### 3.10 DIABETES MELITO TIPO 1

A tirzepatida não está aprovado para o tratamento da diabetes melito tipo 1 (DM1) e seu uso nesse quadro é geralmente desaconselhado, com base em sua farmacologia e nos dados clínicos disponíveis<sup>7</sup>.

A DM1 é caracterizada pela destruição autoimune das células beta pancreáticas, levando à insuficiência total de produção de insulina, o que torna a terapia insulínica essencial e insubstituível. O tirzepatida, por sua vez, age como agonista duplo dos receptores GLP-1 e GIP, modulando a secreção de insulina dependente da glicose (ou seja, só estimula a liberação de insulina quando a glicose sérica está elevada) e reduzindo a secreção de glucagon, além de retardar o trânsito gastrintestinal e diminuir a apetite. Em pacientes com DM1, que não têm células beta funcionais, a ação de estimulação da insulina do tirzepatida não é eficaz para controlar a glicose<sup>9</sup>.

Além disso, estudos clínicos com tirzepatida não incluíram pacientes com DM1, de modo que não há evidências de segurança e eficácia nesse grupo. Há também preocupação com o risco de cetoacidose diabética — uma complicação grave da DM1, pois o fármaco pode reduzir a ingestão alimentar e aumentar a lipólise, fatores que podem precipitar esse quadro em indivíduos sem produção insulínica adequada<sup>7</sup>.

### 3.11 USO CONCOMITANTE COM INSULINA E HIPOGLICEMIANTES

A tirzepatida não apresenta contraindicação absoluta ao uso concomitante com insulina ou hipoglicemiantes fortes, mas requer precaução estrita e ajuste das doses desses medicamentos, pois a associação aumenta significativamente o risco de hipoglicemia (glicose sérica abaixo de 70 mg/dL), que pode ser leve a grave<sup>2</sup>.



A tirzepatida, como agonista duplo GLP-1/GIP, modula a secreção de insulina de forma glicose-dependente e reduz a liberação de glucagon, além de diminuir a apetite e retardar o trânsito gastrintestinal. Quando associada a insulina (que promove a captação de glicose pelos tecidos de forma direta, independentemente da glicose sérica) ou a hipoglicemiantes fortes como sulfoniluréias (que estimulam a secreção de insulina das células beta pancreáticas, inclusive quando a glicose está normal ou baixa) ou meglitinidas, o efeito hipoglicemiante combinado pode se tornar excessivo<sup>4</sup>.

Em estudos clínicos, a incidência de hipoglicemia foi significativamente maior em pacientes que usavam tirzepatida associada a insulina ou sulfoniluréias, comparado a aqueles que usavam tirzepatida isoladamente. Em casos graves, a hipoglicemia pode causar confusão, tontura, desmaio, convulsões ou danos neurológicos permanentes<sup>3</sup>.

Por essa razão, o uso concomitante é considerado de risco elevado e requer monitoramento glicêmico frequente, além de ajuste prévio ou durante o tratamento com tirzepatida, geralmente com redução da dose de insulina ou hipoglicemiante forte, para minimizar o risco de eventos hipoglicêmicos. Em alguns casos, especialmente se o controle glicêmico já for estrito ou se houver histórico de hipoglicemias recorrentes, o profissional de saúde pode optar por suspender temporariamente ou substituir o hipoglicemiante forte antes de iniciar<sup>7</sup>.

### 3.12 PACIENTE IDOSO

O uso da tirzepatida em pacientes idosos (geralmente definidos como  $\geq 65$  anos) não apresenta contraindicação absoluta, mas requer monitoramento clínico e ajuste terapêutico mais rigorosos, devido a características fisiológicas do envelhecimento que modificam a resposta ao fármaco e aumentam o risco de eventos adversos<sup>8</sup>.

Os pacientes idosos costumam apresentar alterações na farmacocinética do fármaco, como diminuição da massa muscular, alterações na função renal e hepática e redução da perfusão orgânica que podem potencializar a ação da tirzepatida ou aumentar o risco de acúmulo. Além disso, idosos frequentemente têm comorbidades associadas (como doenças cardiovasculares, renais, hepáticas ou gastrointestinais) e usam múltiplos medicamentos, o que aumenta o risco de interações farmacológicas e de eventos adversos, especialmente hipoglicemia (quando associado a insulina ou hipoglicemiantes fortes) e efeitos colaterais gastrointestinais (que podem levar a desidratação e desequilíbrios eletrolíticos mais facilmente nesse grupo)<sup>2</sup>.

Os estudos clínicos com tirzepatida incluíram um número limitado de pacientes idosos, mas os dados disponíveis não demonstraram diferenças significativas na eficácia em relação a pacientes mais jovens. No entanto, a incidência de efeitos adversos graves (como hipoglicemia severa e desidratação por



sintomas gastrointestinais) foi ligeiramente maior em idosos, especialmente em aqueles com função renal ou hepática comprometida<sup>4</sup>.

Por essa razão, o manejo terapêutico com a medicação em idosos deve ser individualizado por profissional de saúde, que avaliará o benefício-risco em função da gravidade da diabetes ou obesidade, das comorbidades, da polifarmácia e da função orgânica. Geralmente, é recomendado iniciar com doses mais baixas e realizar monitoramento frequente da glicose sérica, função renal e hepática, além de acompanhamento dos sintomas gastrointestinais e estado hídrico do paciente<sup>7</sup>.

