REVISTA TÓPICOS
ISSN 2965-6672 | Qualis A2

TIRZEPATIDA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE EFEITOS ADVERSOS, AVANÇOS E DESAFIOS CLÍNICOS

TIRZEPATIDE IN THE TREATMENT OF OBESITY: AN INTEGRATIVE REVIEW OF ADVERSE EFFECTS, ADVANCES, AND CLINICAL CHALLENGES

Ciências da Saúde • 15/11/2026

REGISTRO DOI: 10.70773/revistatopicos/794794572

Flavia Ferreira da Silva Cruz
Luan Victor Braga da Silva
Maria Lina Britto de Souza
Menderson Augusto Gadelha Cavalcante
Israel Telles dos Reis

RESUMO

Objetivo: examinar os principais eventos adversos relacionados ao uso da tirzepatida, sua frequência, gravidade e implicações clínicas, com ênfase na segurança do tratamento em adultos com obesidade ou sobrepeso. **Método:** revisão integrativa orientada pelo referencial de Whittemore e Knafl, com pesquisa bibliográfica em PubMed/MEDLINE, SciELO e BVS e síntese descritiva dos documentos científicos disponibilizados. **Resultados:** entre 21 publicações examinadas, 18 corresponderam a pesquisas primárias, abrangendo ensaios clínicos, estudos observacionais e farmacovigilância. Predominaram náuseas, diarreia, vômitos e constipação, sobretudo durante a titulação das doses. As notificações espontâneas ampliaram a identificação de possíveis sinais de segurança, mas não permitiram estimar incidência ou inferir causalidade. **Conclusão:** o perfil de tolerabilidade da tirzepatida é marcado principalmente por manifestações gastrointestinais geralmente leves ou moderadas nos ensaios clínicos, com necessidade de acompanhamento individualizado.

Palavras-chave: Tirzepatida; Obesidade; Eventos Adversos.

ABSTRACT

Objective: to examine the main adverse events related to the use of tirzepatide, their frequency, severity, and clinical implications, with emphasis on the safety of treatment in adults with obesity or overweight. **Method:** integrative review guided by the Whittemore and Knafl framework, with literature search in PubMed/MEDLINE, SciELO, and VHL and descriptive synthesis of the available scientific documents. **Results:** among 21 publications examined, 18 corresponded to primary research, covering clinical trials, observational studies, and pharmacovigilance. Nausea, diarrhea, vomiting, and constipation predominated, especially during dose

titration. Spontaneous notifications expanded the identification of possible safety signals, but did not allow estimating incidence or inferring causality. **Conclusion:** The tolerability profile of tirzepatide is mainly marked by gastrointestinal manifestations that are generally mild or moderate in clinical trials, requiring individualized follow-up.
Keywords: Tirzepatide; Obesity; Adverse Events.

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica, multifatorial e recorrente, caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo e associada a importantes repercussões metabólicas, cardiovasculares e funcionais. Seu desenvolvimento envolve a interação de fatores genéticos, hormonais, ambientais e comportamentais, que influenciam o balanço energético e a regulação do peso corporal. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2026), aproximadamente 1,1 bilhão de pessoas viviam com obesidade em 2024, evidenciando a magnitude dessa condição como problema de saúde pública mundial.

No Brasil, a crescente prevalência da obesidade representa um desafio para a organização dos serviços de saúde e para o manejo das doenças crônicas não transmissíveis. Dados do Vigitel referentes a 2023 indicaram que 61,4% dos adultos residentes nas capitais brasileiras e no Distrito Federal apresentavam excesso de peso, enquanto 24,3% tinham obesidade. Esses indicadores demonstram a necessidade de fortalecer estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento, considerando as repercussões clínicas e socioeconômicas relacionadas ao excesso de peso (Brasil, 2023).

Entre as principais complicações associadas à obesidade destacam-se o diabetes mellitus tipo 2, a hipertensão arterial, as dislipidemias e as doenças cardiovasculares. O excesso de tecido adiposo, sobretudo na região visceral, contribui para alterações na sensibilidade à insulina, no metabolismo lipídico e nos processos inflamatórios, favorecendo o desenvolvimento de disfunções metabólicas. Nesse contexto, a redução ponderal constitui um componente importante do tratamento, por contribuir para a melhora de parâmetros cardiometabólicos e para o controle de condições associadas (Jastreboff *et al.*, 2022; Garvey *et al.*, 2023).

O tratamento da obesidade exige uma abordagem individualizada, que considere o histórico clínico, as comorbidades e as necessidades de cada paciente. As intervenções relacionadas à alimentação, à atividade física e às mudanças comportamentais constituem componentes essenciais do cuidado, podendo ser associadas à farmacoterapia quando houver indicação clínica. A evolução dos medicamentos destinados ao controle do peso possibilitou o desenvolvimento de alternativas com diferentes mecanismos de ação, ampliando as possibilidades terapêuticas para indivíduos com dificuldade de alcançar ou manter uma redução ponderal clinicamente significativa (Wadden *et al.*, 2023; Aronne *et al.*, 2024).

Entre os avanços farmacológicos recentes, destacam-se os medicamentos que atuam sobre as vias hormonais envolvidas na regulação da glicemia, do apetite e da ingestão alimentar. A utilização de agonistas dos receptores relacionados às incretinas ampliou as possibilidades de tratamento da obesidade, especialmente pela atuação sobre mecanismos fisiológicos associados à saciedade e ao metabolismo energético. Nesse grupo, a tirzepatida apresenta uma característica particular por atuar

simultaneamente nos receptores do polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP) e do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1), promovendo efeitos sobre o controle glicêmico e a redução do peso corporal (Jastreboff *et al.*, 2022; Garvey *et al.*, 2023).

A tirzepatida tem demonstrado resultados expressivos na redução ponderal de indivíduos com obesidade ou sobrepeso associado a comorbidades. Sua administração subcutânea semanal e o ajuste progressivo das doses fazem parte dos protocolos terapêuticos investigados em ensaios clínicos. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou, em junho de 2025, sua indicação para o controle crônico do peso em adultos que atendam aos critérios clínicos estabelecidos, em associação à dieta com redução calórica e à prática de atividade física. Esse reconhecimento regulatório ampliou sua relevância como alternativa farmacológica no manejo da obesidade (Brasil, 2025; Aronne *et al.*, 2024).

Apesar dos benefícios terapêuticos, a utilização da tirzepatida também está relacionada à ocorrência de eventos adversos que podem comprometer a tolerabilidade e a continuidade do tratamento. As manifestações gastrointestinais, incluindo náuseas, diarreia, vômitos e constipação, estão entre as ocorrências mais frequentemente relatadas. Esses eventos tendem a apresentar maior frequência durante o período de aumento das doses e, embora geralmente sejam classificados como leves ou moderados, podem provocar desconforto significativo e contribuir para a interrupção da terapia em determinados pacientes (Jastreboff *et al.*, 2022; Wadden *et al.*, 2023).

Além das manifestações gastrointestinais, a avaliação da segurança da tirzepatida envolve a investigação de eventos menos frequentes,

como alterações pancreáticas, distúrbios da vesícula biliar, hipoglicemia em condições específicas e possíveis repercussões renais associadas à desidratação. A interpretação dessas ocorrências exige cautela, pois a presença de um evento adverso durante o tratamento não estabelece, isoladamente, relação causal com o medicamento. Dessa maneira, a análise das evidências deve considerar a frequência dos eventos, a gravidade, as características dos participantes e as limitações metodológicas dos estudos disponíveis (Mishra *et al.*, 2023).

Diante desse cenário, torna-se necessário reunir e analisar criticamente as evidências científicas disponíveis sobre a segurança da tirzepatida no tratamento da obesidade. A compreensão dos eventos adversos e dos fatores associados à tolerabilidade pode contribuir para uma interpretação mais adequada dos benefícios e riscos da terapia, considerando suas repercussões sobre a continuidade do tratamento. Assim, a presente revisão integrativa propõe examinar os principais eventos adversos relacionados ao uso da tirzepatida, sua frequência, gravidade e implicações clínicas, com ênfase na segurança do tratamento em adultos com obesidade ou sobrepeso.

2. JUSTIFICATIVA

A obesidade constitui um dos principais desafios contemporâneos da saúde pública, em razão de sua elevada prevalência e associação com doenças metabólicas e cardiovasculares. O aumento do número de indivíduos com excesso de peso reforça a necessidade de estratégias terapêuticas capazes de proporcionar redução ponderal clinicamente significativa e manutenção dos resultados ao longo do tempo. Nesse contexto, a tirzepatida representa um avanço

farmacológico relevante, principalmente por sua atuação simultânea sobre os receptores de GIP e GLP-1 e pelos resultados obtidos no tratamento da obesidade (Jastreboff *et al.*, 2022; Garvey *et al.*, 2023).

Entretanto, a eficácia de um medicamento não deve ser analisada isoladamente de seu perfil de segurança. Embora os ensaios clínicos demonstrem resultados favoráveis na redução do peso corporal, a tirzepatida está associada à ocorrência de eventos adversos, sobretudo gastrointestinais, que podem comprometer a tolerabilidade e favorecer a interrupção terapêutica. A identificação dessas manifestações, assim como a análise de sua frequência, gravidade e relação com diferentes doses, apresenta relevância para a compreensão dos riscos envolvidos no tratamento (Mishra *et al.*, 2023; Wadden *et al.*, 2023).

Do ponto de vista científico, justifica-se a realização desta revisão integrativa pela necessidade de organizar e interpretar as evidências relacionadas à segurança da tirzepatida, considerando as diferenças entre populações, delineamentos e períodos de acompanhamento. A análise desses aspectos pode contribuir para identificar resultados consistentes e questões ainda insuficientemente esclarecidas, especialmente em relação a complicações menos frequentes e aos fatores associados à descontinuação do medicamento (Aronne *et al.*, 2024).

Sob a perspectiva clínica e social, a sistematização dessas informações poderá contribuir para a compreensão dos cuidados necessários durante a utilização da tirzepatida e para a valorização do acompanhamento individualizado. Além disso, a identificação de lacunas na literatura poderá orientar futuras investigações sobre segurança e tolerabilidade em diferentes contextos assistenciais.

Dessa forma, o presente trabalho apresenta relevância científica e prática ao reunir conhecimentos que auxiliem na avaliação crítica da farmacoterapia da obesidade.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Analisar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, as evidências científicas sobre a segurança, os eventos adversos e as repercussões clínicas do uso da tirzepatida no tratamento da obesidade em adultos.

3.2. Objetivos Específicos

a. Identificar os principais eventos adversos associados ao uso da tirzepatida em adultos com obesidade ou sobrepeso;

b. Analisar a frequência e a gravidade dos eventos adversos relatados na literatura científica;

c. Investigar os fatores relacionados à tolerabilidade e à interrupção do tratamento, considerando a dose, a titulação e as características clínicas dos pacientes;

d. Sintetizar as evidências disponíveis sobre a segurança da tirzepatida, destacando suas implicações clínicas e as limitações dos estudos analisados.

4. MARCO TEÓRICO / REVISÃO DE LITERATURA

4.1. Evolução Histórica dos Medicamentos Utilizados no Tratamento da Obesidade

4.1.1. Os Primeiros Anorexígenos de Ação Central

A utilização de medicamentos para o tratamento da obesidade passou por transformações ao longo do século XX, acompanhando o desenvolvimento dos conhecimentos sobre os mecanismos envolvidos na regulação do apetite e do peso corporal. Inicialmente, as estratégias farmacológicas concentravam-se em substâncias capazes de atuar sobre o sistema nervoso central, especialmente por meio da modulação de neurotransmissores associados à fome e à saciedade. Nesse contexto, derivados anfetamínicos e outros agentes simpatomiméticos foram empregados para reduzir a ingestão alimentar, embora apresentassem limitações importantes relacionadas à segurança (Manu *et al.*, 2022).

Entre os medicamentos utilizados nesse período, destacaram-se a fentermina e a anfepramona, introduzidas na prática clínica durante a década de 1950. Esses agentes atuam predominantemente por mecanismos relacionados à neurotransmissão noradrenérgica, favorecendo a supressão do apetite. Apesar de sua utilização no controle do peso, preocupações relacionadas ao potencial de abuso e aos efeitos cardiovasculares contribuíram para modificações nas recomendações terapêuticas e para maior atenção aos riscos associados ao uso prolongado (Manu *et al.*, 2022).

Posteriormente, medicamentos como a fenfluramina e a dexfenfluramina foram utilizados em estratégias de tratamento baseadas na modulação da neurotransmissão serotoninérgica. Entretanto, a identificação de complicações importantes,

particularmente alterações valvares cardíacas e hipertensão pulmonar, levou à retirada desses agentes de determinados mercados. Esse período demonstrou a necessidade de avaliar os resultados da perda ponderal conjuntamente com os riscos sistêmicos, contribuindo para a evolução dos critérios de segurança exigidos no desenvolvimento de novos medicamentos (Manu *et al.*, 2022).

4.1.2. Diversificação dos Mecanismos Farmacológicos

Com o reconhecimento das limitações dos anorexígenos tradicionais, o desenvolvimento de medicamentos para obesidade passou a incorporar estratégias farmacológicas distintas. A sibutramina foi uma das alternativas introduzidas nesse contexto, por atuar principalmente sobre a inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina, aumentando a sensação de saciedade. Embora tenha demonstrado capacidade de promover redução ponderal, preocupações relacionadas ao risco cardiovascular levaram à reavaliação de sua utilização em diferentes países. Em 2010, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) recomendou a suspensão das autorizações de comercialização de medicamentos contendo sibutramina na União Europeia (EMA, 2010; Manu *et al.*, 2022).

Outra alternativa desenvolvida foi o orlistate, que apresenta mecanismo de ação predominantemente periférico, diferentemente dos medicamentos que atuam sobre o sistema nervoso central. Sua ação ocorre pela inibição de lipases gastrointestinais, reduzindo a hidrólise e a absorção de parte dos lipídios ingeridos. Entretanto, o tratamento pode ocasionar manifestações gastrointestinais relacionadas à presença de gordura não absorvida no trato

intestinal, incluindo esteatorreia e desconforto abdominal. Essas características evidenciam que mecanismos farmacológicos distintos apresentam perfis específicos de eficácia e tolerabilidade (Manu *et al.*, 2022).

A evolução da farmacoterapia demonstrou, portanto, que a redução do peso corporal não constitui o único parâmetro necessário para avaliar uma alternativa terapêutica. A segurança cardiovascular, a tolerabilidade, a manutenção dos resultados e a possibilidade de utilização em longo prazo passaram a assumir maior importância no desenvolvimento e na avaliação de medicamentos. Essa mudança contribuiu para a investigação de vias fisiológicas relacionadas à regulação hormonal da saciedade, do metabolismo glicêmico e do balanço energético, favorecendo o desenvolvimento das terapias baseadas nas incretinas (Chavda *et al.*, 2022).

4.1.3. A Evolução das Terapias Incretínicas e o Desenvolvimento da Tirzepatida

O desenvolvimento das terapias incretínicas representou um avanço no tratamento das doenças metabólicas, inicialmente com maior aplicação no diabetes mellitus tipo 2. As incretinas são hormônios intestinais liberados em resposta à ingestão de nutrientes e desempenham funções importantes na regulação da secreção de insulina e da homeostase glicêmica. Entre esses hormônios, destacam-se o GLP-1 e o GIP, cujas ações contribuíram para o desenvolvimento de medicamentos capazes de atuar sobre mecanismos hormonais associados ao metabolismo energético (Chavda *et al.*, 2022).

Os agonistas do receptor de GLP-1, como a liraglutida e a semaglutida, ampliaram as possibilidades farmacológicas para o manejo da obesidade, devido aos efeitos relacionados à redução da ingestão alimentar e ao aumento da saciedade. A utilização dessas terapias permitiu alcançar resultados ponderais superiores aos observados com diversas alternativas farmacológicas anteriores. Entretanto, a busca por maior eficácia metabólica estimulou o desenvolvimento de moléculas capazes de atuar simultaneamente sobre diferentes receptores hormonais, permitindo uma abordagem farmacológica mais abrangente (Chavda *et al.*, 2022).

Nesse contexto, foi desenvolvida a tirzepatida, um agonista duplo dos receptores de GIP e GLP-1, administrado por via subcutânea semanal. Sua ação combina efeitos sobre a secreção de insulina, a regulação da glicemia e os mecanismos envolvidos no controle da ingestão alimentar. A investigação clínica dessa molécula demonstrou reduções ponderais expressivas em adultos com obesidade ou sobrepeso, estabelecendo uma nova alternativa no tratamento farmacológico da doença. Entretanto, os resultados relacionados à eficácia devem ser interpretados conjuntamente com as evidências referentes à segurança e aos eventos adversos (Chavda *et al.*, 2022; Jastreboff *et al.*, 2022).

4.2. Tirzepatida no Tratamento da Obesidade

4.2.1. Mecanismo de Ação da Tirzepatida

A tirzepatida é uma molécula com atividade agonista sobre os receptores de GIP e GLP-1, hormônios incretínicos envolvidos no controle da glicemia e na regulação do metabolismo energético. Sua ação favorece a secreção de insulina de maneira dependente da

glicose, além de influenciar mecanismos relacionados à liberação de glucagon e à ingestão alimentar. A atuação simultânea sobre essas vias hormonais diferencia a tirzepatida dos medicamentos que apresentam atividade exclusiva sobre o receptor de GLP-1, contribuindo para seus efeitos metabólicos e para a redução ponderal (Chavda *et al.*, 2022).

O GLP-1 apresenta participação importante na regulação da saciedade, na redução da ingestão alimentar e no retardo do esvaziamento gástrico, enquanto o GIP desempenha funções relacionadas à resposta insulinotrópica e ao metabolismo energético. A combinação dessas atividades contribui para os efeitos farmacológicos observados com a tirzepatida, embora os mecanismos responsáveis por todos os seus resultados clínicos ainda sejam objeto de investigação. Dessa forma, sua ação não deve ser interpretada apenas como a soma isolada dos efeitos de duas incretinas, mas como uma interação farmacológica complexa (Chavda *et al.*, 2022).

Outra característica farmacológica relevante corresponde à meia-vida de aproximadamente cinco dias, que permite a administração semanal do medicamento. O tratamento é iniciado com doses menores, seguidas de aumento progressivo conforme o esquema terapêutico estabelecido, visando melhorar a tolerabilidade. Essa estratégia é particularmente importante diante da possibilidade de manifestações gastrointestinais durante o início da terapia e a escalada das doses. A utilização de protocolos de titulação também foi incorporada aos principais ensaios clínicos que avaliaram a tirzepatida no tratamento da obesidade (Jastreboff *et al.*, 2022; Aronne *et al.*, 2024).

4.2.2. Indicações Clínicas da Tirzepatida

A tirzepatida foi inicialmente desenvolvida para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2, considerando sua capacidade de melhorar o controle glicêmico por meio da atuação sobre os receptores de GIP e GLP-1. A identificação de efeitos expressivos sobre a redução do peso corporal ampliou o interesse por sua utilização em indivíduos com obesidade, inclusive na ausência de diabetes. Esse desenvolvimento contribuiu para a realização de ensaios clínicos direcionados especificamente à avaliação da eficácia e da segurança do medicamento no controle ponderal (Garvey *et al.*, 2023; Jastreboff *et al.*, 2022).

No Brasil, a indicação da tirzepatida para controle crônico do peso foi aprovada pela Anvisa em junho de 2025. Conforme a autorização regulatória, o medicamento pode ser utilizado em adultos com índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 30 kg/m² ou com IMC igual ou superior a 27 kg/m² na presença de pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso. Sua utilização deve ocorrer em associação à alimentação com redução calórica e ao aumento da atividade física, reforçando a necessidade de integrar a farmacoterapia a outras intervenções no tratamento da obesidade (Brasil, 2025).

A escolha da tirzepatida deve considerar as características clínicas dos indivíduos, incluindo o histórico de doenças, a utilização de outros medicamentos e a presença de condições que possam interferir na segurança terapêutica. O acompanhamento clínico permite avaliar a resposta ponderal, a tolerabilidade e a necessidade de ajustes no tratamento. Além disso, a manutenção da perda de peso representa uma questão relevante, considerando a natureza

crônica e recorrente da obesidade e a possibilidade de recuperação ponderal após a interrupção do medicamento (Aronne *et al.*, 2024).

4.2.3. Eficácia Clínica e Manutenção da Redução Ponderal

A eficácia da tirzepatida no tratamento da obesidade foi investigada em ensaios clínicos envolvendo indivíduos com diferentes características metabólicas. No estudo SURMOUNT-1, Jastreboff *et al.* (2022) avaliaram adultos com obesidade ou sobrepeso associado a comorbidades, sem diabetes mellitus, submetidos ao tratamento com diferentes doses de tirzepatida. Os resultados demonstraram reduções significativas do peso corporal após 72 semanas, contribuindo para o reconhecimento do potencial terapêutico da molécula.

No estudo SURMOUNT-2, Garvey *et al.* (2023) investigaram o uso da tirzepatida em adultos com obesidade ou sobrepeso e diabetes mellitus tipo 2. A pesquisa demonstrou resultados favoráveis na redução ponderal, além de possibilitar a avaliação do medicamento em uma população com características metabólicas distintas daquelas examinadas no SURMOUNT-1. Essas diferenças entre os participantes apresentam importância para a interpretação clínica dos resultados, especialmente em relação às condições associadas e à utilização concomitante de outras terapias.

A manutenção do peso perdido também constitui uma dimensão relevante do tratamento. No estudo SURMOUNT-4, Aronne *et al.* (2024) identificaram que a continuidade da tirzepatida favoreceu a manutenção e a ampliação da redução ponderal, enquanto sua retirada esteve associada à recuperação de parte do peso anteriormente perdido.

4.3. Segurança e Tolerabilidade da Tirzepatida

4.3.1. Principais Eventos Adversos Associados Ao Tratamento

A avaliação da segurança da tirzepatida constitui uma etapa fundamental para compreender seu perfil terapêutico, especialmente diante da possibilidade de utilização prolongada. Entre os eventos adversos mais frequentemente relatados destacam-se náuseas, diarreia, vômitos, constipação e desconforto abdominal, manifestações relacionadas predominantemente ao trato gastrointestinal. Esses eventos apresentam intensidade variável e costumam ocorrer com maior frequência durante o início do tratamento e o aumento progressivo das doses, podendo comprometer a tolerabilidade em determinados pacientes (Jastreboff *et al.*, 2022; Mishra *et al.*, 2023).

A ocorrência de manifestações gastrointestinais também está relacionada às características farmacológicas da tirzepatida, incluindo sua influência sobre a ingestão alimentar e o esvaziamento gástrico. Embora grande parte dos eventos seja classificada como leve ou moderada, a persistência ou intensidade dos sintomas pode exigir avaliação clínica e modificações na condução terapêutica. Dessa forma, a análise da segurança deve considerar não apenas a frequência dos eventos, mas também sua duração, gravidade e repercussão sobre a continuidade do tratamento (Wadden *et al.*, 2023; Aronne *et al.*, 2024).

Além dos eventos gastrointestinais, as investigações clínicas consideram a ocorrência de pancreatite, alterações biliares, hipoglicemia e outras complicações potencialmente relevantes. Entretanto, eventos pouco frequentes exigem interpretação

cuidadosa, uma vez que o número de ocorrências pode ser insuficiente para estabelecer associações conclusivas. A avaliação dessas manifestações deve considerar as condições clínicas dos participantes, a presença de fatores de risco e as limitações dos estudos, evitando atribuir causalidade ao medicamento exclusivamente pela ocorrência temporal durante o tratamento (Mishra *et al.*, 2023).

4.3.2. Relação Entre Dose, Titulação e Tolerabilidade

A dose administrada constitui um dos fatores relevantes para a avaliação da segurança da tirzepatida. A ocorrência de eventos adversos gastrointestinais pode variar entre os diferentes regimes terapêuticos, especialmente durante o aumento progressivo da dose. Em razão dessas características, os protocolos clínicos incorporam estratégias de titulação para favorecer a adaptação ao medicamento e reduzir dificuldades relacionadas à tolerabilidade. Contudo, a frequência dos eventos adversos não necessariamente apresenta uma relação linear em todas as populações investigadas (Jastreboff *et al.*, 2022; Mishra *et al.*, 2023).

A titulação gradual também apresenta importância para a continuidade terapêutica, uma vez que manifestações gastrointestinais persistentes podem contribuir para a suspensão do medicamento. O acompanhamento dos sintomas e da resposta clínica permite identificar situações que demandam atenção durante o tratamento. Assim, a análise conjunta entre dose, tolerabilidade e interrupção terapêutica constitui um componente importante da avaliação da segurança, especialmente em tratamentos destinados ao controle prolongado do peso corporal (Wadden *et al.*, 2023; Aronne *et al.*, 2024).

4.3.3. Contraindicações, Precauções e Situações de Atenção Clínica

A utilização da tirzepatida exige avaliação individualizada, considerando contraindicações, advertências e condições clínicas que demandem acompanhamento específico. Entre os aspectos relevantes estão o histórico de reações de hipersensibilidade ao medicamento, antecedentes de doenças pancreáticas, manifestações gastrointestinais importantes e situações nas quais alterações do estado de hidratação possam contribuir para complicações clínicas. A presença dessas condições deve ser interpretada conforme as informações regulatórias e as características de cada paciente, distinguindo contraindicações formais de situações que exigem precaução.

O risco de hipoglicemia também deve ser considerado em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, particularmente quando a tirzepatida é utilizada juntamente com medicamentos hipoglicemiantes, como insulina ou sulfonilureias. Nesses casos, a avaliação da terapia concomitante e o acompanhamento da glicemia apresentam importância para a segurança do tratamento. Dessa forma, as condições metabólicas e a utilização de outros medicamentos devem integrar a avaliação clínica durante o uso da tirzepatida (Garvey *et al.*, 2023).

A segurança terapêutica também depende da identificação precoce de eventos adversos e da avaliação contínua da resposta ao medicamento. Embora a tirzepatida tenha demonstrado benefícios relevantes no manejo da obesidade, a possibilidade de complicações e as limitações das evidências disponíveis reforçam a importância do acompanhamento profissional. A análise integrada da eficácia, da

tolerabilidade e das características individuais constitui, portanto, um elemento essencial para a utilização racional da tirzepatida no tratamento da obesidade (Mishra *et al.*, 2023; Aronne *et al.*, 2024).

5. MATERIAL E MÉTODOS / METODOLOGIA

5.1. Tipo de Estudo

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, de abordagem descritiva e analítica, voltada à investigação dos eventos adversos, da segurança e da tolerabilidade da tirzepatida no tratamento da obesidade em adultos. Esse delineamento permite reunir evidências provenientes de diferentes modalidades de pesquisa, proporcionando uma compreensão abrangente das manifestações clínicas associadas à utilização do medicamento e dos fatores que podem interferir na continuidade terapêutica.

A revisão foi estruturada a partir do referencial metodológico de Whittemore e Knafl (2005), que compreende cinco etapas: identificação do problema, busca na literatura, avaliação dos dados, análise das informações e apresentação dos resultados. Para a organização e documentação do processo de identificação e seleção das publicações, adotaram-se as recomendações aplicáveis do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA 2020), descritas por Page *et al.* (2021).

5.2. Pergunta Norteadora

A delimitação da pesquisa foi realizada por meio da estratégia PIO, composta pelos elementos população (P), intervenção (I) e desfecho (O, do inglês Outcome). Essa estrutura permitiu estabelecer os

componentes centrais da investigação, orientar a escolha dos descritores e definir os critérios utilizados para avaliar a pertinência das publicações científicas.

Quadro 1. Estruturação da pergunta norteadora conforme a estratégia PIO

Elemento	Descrição
População (P)	Adultos com obesidade ou sobrepeso, com ou sem diabetes mellitus tipo 2 e outras comorbidades
Intervenção (I)	Tratamento farmacológico com tirzepatida, em diferentes doses e regimes terapêuticos
Desfecho (O)	Eventos adversos, complicações clínicas, gravidade, segurança, tolerabilidade e interrupção do tratamento

Fonte: Elaboração própria (2026).

Com base nesses elementos, estabeleceu-se a seguinte pergunta norteadora: quais são os principais eventos adversos e potenciais complicações clínicas associados ao uso da tirzepatida no tratamento da obesidade em adultos, e de que maneira a dose, a titulação e as características clínicas dos pacientes podem influenciar a segurança, a tolerabilidade e a continuidade do tratamento?

5.3. Critérios de Elegibilidade

Foram estabelecidos como critérios de inclusão estudos publicados entre janeiro de 2020 e outubro de 2026, nos idiomas português e inglês, relacionados ao tratamento da obesidade ou do sobrepeso com tirzepatida em indivíduos adultos. Foram considerados

pertinentes estudos que apresentassem informações sobre eventos adversos, gravidade das manifestações, complicações clínicas, tolerabilidade ou interrupção da terapia farmacológica.

A síntese principal concentrou-se em pesquisas originais, incluindo ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais retrospectivos, pesquisas multicêntricas e investigações de farmacovigilância. Foram considerados estudos envolvendo indivíduos com ou sem diabetes mellitus tipo 2, desde que a população apresentasse obesidade ou sobrepeso e os resultados permitissem examinar os desfechos de segurança definidos na pergunta norteadora.

Foram considerados incompatíveis com a síntese principal estudos exclusivamente experimentais em animais, investigações pré-clínicas, publicações sem dados relacionados à segurança da tirzepatida e pesquisas que não apresentassem correspondência com a população ou intervenção de interesse. Revisões sistemáticas, metanálises e outras publicações secundárias foram diferenciadas das pesquisas originais, podendo contribuir para a fundamentação e a interpretação dos achados, sem serem contabilizadas como novas amostras de participantes.

Publicações decorrentes de análises posteriores de ensaios clínicos já identificados foram vinculadas às respectivas pesquisas originais, de modo a evitar duplicação das populações investigadas.

5.4. Fontes de Informação e Estratégia de Busca

O levantamento bibliográfico foi documentado em outubro de 2026, mediante consultas às plataformas PubMed/MEDLINE, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde

(BVS), incluindo a coleção LILACS Plus. As buscas foram direcionadas à identificação de publicações relacionadas à tirzepatida, ao tratamento da obesidade e aos eventos adversos associados à utilização do medicamento.

Foram empregados termos em português e inglês, com combinações envolvendo *tirzepatide, tirzepatida, obesity, overweight, weight management, adverse events, adverse effects, safety, tolerability, treatment discontinuation* e seus correspondentes em português. As estratégias foram organizadas de acordo com os recursos disponíveis nas respectivas plataformas, utilizando operadores booleanos para combinar os componentes da pergunta de pesquisa.

Quadro 2. Estratégias bibliográficas documentadas

Fonte	**Estratégia ou termos empregados**
PubMed/MEDLINE	Tirzepatide AND (obesity OR overweight OR weight management) AND (adverse events OR adverse effects OR safety OR tolerability OR treatment discontinuation OR side effects)
SciELO	Tirzepatide; busca na plataforma SciELO, com resultados exportados de diferentes coleções
LILACS/BVS	Tirzepatide; busca na coleção LILACS Plus, com registros provenientes de diferentes bases de indexação

Fonte: Elaboração própria (2026).

As pesquisas resultaram na exportação de 994 registros do PubMed/MEDLINE, cinco da SciELO e 67 da BVS, totalizando 1.066 registros bibliográficos brutos. Os arquivos foram preservados

contendo informações sobre títulos, autoria, periódicos, datas de publicação e identificadores bibliográficos, quando disponíveis.

A coleção LILACS Plus foi diferenciada da base LILACS propriamente dita, pois os 67 registros recuperados na BVS incluíram documentos provenientes de diferentes fontes de indexação. Também foram preservadas as informações sobre os filtros empregados na SciELO, evitando atribuir à busca características não documentadas.

5.5. Identificação e Seleção das Publicações

A busca bibliográfica nas plataformas PubMed/MEDLINE, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS/LILACS Plus) resultou na identificação de 1.066 registros, distribuídos entre PubMed/MEDLINE (n = 994), SciELO (n = 5) e BVS/LILACS Plus (n = 67). As referências foram exportadas e organizadas em planilha eletrônica para padronização dos metadados bibliográficos, identificação de duplicatas e classificação de pertinência temática.

A identificação de duplicatas foi realizada mediante comparação dos identificadores DOI e PMID, complementada pela normalização dos títulos. A reconciliação documentada identificou 38 ocorrências duplicadas, resultando em 1.028 registros únicos. Os registros foram classificados segundo sua correspondência com a população, a intervenção e os desfechos estabelecidos na pergunta norteadora, considerando o delineamento das pesquisas e a disponibilidade de informações bibliográficas.

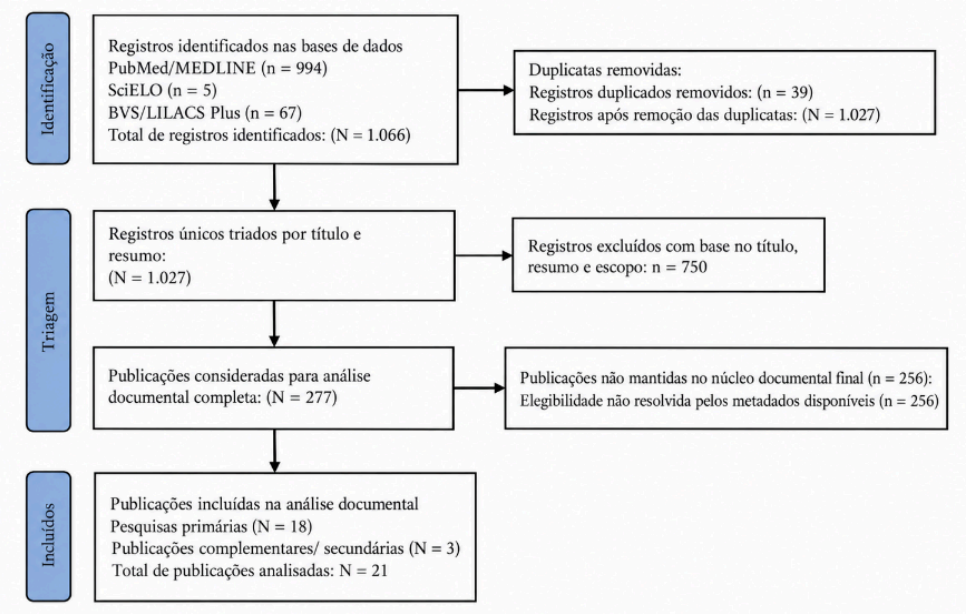
A classificação documental distinguiu ensaios clínicos, estudos observacionais, pesquisas de farmacovigilância, protocolos, estudos pré-clínicos e publicações secundárias. Foram priorizadas pesquisas originais que apresentassem informações diretamente relacionadas

à segurança, aos eventos adversos e à tolerabilidade da tirzepatida em adultos com obesidade ou sobrepeso. As revisões secundárias foram destinadas à contextualização dos resultados, enquanto publicações derivadas dos mesmos ensaios foram identificadas para evitar duplicação das amostras.

O conjunto documental analisado integralmente compreendeu 21 publicações científicas, sendo 18 pesquisas primárias e três publicações complementares. As pesquisas primárias corresponderam a dez artigos de ensaios clínicos randomizados, cinco estudos observacionais e três investigações de farmacovigilância. As publicações complementares compreenderam duas revisões secundárias e uma análise posterior dos ensaios SURMOUNT-1 a SURMOUNT-4, sem contabilização adicional dos participantes dessas pesquisas.

A síntese foi delimitada aos documentos cuja pertinência temática e cujos resultados clínicos puderam ser examinados integralmente. A distinção entre registros recuperados, publicações analisadas e estudos independentes foi preservada durante a organização dos resultados, considerando as diferenças metodológicas e a possibilidade de sobreposição entre as populações investigadas.

Figura 1. Fluxo documental da seleção bibliográfica dos estudos sobre tirzepatida no tratamento da obesidade



Fonte: Dados da pesquisa (2026)

A distinção entre publicações primárias e secundárias foi mantida durante a interpretação dos resultados. A análise posterior dos estudos SURMOUNT-1 a SURMOUNT-4 não foi considerada uma nova população independente, pois utilizou informações provenientes de ensaios clínicos previamente publicados. Da mesma forma, as investigações de farmacovigilância foram analisadas considerando a possível sobreposição temporal de notificações provenientes do FAERS.

5.6. Instrumento de Coleta e Extração dos Dados

A organização dos dados foi realizada por meio de planilhas eletrônicas, estruturadas para reunir informações bibliográficas, metodológicas e clínicas das publicações analisadas. Foram registrados os elementos de identificação dos artigos, incluindo autoria, ano, título, periódico, DOI e delineamento científico, além das características das populações investigadas e das intervenções farmacológicas.

Para os ensaios clínicos, a extração considerou o número de participantes, as doses administradas, os grupos comparadores, a

duração do acompanhamento e os eventos adversos relatados. Foram examinadas informações relacionadas à frequência de náuseas, vômitos, diarreia, constipação, manifestações gastrointestinais adicionais, eventos adversos graves e interrupção terapêutica. Os resultados foram registrados conforme os denominadores e os períodos apresentados em cada publicação.

Nos estudos observacionais, foram examinadas as características dos participantes, as condições de acompanhamento e os dados de segurança disponíveis. Nas pesquisas de farmacovigilância, foram considerados os sistemas utilizados para identificação de notificações, os períodos analisados e os principais sinais de segurança descritos pelos autores.

5.7. Avaliação Crítica das Evidências

A análise crítica das evidências considerou os delineamentos metodológicos das pesquisas selecionadas, tendo como referência os instrumentos de avaliação do Joanna Briggs Institute (JBI). Foram examinados aspectos relacionados à validade interna, à confiabilidade dos resultados e às possíveis fontes de viés, respeitando as particularidades dos ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e investigações de farmacovigilância (Barker et al., 2023).

Nos ensaios clínicos randomizados, a apreciação metodológica contemplou a descrição da randomização, a ocultação da alocação, o mascaramento, a comparabilidade inicial dos participantes, as perdas durante o acompanhamento e a adequação das análises estatísticas. Nos estudos observacionais, foram considerados os critérios de seleção das amostras, a identificação de fatores de

confusão, a mensuração da exposição e dos desfechos e a duração do seguimento, conforme os domínios de avaliação crítica aplicáveis a esse delineamento (Barker et al., 2025).

As pesquisas de farmacovigilância foram examinadas separadamente, considerando as limitações inerentes aos sistemas de notificações espontâneas, incluindo subnotificação, notificações duplicadas, ausência de denominadores populacionais e possíveis fatores de confusão. Dessa forma, os sinais identificados nessas investigações foram interpretados como indicadores de potenciais associações, sem serem considerados evidências conclusivas de causalidade farmacológica.

A interpretação conjunta das evidências também considerou a sobreposição de informações entre publicações derivadas dos mesmos ensaios clínicos. Essas características foram incorporadas à síntese descritiva, evitando a duplicação de participantes e a comparação direta de resultados obtidos por delineamentos distintos. As limitações metodológicas identificadas foram consideradas na discussão, especialmente quanto à generalização dos achados e à avaliação de eventos adversos pouco frequentes.

5.8. Análise e Síntese dos Dados

Os resultados foram organizados por meio de síntese descritiva e comparativa, considerando as diferenças entre os delineamentos, as populações, as doses administradas e os períodos de acompanhamento. A análise foi direcionada à identificação dos principais eventos adversos, à classificação de sua gravidade, à relação com os regimes terapêuticos e às repercussões sobre a tolerabilidade e a continuidade do tratamento.

As informações provenientes dos ensaios clínicos randomizados foram utilizadas prioritariamente para descrever a frequência dos eventos adversos e suas diferenças em relação aos grupos comparadores. Os estudos observacionais contribuíram para a compreensão da utilização da tirzepatida em condições assistenciais, enquanto as pesquisas de farmacovigilância forneceram informações complementares sobre sinais de segurança identificados após a comercialização do medicamento.

A síntese foi organizada em categorias relacionadas à caracterização dos estudos, aos eventos adversos gastrointestinais, à segurança em diferentes populações, à comparação entre terapias, à ocorrência de eventos graves e à interrupção do tratamento. Essa organização permitiu examinar os resultados de forma articulada à pergunta norteadora, preservando as particularidades das diferentes fontes de evidência.

6. RESULTADOS

6.1. Caracterização dos Estudos Analisados

O conjunto documental examinado compreendeu 21 publicações científicas relacionadas à utilização da tirzepatida, publicadas entre 2022 e 2026, com diferentes delineamentos metodológicos e populações investigadas. Foram identificados ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais retrospectivos, pesquisas multicêntricas em condições reais de utilização do medicamento, análises de farmacovigilância e publicações secundárias. A diversidade metodológica possibilitou examinar a segurança da tirzepatida sob diferentes perspectivas, considerando tanto os resultados obtidos em ambientes clínicos controlados quanto as

manifestações registradas após sua introdução na prática assistencial.

Entre os ensaios clínicos destacaram-se os estudos SURMOUNT-1, SURMOUNT-2, SURMOUNT-3, SURMOUNT-4, SURMOUNT-5, SURMOUNT-CN, SURMOUNT-J, SURMOUNT-OSA, SURMOUNT-MAINTAIN e SUMMIT. As pesquisas apresentaram diferenças quanto ao número de participantes, à presença de diabetes mellitus tipo 2, às condições associadas à obesidade, às doses administradas e ao tempo de acompanhamento. Também foram identificadas pesquisas observacionais realizadas em diferentes países, além de estudos de farmacovigilância que utilizaram informações do sistema norte-americano *Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System* (FAERS).

Para a interpretação dos resultados, as publicações foram organizadas de acordo com a origem das evidências. Estudos que utilizaram participantes previamente incluídos nos ensaios SURMOUNT foram considerados análises complementares, sem contabilização de novas amostras independentes. De maneira semelhante, as pesquisas de farmacovigilância foram interpretadas separadamente dos ensaios clínicos, devido às diferenças na forma de obtenção e análise dos dados.

Tabela 1. Organização das publicações conforme o delineamento e a utilização na revisão

Categoria	**Autores/ano**	**Função**
Ensaios clínicos	Jastreboff (2022); Garvey (2023); Wadden (2023); Aronne (2024, 2025); Zhao (2024); Malhotra (2024);	Evidências experimentais sobre segurança

	Kadowaki (2025); Packer (2025); Horn (2026)	
Observacionais	Jamal (2024); Richards (2025); Shil (2025); Barrea (2026); Hepşen (2026)	Segurança em prática clínica
Farmacovigilância	Liu (2024); Caruso (2024); Huo, Ma e Liao (2025)	Sinais de notificação; não incidência
Complementares	Rubino (2025); Teng (2024); Al Zweihary (2024)	Evitar duplicação de amostras e contextualizar

Fonte: Elaboração própria com base na identificação dos delineamentos descritos nas 21 publicações fornecidas (2026).

Essa organização corresponde a 18 publicações de pesquisas primárias, uma análise complementar e duas revisões secundárias. A classificação não equivale, por si só, à conclusão do processo PRISMA referente aos 1.066 registros inicialmente recuperados.

6.2. Principais Eventos Adversos Gastrointestinais

As manifestações gastrointestinais constituíram os eventos adversos mais frequentemente descritos nas pesquisas clínicas sobre a tirzepatida. Náuseas, diarreia, vômitos e constipação foram identificados de maneira recorrente entre os participantes submetidos ao tratamento, com frequências diferentes conforme a dose, o delineamento e as características das populações. A maior parte dessas manifestações apresentou intensidade leve ou moderada, ocorrendo especialmente durante o início da terapia e o aumento progressivo das doses (Jastreboff *et al.*, 2022; Garvey *et al.*, 2023; Wadden *et al.*, 2023).

No ensaio SURMOUNT-1, Jastreboff *et al.* (2022) avaliaram 2.539 adultos com obesidade ou sobrepeso associado a complicações clínicas, sem diabetes mellitus. Os participantes receberam tirzepatida nas doses de 5, 10 ou 15 mg, ou placebo, durante 72 semanas. A ocorrência de náuseas foi de 24,6%, 33,3% e 31,0% nos respectivos grupos tratados, enquanto a diarreia foi registrada em 18,7%, 21,2% e 23,0%. Os episódios de vômitos também foram mais frequentes nos participantes expostos ao medicamento, evidenciando diferenças em relação ao grupo placebo.

No SURMOUNT-2, Garvey *et al.* (2023) investigaram 938 adultos com obesidade ou sobrepeso e diabetes mellitus tipo 2. Os resultados demonstraram que náuseas, diarreia e vômitos permaneceram entre os eventos adversos mais frequentes, embora as proporções tenham diferido das observadas no SURMOUNT-1. A presença de diabetes e de outras condições metabólicas representou uma característica importante dessa população, especialmente para a interpretação dos eventos relacionados à glicemia e à utilização concomitante de medicamentos.

O SURMOUNT-3, conduzido por Wadden *et al.* (2023), incluiu 579 participantes randomizados após uma intervenção intensiva no estilo de vida. Entre os indivíduos tratados com tirzepatida, foram relatadas náuseas em 39,7%, diarreia em 31,0%, constipação em 23,0% e vômitos em 18,1%. Esses percentuais demonstraram que as manifestações gastrointestinais também permaneceram frequentes em indivíduos que haviam apresentado redução ponderal antes da introdução do tratamento farmacológico.

No SURMOUNT-4, Aronne *et al.* (2024) investigaram a manutenção da perda de peso após uma fase inicial de tratamento com

tirzepatida. Durante a etapa aberta, foram identificadas manifestações gastrointestinais, sobretudo náuseas, diarreia, constipação e vômitos. A frequência de novos eventos diminuiu ao longo do acompanhamento, mas essa observação deve considerar o delineamento específico do estudo, no qual os participantes randomizados já haviam passado por uma fase inicial de exposição ao medicamento.

Tabela 2. Frequência dos principais eventos adversos gastrointestinais em ensaios clínicos selecionados

Evento adverso	SURMOUNT-1 (15 mg)	SURMOUNT-2 (15 mg)	SURMOUNT-3
Náuseas	31,00%	21,90%	39,70%
Diarreia	23,00%	21,50%	31,00%
Vômitos	12,20%	13,20%	18,10%
Constipação	11,70%	9,00%	23,00%

Fonte: Adaptado de Jastreboff *et al.* (2022), Garvey *et al.* (2023) e Wadden *et al.* (2023). No SURMOUNT-3, utilizou-se a dose máxima tolerada de 10 ou 15 mg.

A análise complementar de Rubino *et al.* (2025), realizada com dados dos estudos SURMOUNT-1 a SURMOUNT-4, também confirmou a predominância das manifestações gastrointestinais. Os autores identificaram eventos desse tipo em 27,8% a 72,8% dos participantes tratados com tirzepatida, conforme o ensaio e o grupo analisado. A maioria dos episódios não foi classificada como grave e ocorreu durante a escalada das doses. Essa publicação ampliou a

compreensão sobre a tolerabilidade, mas não correspondeu a uma população independente daquela dos ensaios originais.

6.3. Segurança em Populações e Condições Clínicas Específicas

A investigação da tirzepatida em diferentes populações demonstrou que a avaliação dos eventos adversos não se restringiu aos adultos com obesidade sem comorbidades. Estudos realizados em participantes com diabetes mellitus tipo 2, insuficiência cardíaca, apneia obstrutiva do sono e diferentes características étnicas contribuíram para ampliar as informações sobre a segurança do medicamento. Entretanto, essas diferenças populacionais dificultam comparações diretas entre as frequências dos eventos adversos.

No estudo SURMOUNT-CN, Zhao *et al.* (2024) avaliaram adultos chineses com obesidade ou sobrepeso, sem diabetes, submetidos ao tratamento com tirzepatida ou placebo durante 52 semanas. A pesquisa demonstrou redução ponderal superior com o medicamento e identificou eventos adversos predominantemente gastrointestinais. Os resultados contribuíram para ampliar as evidências disponíveis em populações asiáticas, considerando características clínicas e antropométricas específicas.

De maneira semelhante, Kadowaki *et al.* (2025) investigaram a tirzepatida em adultos japoneses com obesidade, por meio do estudo SURMOUNT-J. A pesquisa avaliou doses de 10 e 15 mg durante 72 semanas e identificou resultados favoráveis na redução ponderal, acompanhados por eventos adversos compatíveis com o perfil gastrointestinal observado em outros ensaios. O estudo também evidenciou a importância de considerar as definições clínicas de obesidade utilizadas em diferentes populações.

No SURMOUNT-OSA, Malhotra *et al.* (2024) investigaram dois ensaios clínicos envolvendo adultos com obesidade e apneia obstrutiva do sono moderada ou grave. Os participantes receberam tirzepatida ou placebo durante 52 semanas, e os eventos adversos mais frequentemente relatados permaneceram relacionados ao sistema gastrointestinal. Embora a pesquisa tenha apresentado resultados favoráveis sobre a apneia obstrutiva do sono, sua contribuição para esta revisão está relacionada principalmente à avaliação da segurança em uma população com comorbidade específica.

No estudo SUMMIT, Packer *et al.* (2025) avaliaram 731 participantes com obesidade e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. A investigação demonstrou benefícios clínicos relacionados aos desfechos cardiovasculares e à capacidade funcional, além de registrar manifestações adversas durante o tratamento. A inclusão dessa população ampliou a compreensão da utilização da tirzepatida em indivíduos com maior complexidade clínica, embora os desfechos cardiovasculares tenham constituído o principal foco da pesquisa.

6.4. Comparação da Segurança Entre Tirzepatida e Semaglutida

A comparação direta entre tirzepatida e semaglutida foi investigada no estudo SURMOUNT-5, conduzido por Aronne *et al.* (2025). O ensaio incluiu 751 participantes com obesidade, sem diabetes mellitus tipo 2, distribuídos entre os tratamentos com tirzepatida ou semaglutida durante 72 semanas. A redução ponderal média foi de 20,2% no grupo da tirzepatida e 13,7% no grupo da semaglutida, demonstrando diferença favorável à primeira intervenção. Entretanto, os resultados relacionados à eficácia foram

acompanhados pela ocorrência de manifestações gastrointestinais em ambos os grupos.

Os eventos adversos identificados no SURMOUNT-5 foram predominantemente gastrointestinais, apresentando intensidade geralmente leve ou moderada. A interpretação comparativa desses resultados deve considerar que o ensaio utilizou doses máximas toleradas dos medicamentos e não empregou mascaramento completo dos tratamentos. Assim, embora apresente elevada relevância clínica, a avaliação dos eventos adversos deve considerar as particularidades do delineamento e a possibilidade de diferenças na notificação de sintomas.

Nos estudos observacionais, as comparações também identificaram manifestações gastrointestinais durante o uso de tirzepatida e semaglutida. Entretanto, os pacientes tratados em condições assistenciais reais apresentaram diferenças relacionadas ao índice de massa corporal inicial, às comorbidades, às doses utilizadas e ao tempo de exposição. Essas características constituem possíveis fatores de confusão e limitam a atribuição de diferenças de segurança exclusivamente ao medicamento administrado (Richards *et al.*, 2025; Shil *et al.*, 2025).

6.5. Segurança da Tirzepatida em Estudos Observacionais

Os estudos observacionais complementaram os resultados dos ensaios clínicos ao investigar a utilização da tirzepatida em condições de acompanhamento assistencial. Diferentemente das pesquisas randomizadas, esses estudos envolveram populações selecionadas a partir de registros clínicos e programas de

tratamento, com variações nas doses, no acompanhamento e nas características dos participantes.

Richards *et al.* (2025) realizaram um estudo observacional retrospectivo com 339 participantes de um programa remoto de controle do peso, dos quais 209 utilizaram tirzepatida e 130 receberam semaglutida. O acompanhamento ocorreu durante 12 meses, possibilitando examinar a utilização dos medicamentos em um modelo de atendimento remoto. Os resultados contribuíram para a compreensão da viabilidade e da continuidade terapêutica nesse contexto, embora o delineamento retrospectivo limite o estabelecimento de relações causais.

Jamal *et al.* (2024) investigaram 115 pacientes com recuperação ponderal após gastrectomia vertical, dos quais 45 utilizaram tirzepatida e 70 receberam semaglutida. Durante o acompanhamento de seis meses, não foram relatados eventos adversos graves associados aos tratamentos. Contudo, o tamanho reduzido da amostra e o período limitado de observação restringem a capacidade de identificar complicações pouco frequentes, especialmente em indivíduos com histórico de cirurgia bariátrica.

No estudo de Shil *et al.* (2025), realizado em Bangladesh, foram analisados 100 participantes com obesidade, sendo 58 tratados com tirzepatida e 42 com semaglutida. Entre os usuários de tirzepatida, náuseas ocorreram em 43,1%, vômitos em 48,3% e diarreia em 39,7%. Também foi registrado um episódio de pancreatite nesse grupo. Entretanto, os autores relataram utilização de formulações locais não comparáveis aos medicamentos de referência, além de diferenças basais entre os grupos, o que limita a generalização dos resultados.

Tabela 3. Eventos adversos relatados no estudo observacional de Shil *et al.* (2025)

Evento adverso	Tirzepatida (n = 58)	Semaglutida (n = 42)
Náusea	25 (43,10%)	10 (23,80%)
Vômitos	28 (48,27%)	12 (28,57%)
Diarreia	23 (39,65%)	9 (21,42%)
Constipação	1 (1,72%)	1 (2,38%)
Pancreatite	1 (1,72%)	0 (0%)

Fonte: Adaptado de Shil *et al.* (2025), Tabela 5, página 8 do artigo original.

As pesquisas multicêntricas de Barrea *et al.* (2026) e Hepşen *et al.* (2026) também examinaram a utilização da tirzepatida em contextos reais de tratamento da obesidade. Estudos importantes por incluírem participantes acompanhados na prática clínica, permitindo observar manifestações adversas e fatores relacionados à persistência terapêutica. Entretanto, seus resultados devem ser analisados considerando a natureza observacional das investigações, as diferenças entre os pacientes e a possibilidade de subnotificação de eventos adversos.

6.6. Sinais de Segurança Identificados em Estudos de Farmacovigilância

As pesquisas de farmacovigilância ampliaram a investigação sobre a segurança da tirzepatida por meio da análise de notificações espontâneas de eventos adversos. Diferentemente dos ensaios clínicos, essas investigações utilizaram registros provenientes do

FAERS, possibilitando identificar padrões de notificação e potenciais sinais associados à utilização do medicamento após sua comercialização. Entretanto, esses dados não permitem determinar a incidência dos eventos nem comprovar uma relação causal direta.

Liu (2024) investigou notificações registradas entre o segundo trimestre de 2022 e o terceiro trimestre de 2023, empregando diferentes métodos de análise de desproporcionalidade. O estudo identificou sinais relacionados a manifestações gastrointestinais e outras ocorrências registradas durante a utilização da tirzepatida, incluindo problemas relacionados à administração. A identificação desses sinais contribui para orientar investigações posteriores, mas não significa que todos os eventos tenham sido comprovadamente provocados pelo medicamento.

Caruso *et al.* (2024) também utilizaram informações do FAERS para investigar manifestações gastrointestinais, alterações pancreatobiliares, retinopatia diabética e carcinoma medular de tireoide. Os autores identificaram sinais de notificação desproporcional para diferentes eventos, incluindo náuseas e pancreatite. Na análise comparativa com agonistas do receptor de GLP-1, entretanto, não foi observado aumento uniforme dos sinais relacionados às complicações avaliadas, indicando a necessidade de interpretação individualizada dos resultados.

Huo, Ma e Liao (2025) examinaram 25.215 notificações de eventos adversos relacionadas à tirzepatida, registradas no FAERS. A pesquisa identificou 109 sinais positivos no nível dos termos preferenciais utilizados para classificação dos eventos. Os autores também observaram que grande parte das notificações com informação temporal ocorreu nos primeiros 30 dias de utilização do

medicamento, reforçando a importância da vigilância no início da terapia.

Quadro 3. Características das pesquisas de farmacovigilância

Autor/ano	Fonte de dados	Principal contribuição
Liu (2024)	FAERS	Identificação de sinais de eventos adversos, incluindo manifestações gastrointestinais e problemas de administração
Caruso *et al.* (2024)	FAERS	Análise de sinais gastrointestinais, pancreatobiliares, oftalmológicos e tireoidianos
Huo, Ma e Liao (2025)	FAERS	Identificação de sinais de segurança e investigação do tempo de início das notificações

Fonte: Elaboração própria com base em Liu (2024), Caruso *et al.* (2024) e Huo, Ma e Liao (2025).

Embora os três estudos tenham contribuído para a compreensão dos potenciais sinais de segurança, suas informações não representam amostras independentes de pacientes. Isso ocorre porque as investigações utilizaram períodos parcialmente sobrepostos do mesmo sistema de notificações. Portanto, a soma dos registros identificados não constitui uma estimativa válida do número de indivíduos afetados pela tirzepatida.

6.7. Gravidade, Tolerabilidade e Interrupção Terapêutica

A análise dos estudos demonstrou que os eventos adversos gastrointestinais apresentaram maior frequência do que as

complicações classificadas como graves. Entretanto, manifestações persistentes ou intensas contribuíram para a interrupção terapêutica em parte dos participantes. Esse resultado evidencia que a tolerabilidade constitui um componente importante da segurança farmacológica, especialmente em tratamentos prolongados.

No SURMOUNT-1, Jastreboff *et al.* (2022) relataram interrupção do tratamento por eventos adversos em 4,3%, 7,1% e 6,2% dos participantes que receberam 5, 10 e 15 mg de tirzepatida, respectivamente. No grupo placebo, a frequência foi de 2,6%. Esses resultados demonstraram maior ocorrência de descontinuação entre os usuários do medicamento, embora sem progressão linear entre as diferentes doses avaliadas.

A análise complementar de Rubino *et al.* (2025) identificou que a interrupção relacionada às manifestações gastrointestinais variou de 1,0% a 10,5% entre os participantes tratados com tirzepatida nos estudos SURMOUNT-1 a SURMOUNT-4. Os autores também observaram que o uso inicial de medicamentos destinados ao controle de náuseas e diarreia ocorreu principalmente durante a escalada das doses. Esses resultados indicam que o período de titulação representou uma etapa relevante para a tolerabilidade.

O SURMOUNT-MAINTAIN, conduzido por Horn *et al.* (2026), investigou a continuidade do tratamento com tirzepatida em doses máximas toleradas ou reduzidas, em comparação à retirada do medicamento. O ensaio compreendeu 112 semanas, incluindo uma fase aberta inicial de 60 semanas e um período randomizado de manutenção de 52 semanas. Seus resultados ampliaram as informações sobre a exposição prolongada à tirzepatida, embora a

interpretação dos eventos adversos deva considerar a seleção dos participantes que permaneceram no estudo após a etapa inicial.

7. DISCUSSÃO

Os achados demonstraram que o perfil de segurança da tirzepatida no tratamento da obesidade foi caracterizado principalmente pela ocorrência de eventos adversos gastrointestinais, com destaque para náuseas, diarreia, vômitos e constipação. Essa predominância foi identificada nos ensaios SURMOUNT-1, SURMOUNT-2 e SURMOUNT-3, embora com diferentes frequências entre os grupos tratados. Jastreboff *et al.* (2022) observaram manifestações gastrointestinais mais frequentes com tirzepatida em comparação ao placebo, enquanto Wadden *et al.* (2023) identificaram percentuais superiores em participantes submetidos previamente à intervenção intensiva no estilo de vida. Indicam que a tolerabilidade deve ser interpretada considerando as características da população e do protocolo terapêutico, não sendo adequado comparar isoladamente os percentuais entre ensaios independentes.

A relação entre dose e eventos adversos também apresentou particularidades relevantes. Embora as manifestações gastrointestinais tenham ocorrido em diferentes regimes de administração, sua frequência não aumentou de maneira uniformemente proporcional às doses de tirzepatida. No SURMOUNT-1, a ocorrência de náuseas foi discretamente inferior no grupo de 15 mg em comparação ao de 10 mg, apesar de ambos apresentarem frequências superiores à observada com placebo (Jastreboff *et al.*, 2022). Por outro lado, Rubino *et al.* (2025) demonstraram que os sintomas gastrointestinais ocorreram

principalmente durante a escalada das doses, sendo acompanhados por maior utilização de medicamentos sintomáticos nesse período.

Outro aspecto relevante corresponde à comparação entre tirzepatida e semaglutida. No SURMOUNT-5, Aronne *et al.* (2025) observaram redução ponderal superior com tirzepatida, acompanhada por manifestações gastrointestinais nos dois grupos terapêuticos. Em contrapartida, Shil *et al.* (2025) identificaram frequências mais elevadas de náuseas, vômitos e diarreia entre os usuários de tirzepatida em uma população acompanhada em condições reais de tratamento. Entretanto, o estudo observacional apresentou diferenças significativas nas características basais dos participantes, além da utilização de formulações locais não comparáveis aos medicamentos de referência. Dessa forma, seus resultados não devem ser interpretados como comprovação de superioridade ou inferioridade de segurança entre os fármacos, especialmente diante das limitações relacionadas ao controle de fatores de confusão.

A interrupção terapêutica constituiu outro resultado importante, pois manifestações classificadas como leves ou moderadas também podem comprometer a continuidade do tratamento. Jastreboff *et al.* (2022) identificaram interrupção por eventos adversos em proporções superiores às do placebo, enquanto Rubino *et al.* (2025) observaram variações na descontinuação relacionada aos sintomas gastrointestinais entre os ensaios SURMOUNT. Esses achados demonstram que a segurança não deve ser avaliada exclusivamente pela ocorrência de eventos graves, mas também pela repercussão dos sintomas sobre a tolerabilidade e a adesão terapêutica. Nesse sentido, a natureza crônica da obesidade torna particularmente importante compreender os fatores associados à permanência do

paciente em tratamento, considerando o equilíbrio entre benefícios clínicos e manifestações indesejadas.

A investigação em populações com comorbidades ampliou a compreensão do perfil de segurança da tirzepatida. Garvey *et al.* (2023) examinaram adultos com diabetes mellitus tipo 2, enquanto Malhotra *et al.* (2024) e Packer *et al.* (2025) avaliaram participantes com apneia obstrutiva do sono e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, respectivamente. Apesar das diferenças clínicas, as manifestações gastrointestinais permaneceram relevantes durante a utilização do medicamento. Entretanto, a presença de condições metabólicas e cardiovasculares exige atenção a desfechos específicos, uma vez que as características individuais e a utilização concomitante de outras terapias podem interferir na ocorrência e na interpretação dos eventos adversos. Assim, os resultados desses estudos ampliam a aplicabilidade clínica das evidências, mas não eliminam a necessidade de avaliação individualizada.

Em relação às complicações menos frequentes, os estudos de farmacovigilância acrescentaram informações que não poderiam ser obtidas exclusivamente por meio dos ensaios clínicos. Liu (2024), Caruso *et al.* (2024) e Huo, Ma e Liao (2025) identificaram sinais relacionados a diferentes manifestações clínicas, incluindo alterações gastrointestinais, pancreatobiliares e possíveis eventos não suficientemente caracterizados durante o desenvolvimento clínico. Entretanto, essas análises utilizaram sistemas de notificação espontânea, sujeitos a subnotificação, duplicação de registros e ausência de informações completas sobre os indivíduos expostos. Além disso, os períodos analisados apresentaram sobreposição, impedindo considerar as notificações como eventos independentes

entre os estudos. Dessa maneira, os sinais encontrados devem ser interpretados como hipóteses para investigação, e não como evidência conclusiva de causalidade farmacológica.

Os estudos observacionais também demonstraram a importância de investigar a segurança da tirzepatida fora dos protocolos controlados. Richards *et al.* (2025) examinaram participantes acompanhados em um programa remoto de controle do peso, enquanto Barrea *et al.* (2026) e Hepşen *et al.* (2026) investigaram a utilização do medicamento em contextos assistenciais multicêntricos. Essas pesquisas contribuíram para aproximar a avaliação da segurança das condições encontradas na prática clínica, incluindo diferenças entre pacientes, esquemas de administração e acompanhamento. Entretanto, a ausência de randomização, a possibilidade de seleção dos participantes e as limitações no controle de fatores de confusão restringem a interpretação causal dos resultados. Portanto, os estudos observacionais complementam as evidências experimentais, mas não as substituem na avaliação comparativa dos riscos terapêuticos.

8. CONCLUSÃO

A análise das publicações científicas demonstrou que os principais eventos adversos associados ao uso da tirzepatida no tratamento da obesidade foram de natureza gastrointestinal, destacando-se náuseas, diarreia, vômitos e constipação. Essas manifestações apresentaram maior ocorrência durante o início do tratamento e a titulação das doses, sendo predominantemente leves ou moderadas nos ensaios clínicos. Entretanto, sintomas persistentes ou intensos contribuíram para a interrupção terapêutica em parte dos

participantes, demonstrando a importância da tolerabilidade para a continuidade do tratamento.

Os eventos adversos graves foram menos frequentes, embora complicações específicas e sinais identificados em estudos de farmacovigilância exijam avaliação cuidadosa. Conclui-se que a tirzepatida apresenta perfil de segurança caracterizado principalmente por manifestações gastrointestinais, cuja ocorrência deve ser considerada na escolha e no acompanhamento terapêutico. A utilização do medicamento deve estar associada à avaliação clínica individualizada, à titulação adequada e ao monitoramento contínuo, especialmente diante das limitações existentes para a identificação de eventos raros e de possíveis complicações em longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL ZWEIHARY, A. M. Safety and effectiveness of tirzepatide use in obesity without type 2 diabetes mellitus. Cureus, v. 16, n. 1, e51788, 2024. DOI: https://doi.org/10.7759/cureus.51788.

ARONNE, L. J. *et al.* Continued treatment with tirzepatide for maintenance of weight reduction in adults with obesity: the SURMOUNT-4 randomized clinical trial. JAMA, v. 331, n. 1, p. 38-48, 2024. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2023.24945.

ARONNE, L. J. *et al.* Tirzepatide as compared with semaglutide for the treatment of obesity. The New England Journal of Medicine, v. 393, n. 1, p. 26-36, 2025. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2416394.

BARREA, L. *et al.* Real-world data of tirzepatide in obesity management: a multicenter study by the Italian Society of Obesity –

Campania Region. EXCLI Journal, v. 25, p. 191-203, 2026. DOI: https://doi.org/10.17179/excli2025-9067.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Mounjaro® (tirzepatida): nova indicação. Brasília, DF: Anvisa, 2025. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/mounjaro-r-tirzepatida-nova-indicacao. Acesso em: 22 out. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2023: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vigitel/vigitel-brasil-2023-vigilancia-de-fatores-de-risco-e-protecao-para-doencas-cronicas-por-inquerito-telefonico/view. Acesso em: 22 out. 2026.

CARUSO, I. *et al.* The real-world safety profile of tirzepatide: pharmacovigilance analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database. Journal of Endocrinological Investigation, v. 47, p. 2671-2678, 2024. DOI: https://doi.org/10.1007/s40618-024-02441-z.

CHAVDA, V. P. *et al.* Tirzepatide, a new era of dual-targeted treatment for diabetes and obesity: a mini-review. Molecules, v. 27, n. 13, 4315, 2022. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules27134315.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). Sibutramine: referral. Amsterdam: EMA, 2010. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/sibutramine. Acesso em: 22 out. 2026.

GARVEY, W. T. *et al.* Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet, v. 402, n. 10402, p. 613-626, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01200-X.

HEPŞEN, S. *et al.* Real-world comparison of short-term adverse events, treatment persistence, and efficacy of semaglutide and tirzepatide: a nationwide multicenter study. Obesity Facts, publicação antecipada, 2026. DOI: https://doi.org/10.1159/000552104.

HORN, D. B. *et al.* Tirzepatide for maintenance of bodyweight reduction in people with obesity in the USA (SURMOUNT-MAINTAIN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. The Lancet, 2026. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(26)00656-2.

HUO, Y.; MA, M.; LIAO, X. Data mining study on adverse events of tirzepatide based on FAERS database. Expert Opinion on Drug Safety, v. 24, n. 6, p. 675-683, 2025. DOI: https://doi.org/10.1080/14740338.2024.2376686.

JAMAL, M. *et al.* Semaglutide and tirzepatide for the management of weight recurrence after sleeve gastrectomy: a retrospective cohort study. Obesity Surgery, v. 34, p. 1324-1332, 2024. DOI: https://doi.org/10.1007/s11695-024-07137-0.

JASTREBOFF, A. M. *et al.* Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. The New England Journal of Medicine, v. 387, n. 3, p. 205-216, 2022. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038.

KADOWAKI, T. *et al.* Efficacy and safety of once-weekly tirzepatide in Japanese patients with obesity disease (SURMOUNT-J): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology, v. 13, n. 5, p. 384-396, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00377-2.

LIU, L. A real-world data analysis of tirzepatide in the FDA adverse event reporting system (FAERS) database. Frontiers in Pharmacology, v. 15, 1397029, 2024. DOI: https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1397029.

MALHOTRA, A. *et al.* Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity. The New England Journal of Medicine, v. 391, n. 13, p. 1193-1205, 2024. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2404881.

MANU, P. *et al.* Pharmacological management of obesity: a century of expert opinions in Cecil Textbook of Medicine. American Journal of Therapeutics, v. 29, n. 4, p. e410-e424, 2022. DOI: https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001524.

MISHRA, R. *et al.* Adverse events related to tirzepatide. Journal of the Endocrine Society, v. 7, n. 4, bvad016, 2023. DOI: https://doi.org/10.1210/jendso/bvad016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Obesity and overweight. Geneva: WHO, 7 out. 2026. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight. Acesso em: 22 out. 2026.

PACKER, M. *et al.* Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity. The New England Journal of Medicine, v. 392, n.

5, p. 427-437, 2025. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2410027.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ, v. 372, n71, 2021. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.n71.

RICHARDS, R. *et al.* Semaglutide and tirzepatide in a remote weight management program: 12-month retrospective observational study. JMIR Formative Research, v. 9, e81912, 2025. DOI: https://doi.org/10.2196/81912.

RUBINO, D. M. *et al.* Gastrointestinal tolerability and weight reduction associated with tirzepatide in adults with obesity or overweight with and without type 2 diabetes in the SURMOUNT-1 to -4 trials. Diabetes, Obesity and Metabolism, v. 27, n. 4, p. 1826-1835, 2025. DOI: https://doi.org/10.1111/dom.16176.

SHIL, K. K. *et al.* Efficacy and safety of tirzepatide and semaglutide for obesity management: a real-world comparison. Cureus, v. 17, n. 12, e98858, 2025. DOI: https://doi.org/10.7759/cureus.98858.

TENG, Y. *et al.* Evaluation and comparison of efficacy and safety of tirzepatide, liraglutide and SGLT2i in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. BMC Endocrine Disorders, v. 24, 278, 2024. DOI: https://doi.org/10.1186/s12902-024-01805-z.

WADDEN, T. A. *et al.* Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. Nature Medicine, v. 29, p. 2909-2918, 2023. DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-023-02597-w.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. Journal of Advanced Nursing, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x.

ZHAO, L. *et al.* Tirzepatide for weight reduction in Chinese adults with obesity: the SURMOUNT-CN randomized clinical trial. JAMA, v. 332, n. 7, p. 551-560, 2024. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2024.9217.

---

[1] Acadêmico do curso de medicina da instituição Afya Manacapuru.

[2] Acadêmico do curso de medicina da instituição Afya Manacapuru.

[3] Acadêmico do curso de medicina da instituição Afya Manacapuru.

[4] Acadêmico do curso de medicina da instituição Afya Manacapuru.

[5] Mestre e docente do curso de medicina da instituição Afya Manacapuru.