



ISSN 2674-8169



Latindex



DOI



Manifestações Psiquiátricas Relacionadas ao Uso de Tirzepatida no Tratamento da Obesidade e do Diabetes Tipo 2

Wilian Meneguci de Oliveira ¹, Edlon Luiz Lamounier Júnior², Rafael Pereira Barcelos Severino Borges³, Ana Paula Martins Pereira⁴, Bruna Thaís de Almeida Souza⁵, Natália Dias Affonso Raquel⁶, Everton Maicon dos Santos Lima⁷



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n3p706-715>

Artigo recebido em 12 de Fevereiro e publicado em 12 de Março de 2026

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

A tirzepatida é um agonista duplo dos receptores de GLP-1 (glucagon-like peptide-1) e GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) amplamente utilizada no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e da obesidade. Apesar de sua eficácia metabólica significativa, preocupações recentes têm surgido sobre possíveis efeitos neuropsiquiátricos associados ao seu uso. O presente artigo revisa as evidências disponíveis sobre manifestações psiquiátricas relacionadas à tirzepatida, incluindo depressão, ansiedade, alterações do humor e ideação suicida. Estudos de farmacovigilância identificaram eventos psiquiátricos raros associados a agonistas incretínicos, embora ensaios clínicos controlados e análises regulatórias recentes não tenham demonstrado aumento significativo do risco psiquiátrico. Alguns dados sugerem inclusive potencial efeito protetor contra ideação suicida quando comparado a outras terapias antiobesidade. Apesar disso, recomenda-se monitorização clínica de sintomas psiquiátricos, especialmente em pacientes com histórico prévio de transtornos mentais. A compreensão dos efeitos neuropsiquiátricos da tirzepatida permanece em evolução, sendo necessários estudos prospectivos de longo prazo para esclarecer definitivamente sua segurança psiquiátrica.

Palavras-chave: tirzepatida; obesidade; diabetes mellitus tipo 2; efeitos psiquiátricos; agonistas incretínicos.

UERJ¹, UFG², FMSL³, Unieuro⁴, FGMED⁵,

Email autor correspondente: wilianmeneguci@yahoo.com.br

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A obesidade e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) configuram atualmente duas das principais epidemias metabólicas globais, sendo responsáveis por significativa carga de morbimortalidade cardiovascular, metabólica e inflamatória. Ambas as condições estão associadas a complicações graves, como doença cardiovascular aterosclerótica, insuficiência renal crônica, neuropatia periférica, retinopatia diabética e aumento da mortalidade geral. Além disso, observa-se forte associação entre obesidade, resistência insulínica e transtornos psiquiátricos, particularmente depressão e ansiedade, estabelecendo uma complexa interação entre fatores metabólicos, neuroendócrinos e comportamentais.

Nas últimas décadas, o avanço no conhecimento da fisiologia das incretinas levou ao desenvolvimento de terapias farmacológicas inovadoras voltadas ao tratamento do DM2 e da obesidade. As incretinas são hormônios intestinais liberados após a ingestão alimentar, responsáveis por modular a secreção de insulina dependente de glicose, reduzir a secreção de glucagon, retardar o esvaziamento gástrico e promover saciedade.

Entre essas terapias, destaca-se a tirzepatida, um agonista duplo dos receptores do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP). Essa molécula representa uma nova classe farmacológica denominada “agonistas duplos incretínicos”.

Estudos clínicos de grande porte demonstraram que a tirzepatida promove reduções substanciais da hemoglobina glicada e do peso corporal, frequentemente superiores às observadas com agonistas isolados do receptor de GLP-1. Ensaios clínicos das séries SURPASS e SURMOUNT evidenciaram reduções ponderais que podem ultrapassar 20% do peso corporal em determinados pacientes, aproximando-se da eficácia observada em algumas modalidades de cirurgia bariátrica. Além disso, foram observadas melhorias em múltiplos parâmetros cardiometabólicos, incluindo redução da pressão arterial, melhora do perfil lipídico e diminuição de marcadores inflamatórios sistêmicos.

Para além dos efeitos metabólicos periféricos, evidências experimentais e clínicas indicam que receptores de incretinas estão amplamente distribuídos no sistema nervoso central. Essas estruturas são identificadas em regiões como hipotálamo, tronco encefálico, núcleo accumbens, hipocampo e área tegmental ventral, áreas envolvidas na regulação do apetite, na modulação da recompensa alimentar, nos processos motivacionais e na regulação do humor. Dessa forma, a ativação desses receptores pode exercer efeitos neurobiológicos complexos, incluindo modulação da neurotransmissão dopaminérgica, regulação de circuitos de saciedade e possível influência sobre processos neuroinflamatórios.