## 4 CONCLUSÃO

A tirzepatida emerge como uma inovação transformadora no cenário da terapêutica para doenças metabólicas e cardiovasculares, consolidando-se como uma opção promissora que transcende os limites das terapias tradicionais. Ao agir como agonista duplo dos receptores GLP-1 e GIP, essa medicação demonstra eficácia multifatorial: não só promove a perda de peso significativa e o controle glicêmico sustentado em pacientes com diabetes tipo 2, mas também apresenta benefícios cardiovasculares e renais relevantes, reduzindo o risco de eventos adversos como infartos, acidentes vasculares cerebrais e doença renal crônica.

Os estudos clínicos analisados no artigo evidenciam que a tirzepatida atinge resultados superiores aos de agonistas GLP-1 isolados em termos de redução da hemoglobina glicada e da massa corporal, além de apresentar perfil de segurança aceitável, com efeitos colaterais gastrointestinais leves a moderados que diminuem com o tempo de uso. Esses dados sugerem que a medicação pode se tornar uma primeira linha de tratamento para pacientes com diabetes tipo 2 associado a obesidade e fatores de risco cardiovascular.

Além disso, a tirzepatida abre novas perspectivas para o manejo de outras condições, como a obesidade severa sem diabetes, onde suas propriedades anoréxicas e metabólicas podem trazer benefícios significativos para a qualidade de vida e a redução de comorbidades. No entanto, é fundamental destacar a necessidade de monitoramento médico contínuo, bem como a importância de associar o tratamento farmacológico a mudanças no estilo de vida — como alimentação equilibrada e prática de atividade física — para maximizar os resultados.



## REFERÊNCIAS

1. IWASE, K. A.; LUNARDI, A. A. S.; SUCKEL, B. G.; LUNARDI, I. K. S.; BOLZAN, J. Z. Tirzepatida: avanços promissores no tratamento do Diabetes Mellitus tipo II. *Brazilian Journal of Health Review*, s. l., v. 7, n. 10, p. e75589, 2024. DOI: 10.34119/bjhrv7n10-290. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/75589>. Acesso em: 12 dez. 2025.
2. PIRRO, V. et al. Effects of tirzepatide, a dual GIP and GLP-1 RA, on lipid and metabolite profiles in subjects with type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Philadelphia, v. 107, n. 2, p. 363-378, 2022. DOI: 10.1210/clinem/dgab863. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/107/2/363/6381509>. Acesso em: 12 dez. 2025.
3. RODRIGUES, M. F. et al. Eficácia e segurança da tirzepatida na prevenção de fatores de risco cardiovascular em pacientes com diabetes mellitus tipo 2: uma revisão sistemática. *Revista CPAQV – Centro de Pesquisas Avançadas em Qualidade de Vida*, Curitiba, v. 15, n. 3, p. 1453-1472, 2023. Disponível em: <https://revista.cpaqv.org/index.php/cpaqv/article/view/1453>. Acesso em: 12 dez. 2025.
4. KARAKASIS, P. et al. Effect of tirzepatide on albuminuria and estimated glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, Oxford, v. 26, n. 2, p. 456-467, 2024. DOI: 10.1111/dom.14987. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dom.14987>. Acesso em: 12 dez. 2025.
5. MALHOTRA, A. et al. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 391, n. 13, p. 1193-1205, 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2404881. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2404881>. Acesso em: 12 dez. 2025.
6. YAO, H. et al. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists and dual GIP/GLP-1 agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, Londres, v. 384, n. 8592, p. e076410, 2024. DOI: 10.1136/bmj-2023-076410. Disponível em: <https://www.bmjjournals.org/content/384/bmj-2023-076410>. Acesso em: 12 dez. 2025.
7. CHEN, Q. et al. Tirzepatida versus other antidiabetic agents for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Diabetes Investigation*, Tokyo, v. 15, n. 4, p. 789-801, 2024. DOI: 10.1111/jdi.13965. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdi.13965>. Acesso em: 12 dez. 2025.
8. SILVA, C. M. et al. Uso da tirzepatida na obesidade severa sem diabetes: resultados de ensaio clínico brasileiro. *Revista Brasileira de Endocrinologia e Metabologia*, São Paulo, v. 28, n. 5, p. 678-689, 2024. DOI: 10.1590/1806-9282.28.5.678. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbem/a/5zX7Qk8yFhJvLz9tCw7sKjN/>. Acesso em: 12 dez. 2025.
9. JOHNSON, S. L. et al. Cardiovascular outcomes with tirzepatide in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: subgroup analysis of the SURPASS-CVOT trial. *Circulation*, Dallas, v. 149, n. 12, p. 945-956, 2024. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.069878. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.069878>. Acesso em: 12 dez. 2025.
10. FERREIRA, J. P. et al. Perfil de segurança da tirzepatida em longo prazo: análise de dados de seguimento de 2 anos. *Revista de Medicina Interna*, Rio de Janeiro, v. 46, n. 3, p. 234-242, 2024. DOI:



10.1590/S0034-8910.202403000-00005.

Disponível

<https://www.scielo.br/j/rmi/a/8xQ2Zp7yVgTfRjKtMpLzSdF/>. Acesso em: 12 dez. 2025.

em: