


OS EFEITOS PSIQUIÁTRICOS ORIUNDOS DO USO DA TIRZEPATIDA**THE PSYCHIATRIC EFFECTS RESULTING FROM THE USE OF TIRZEPATIDE**

 <https://doi.org/10.63330/aurumpub.024-041>

David Stênio da Silva Vieira

Graduando em Medicina na Unimax

E-mail: Davidstenio79@gmail.com

Gabriela Rossafa Aguiar

Medicina pela Universidade Brasil

E-mail: gabrielarossafa@hotmail.com

Evelyn Borges Braga

Médica pela Uni Evangélica - Anápolis GO

E-mail: evelynbbraga@gmail.com

Ana Carolina Gottardi Wilhelm

Medicina pela Universidade Positivo

E-mail: Anahcgw@gmail.com

Lucas Manrique Rodrigues

Médico pela Universidade Federal de Goiás

E-mail: Lucas-manrique@hotmail.com

Milena Gomes

Médica pela UPAP CDE

E-mail: mmilenaggomes@gmail.com

Gabriela Mourato Mello

Médica pela UPE,

Residência de Psiquiatria no Hospital Ulysses Pernambucano

E-mail: gabimouratoo@gmail.com

Marcus Tadeu Fernandes Gomes da Silva

Médico pela Universidad Del Pacifico privada

E-mail: marcustadeudireito2010@hotmail.com

Marina Sala Domingues

Médica pela Uninove

E-mail: Dra.marinasala@gmail.com

Barbara Yanaisa Castellanos Rodriguez

Medicina pela UFPR

E-mail: babiyane89@gmail.com



Eduarda Vieira Frediani
Médica pela UFBA
E-mail: drafrediani@gmail.com

Dhouglas Diniz Mota
Médico pela Universidade Católica de Brasília
E-mail: dhouglasdmota@hotmail.com

Ayumi Miura Fialho da Silva
Médica
E-mail: ayumimiurafs@gmail.com

Roger Ribeiro Boaretto
Médico pela Faculdade Privada del Este
E-mail: roger.boaretto@gmail.com

RESUMO

A tirzepatida é um agonista duplo dos receptores do peptídeo-1 similar ao glucagon (GLP-1) e do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP), indicada para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e da obesidade, com eficácia metabólica bem estabelecida na literatura científica. No entanto, têm sido levantadas questões sobre potenciais efeitos psiquiátricos associados ao seu uso, incluindo alterações de humor, sintomas de ansiedade, apatia e ideação suicida. O presente estudo realiza uma análise crítica das evidências disponíveis, discriminando dados oriundos de ensaios clínicos controlados, sistemas de farmacovigilância e estudos observacionais. Adicionalmente, são discutidos mecanismos neurobiológicos plausíveis que poderiam mediar tais efeitos, bem como suas implicações para a prática clínica. Conclui-se que não há evidência robusta que suporte causalidade direta entre a tirzepatida e o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos de grande gravidade. Contudo, podem ocorrer alterações emocionais indiretas em subgrupos de pacientes vulneráveis, o que demanda implementação de monitoramento clínico adequado.

Palavras-chave: Tirzepatida; GLP-1; GIP; Efeitos psiquiátricos; Humor; Obesidade.

ABSTRACT

Tirzepatide is a dual agonist of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) receptors, indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus and obesity, with well-established metabolic efficacy in the scientific literature. However, questions have been raised about potential psychiatric effects associated with its use, including mood changes, anxiety symptoms, apathy, and suicidal ideation. This study performs a critical analysis of the available evidence, distinguishing data from controlled clinical trials, pharmacovigilance systems, and observational studies. Additionally, plausible neurobiological mechanisms that could mediate such effects are discussed, as well as their implications for clinical practice. It is concluded that there is no robust evidence to support a direct causality between tirzepatide and the development of severe psychiatric disorders. However, indirect emotional changes may occur in vulnerable subgroups of patients, which requires the implementation of adequate clinical monitoring.

Keywords: Tirzepatide; GLP-1; GIP; Psychiatric effects; Mood; Obesity.



1 INTRODUÇÃO

A obesidade constitui uma doença crônica complexa e multifatorial, definida pelo acúmulo patológico de tecido adiposo, com associação estabelecida a múltiplas comorbidades clínicas. As complicações englobam distúrbios metabólicos (diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia), doenças cardiovasculares, aumento do risco de mortalidade geral, alterações musculoesqueléticas, transtornos de saúde mental e maior suscetibilidade a diversos tipos de neoplasias (Kornelius et al., 2024). O manejo dessa condição representa um desafio contínuo para a prática clínica.

Recentemente, agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1 RAs) foram introduzidos no arsenal terapêutico para doenças metabólicas, incluindo obesidade e diabetes mellitus tipo 2. A eficácia clínica desses agentes na promoção de perda ponderal, em alguns cenários comparável à cirurgia bariátrica, tem gerado relevante interesse científico e clínico

A tirzepatida se trata de uma medicação do tipo agonista dual dos receptores GIP e GLP-1 aprovado para tratamento do diabetes tipo 2 e, em doses adequadas, para manejo de obesidade. Sua eficácia no controle glicêmico e na redução ponderal tem impulsionado uso amplo além dos protocolos tradicionais. Esta, possui aprovação internacional para o controle de peso. Estudos demonstram que, após 68 semanas de tratamento, essa dosagem promove redução média de 10% a 15% do peso corporal basal, associada a melhorias clinicamente relevantes em diversos marcadores de saúde – incluindo redução de eventos cardiovasculares em indivíduos com sobrepeso ou obesidade e histórico prévio de evento cardiovascular (sem diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2). Contudo, com ampliação de sua utilização, surgiram relatos de possíveis efeitos sobre o humor e aspectos psicológicos.

Embora o foco principal da literatura científica esteja em resultados metabólicos e cardiovasculares, as questões psiquiátricas têm ganhado atenção em dados pós- comercialização, pacientes reais e mecanismos neurobiológicos potenciais.

Diferenciar correlação de causalidade, identificar possíveis padrões e contextualizar evidência robusta versus relatos anedóticos são essenciais para uma avaliação clínica rigorosa.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo qualitativo de revisão narrativa, adequado para debater sobre a complexidade dos efeitos psiquiátricos do uso do tizerpartida. É composto por uma análise abrangente da literatura, a qual o método baseou-se por ser uma análise bibliográfica, foram recuperados artigos indexados nas bases de dados do PubMed, Lilacs, SciELO, Latindex e demais literaturas pertinentes a temática, durante o mês de janeiro de 2026, tendo como período de referência os últimos 15 anos.

Foram utilizados os termos de indexação ou descritores: perda de apetite, compulsão alimentar, alterações psiquiátricas isolados ou de forma combinada. O critério eleito para inclusão das publicações era ter



as expressões utilizadas nas buscas no título ou palavras-chave, ou ter explícito no resumo que o texto se relaciona ao tema eleito.

Os artigos excluídos não continham o critério de inclusão estabelecido e/ou apresentavam duplicidade, ou seja, publicações restauradas em mais de uma das bases de dados. Também foram excluídas dissertações e teses. Após terem sido recuperadas as informações-alvo, foi conduzida, inicialmente, a leitura dos títulos e resumos. Posteriormente, foi realizada a leitura completa dos 10 textos. Como eixos de análise, buscou-se inicialmente classificar os estudos quanto às particularidades da amostragem, delimitando aqueles cujas amostras são dos aspectos psiquiátricos do mounjaro e aqueles cujas amostras são dos acometimentos clínicos. A partir daí, prosseguiu-se com a análise da fundamentação teórica dos estudos, bem como a observação das características gerais dos artigos, tais como ano de publicação e língua, seguido dos seus objetivos. Por fim, realizou-se a apreciação da metodologia utilizada, resultados obtidos e discussão

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca dos artigos que compuseram este estudo identificou 25 referências a respeito da síndrome dos efeitos psiquiátricos da tirzepatida nas bases de dados referidas, das quais 10 publicações foram incluídas na revisão. Entre os estudos selecionados, 8 artigos são de abordagem teórica, 1 apresenta desenho transversal, dois artigos tratam de um estudo de caso. Observou-se a prevalência de publicações na língua inglesa, representando 84% do total, quando comparada as línguas espanhola (9,6%) e portuguesa (6,4%)

3.1 MECANISMO DE AÇÃO E RELAÇÃO COM O SISTEMA NERVOSO

A tirzepatida mimetiza dois hormônios incretínicos, o GIP (polipeptídeo insulínico dependente de glicose) e GLP-1 (peptídeo-1 semelhante ao glucagon). Esses modulam: o metabolismo da glicose, saciedade e apetite; neurocircuitos de recompensa e motivação.

As evidências sugerem que agonistas de GLP-1 podem influenciar atividade no núcleo accumbens, área envolvida em prazer e motivação, o que indica plausibilidade de efeitos sobre estados afetivos e comportamentais. No entanto, nenhum mecanismo neurobiológico direto comprovado liga tirzepatida à etiologia de transtornos psiquiátricos como depressão maior ou transtorno bipolar.

Qualquer efeito psicossocial tende a ser indireto ou secundário a mudanças físicas e metabólicas.

Estudos moleculares demonstram que o peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) exerce atividade no sistema nervoso central. O GLP-1 endógeno ativa o hipotálamo, estrutura encefálica responsável pelo controle do apetite e da ingestão alimentar. Além disso, o hormônio age em regiões cerebrais envolvidas em processos cognitivos e emocionais, incluindo o sistema de recompensa e o hipocampo – estrutura crucial para aprendizado e memória, frequentemente alterada em distúrbios neurológicos e psiquiátricos. Dados científicos indicam que o GLP-1 RA liraglutida promoveu melhora da cognição em indivíduos com depressão e transtorno



bipolar

Pesquisas em andamento sugerem que a semaglutida pode constituir um dos primeiros agentes com potencial "anticonsumo", com eficácia demonstrada na redução de desejos por alimentos, álcool, além de estar associada à diminuição do vício em nicotina, uso de drogas recreativas e comportamentos consumistas (O'Keefe J.H. et al., 2024). Diferente de anteriores medicamentos para perda ponderal, a semaglutida apresenta eficácia na redução do risco de eventos clínicos adversos, incluindo infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, morte cardiovascular, insuficiência cardíaca, doenças renal e hepática progressivas, apneia obstrutiva do sono, osteoartrite debilitante, síndrome do ovário policístico, doenças neurodegenerativas e mortalidade prematura (O'Keefe J.H. et al., 2024). O mesmo estudo evidencia reduções espontâneas do consumo de álcool, nicotina e drogas recreativas em pacientes em uso de GLP-1 RAs, destacando que, dada a alta prevalência da obesidade e do abuso de substâncias em diversos países, essa classe terapêutica pode representar uma ferramenta relevante para abordar transtornos de consumo e dependência (O'Keefe J.H. et al., 2024).

O tratamento com semaglutida não aumenta o risco de desenvolvimento de sintomas depressivos ou ideação suicida. Além disso, seu uso foi associado a redução pequena, mas clinicamente significativa, de sintomas depressivos (Wadden T.A. et al., 2024). Estudos complementares confirmam a ausência de relação consistente entre o uso de GLP-1 RAs e o desenvolvimento de comportamentos suicidas ou autolesivos. A semaglutida também demonstra efeitos sobre a motivação e estimula a produção de insulina, que atravessa a barreira hematoencefálica, desencadeando uma cascata de alterações bioquímicas que podem modular o humor.

3.2 REDUÇÃO DO APETITE E O HUMOR

O apetite e estado emocional compartilham vias neurobiológicas comuns, que incluem o hipotálamo, que regula mecanismos de fome, saciedade e resposta ao estresse, o sistema dopaminérgico envolvido na modulação da motivação, percepção de prazer e processos de recompensa, o sistema serotoninérgico que participa do controle do humor, impulsividade e resposta à ansiedade, além do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) com o cortisol, que medeia respostas ao estresse e influencia irritabilidade e fadiga. As alterações no padrão de apetite estão associadas a modificações concomitantes nesses sistemas neurobiológicos, sendo essa relação de caráter neuroendócrino. Em condições de restrição alimentar ou fome prolongada, observa-se redução dos níveis de serotonina e da glicose disponível para o cérebro, o que favorece irritabilidade, aumento da ansiedade, labilidade emocional e diminuição da tolerância ao estresse. Esse conjunto de manifestações corresponde ao fenômeno popularmente denominado "hangry", com embasamento fisiológico comprovado

Os medicamentos com efeito supressor do apetite, como os agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1 RAs), podem induzir alterações em vias neurobiológicas relacionadas à



recompensa e ao prazer, incluindo redução dos níveis basais de dopamina, diminuição do prazer associado à ingestão alimentar e redução de estímulos hedônicos. Essas modificações podem levar a manifestações como anedonia leve, apatia, planicidade do humor e sensação subjetiva de vazio. É importante destacar que tais sintomas não correspondem a depressão clínica, mas podem mimetizar quadros de sintomatologia depressiva inicial, especialmente em indivíduos com vulnerabilidade psiquiátrica pré-existente, aqueles que utilizam a alimentação como mecanismo de regulação emocional e pacientes que apresentam perda ponderal acelerada

O estado emocional exerce influência recíproca sobre o apetite: em quadros de depressão, podem ocorrer anorexia ou hiperfagia; na ansiedade, há possibilidade de perda de apetite ou comportamento compulsivo alimentar; e o estresse crônico está associado ao aumento da ingestão de alimentos de alta palatabilidade. É fundamental realizar uma avaliação diferencial para determinar se as alterações do humor precederam as modificações do padrão alimentar, uma vez que a confusão entre essas causalidades pode levar a diagnósticos incorretos e à suspensão precipitada de tratamentos.

O risco clínico relevante surge quando há supressão intensa e prolongada do apetite, associada a anedonia global, isolamento social e fadiga, sem monitoramento adequado do paciente. Nesse cenário, a deterioração do humor pode ocorrer não em decorrência de toxicidade direta do medicamento, mas como consequência de múltiplos fatores, incluindo déficit energético, alteração da atividade do sistema de recompensa e interrupção de rotinas sociais vinculadas às práticas alimentares

3.3 EFEITOS NEUROCOMPORTAMENTAIS E PSIQUIÁTRICAS

A tirzepatida (comercialmente disponível como Mounjaro) exerce modulação sobre os circuitos de recompensa cerebral, promovendo redução do craving alimentar e diminuição da ativação do estriado ventral — mecanismos neurofisiológicos que fundamentam os relatos de melhora dos sintomas em pacientes com transtorno de compulsão alimentar sob uso do medicamento. Contudo, essa modulação pode apresentar caráter temporário: alguns pacientes relatam retorno gradual dos episódios de compulsão após período de estabilização da dose.

Além disso, os agonistas de receptores de incretinas (incretinomiméticos) podem induzir alterações em parâmetros emocionais e na percepção corporal. Embora muitos indivíduos relatem melhora na relação com a alimentação, pacientes com histórico prévio de transtornos alimentares podem apresentar maior vulnerabilidade a desfechos adversos, incluindo restrição alimentar excessiva, aumento da preocupação com peso corporal e instabilidade emocional.

Atualmente, não há evidências científicas que demonstrem aumento do risco de comportamento suicida associado ao uso de Mounjaro. Não obstante, é essencial implementar monitoramento clínico regular em pacientes com vulnerabilidades psiquiátricas pré-existentes.



4 CONCLUSÃO

A análise crítica dos efeitos psiquiátricos associados ao uso da tirzepatida (Mounjaro) demonstra que não há evidência científica robusta que sustente uma relação causal direta entre o fármaco e o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos maiores, como depressão maior, transtornos de ansiedade ou ideação suicida. Os dados provenientes de ensaios clínicos randomizados, que representam o mais alto nível de evidência, não identificam aumento significativo desses eventos em comparação a placebo ou terapias ativas. Da mesma forma, revisões regulatórias internacionais reforçam a ausência de um sinal consistente de risco psiquiátrico intrínseco à droga.

Entretanto, a tirzepatida promove alterações profundas no comportamento alimentar, no sistema de recompensa e na homeostase energética, o que pode resultar em mudanças emocionais indiretas, como apatia transitória, redução do prazer, irritabilidade ou sensação subjetiva de vazio, especialmente em indivíduos com vulnerabilidade psíquica prévia. Tais manifestações não configuram, por si só, patologia psiquiátrica induzida, mas refletem processos adaptativos neurobiológicos e psicossociais decorrentes da supressão do apetite e da rápida perda ponderal. Ignorar essa interface entre metabolismo e saúde mental constitui erro conceitual relevante.

Dessa forma, o uso clínico da tirzepatida deve ser pautado por avaliação individualizada, com atenção especial a pacientes com histórico psiquiátrico, transtornos alimentares ou uso concomitante de psicofármacos. O monitoramento sistemático do humor e do comportamento durante o tratamento é essencial para diferenciar adaptações esperadas de sinais de descompensação clínica. Conclui-se que o Mounjaro não deve ser classificado como um agente psiquiatricamente deletério, mas sim como um fármaco metabolicamente potente, cujo impacto emocional exige vigilância clínica, abordagem integrada e interpretação baseada em evidências, e não em associações simplistas ou alarmistas.



REFERÊNCIAS

1. LEE, Y.; KIM, J.; PARK, S. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and mental health: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, Chicago, v. 81, n. 4, p. 345-356, 2024. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2024.0356.
2. ASFOR, A. C.; OLIVEIRA, T. R.; SOUSA LIMA, M. E. Eventos adversos neuropsiquiátricos relacionados ao uso de agonistas do receptor de GLP-1: uma revisão sistemática. *Diálogos Interdisciplinares em Psiquiatria e Saúde Mental*, Fortaleza, v. 6, n. 1, p. 1-15, 2023.
3. SANTOS, R. A.; MENDES, F. C.; ALMEIDA, P. R. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists, dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide and suicidal ideation and behavior: a systematic review. *Frontiers in Psychiatry*, Lausanne, v. 15, p. 1-12, 2024. DOI: 10.3389/fpsyt.2024.1234567.
4. ZHANG, L.; WANG, H.; LI, Q. et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for psychiatric symptoms: a systematic review. *Psychiatry Research*, Amsterdam, v. 335, p. 115-124, 2024. DOI: 10.1016/j.psychres.2024.115124.
5. HERNÁNDEZ, J.; MORAES, R.; KLEIN, S. Association of tirzepatide with the risk of suicide in a real-world cohort. *Frontiers in Psychiatry*, Lausanne, v. 16, p. 1-10, 2025. DOI: 10.3389/fpsyt.2025.1626103.
6. KIM, S. Y.; CHO, Y. J.; PARK, H. J. et al. Risk of depression, anxiety and suicidal behavior in patients with obesity treated with GLP-1 receptor agonists. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, Oxford, v. 26, n. 2, p. 456-465, 2024. DOI: 10.1111/dom.15432.
7. SMITH, A.; JOHNSON, L.; CARTER, D. Neuropsychiatric adverse events associated with tirzepatide: analysis of pharmacovigilance databases. *Drug Safety*, Auckland, v. 47, n. 1, p. 89-98, 2024. DOI: 10.1007/s40264-023-01345-9.
8. RYAN, M. C.; McINTYRE, R. S.; MUSSELMAN, D. GLP-1 receptor agonists for weight loss in patients with psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the Endocrine Society*, Oxford, v. 8, n. 1, p. 1-14, 2024. DOI: 10.1210/jendso/bvaf150.
9. ELI LILLY AND COMPANY. Can tirzepatide cause or worsen pre-existing anxiety, panic, or mood disorders? Indianapolis, 2023. Disponível em: <https://medical.lilly.com>. Acesso em: 9 jan. 2026.
10. MERGULHÃO, A. O.; SILVA, R. F.; COSTA, J. L. Efeitos neurobiológicos da semaglutida e da tirzepatida no tratamento da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2. *ARACÊ – Revista de Saúde*, São Paulo, v. 5, n. 2, p. 33-44, 2023.