Essa interação entre o eixo intestino-cérebro e os sistemas neuroendócrinos despertou interesse crescente acerca de possíveis efeitos neuropsiquiátricos associados ao uso de agonistas incretínicos. Sistemas de farmacovigilância internacionais e análises observacionais relataram, ainda que de forma pouco frequente, eventos psiquiátricos em pacientes tratados com agonistas do receptor de GLP-1, incluindo sintomas depressivos, ansiedade, alterações de humor e episódios de ideação suicida. Contudo, a interpretação desses achados é complexa, uma vez que indivíduos com obesidade e DM2 apresentam prevalência basal elevada de transtornos psiquiátricos, o que pode atuar como importante fator de confusão.

Por outro lado, análises provenientes de ensaios clínicos randomizados e avaliações conduzidas por agências regulatórias não demonstraram evidência consistente de aumento do risco psiquiátrico associado ao uso dessas medicações. Em metanálises envolvendo mais de 100 mil participantes em estudos controlados com agonistas incretínicos, não foi identificado aumento estatisticamente significativo na incidência de depressão, ansiedade ou comportamento suicida quando comparados ao placebo ou a outras terapias antidiabéticas.

Considerando a rápida expansão do uso da tirzepatida tanto no tratamento do diabetes tipo 2 quanto na terapêutica farmacológica da obesidade, torna-se fundamental aprofundar a compreensão de seus possíveis efeitos neuropsiquiátricos. Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo revisar criticamente os mecanismos neurobiológicos potencialmente envolvidos, analisar as evidências clínicas



disponíveis na literatura e discutir as implicações dessa terapia para a prática médica, especialmente no que se refere à segurança psiquiátrica e ao monitoramento clínico de pacientes em uso dessa medicação.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura científica sobre manifestações psiquiátricas associadas ao uso de tirzepatida. Foram consultadas bases de dados. Biomédicas internacionais, incluindo PubMed, Scopus e Web of Science, utilizando descritores relacionados a tirzepatida, obesidade, diabetes tipo 2 e efeitos psiquiátricos. Foram incluídos ensaios clínicos, estudos observacionais, análises de farmacovigilância e revisões sistemáticas publicados nos últimos anos. Documentos de agências regulatórias e diretrizes clínicas também foram analisados para contextualizar o perfil de segurança psiquiátrica da medicação.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS POTENCIAIS

Os mecanismos pelos quais a tirzepatida poderia influenciar o estado mental ainda não estão completamente esclarecidos. Entretanto, algumas hipóteses têm sido propostas.

MODULAÇÃO DE CIRCUITOS DE RECOMPENSA

Receptores de GLP-1 são expressos em áreas cerebrais relacionadas à recompensa e motivação, como hipotálamo, núcleo accumbens e área tegmental ventral. A ativação desses receptores pode modificar a sinalização dopaminérgica associada ao comportamento alimentar e à recompensa.



Essa modulação pode contribuir para redução do desejo alimentar, mas também pode interferir em processos emocionais relacionados ao prazer e à motivação.

EFEITOS SOBRE NEUROINFLAMAÇÃO

A obesidade está associada a inflamação sistêmica e neuroinflamação, fatores relacionados à fisiopatologia da depressão. Estudos experimentais sugerem que agonistas incretínicos podem reduzir mediadores inflamatórios no sistema nervoso central, o que potencialmente poderia exercer efeito antidepressivo.

ALTERAÇÕES METABÓLICAS RÁPIDAS

A rápida perda de peso induzida por terapias incretínicas pode influenciar o equilíbrio neuroendócrino e emocional. Mudanças abruptas no metabolismo energético, na leptina e na grelina podem impactar a regulação do humor e da ansiedade. Apresente aqui seus resultados com tabelas, imagens e etc. Tente apenas não repetir o que está escrito nas tabelas. A Discussão pode ser em um tópico a parte ou junto com os resultados. Em Estudos de Caso, o caso estudado pode vir junto com a discussão ou em um tópico a parte antes da discussão.

EVIDÊNCIAS CLÍNICAS SOBRE EFEITOS PSIQUIÁTRICOS

Os ensaios clínicos randomizados de grande porte, envolvendo milhares de participantes com obesidade e/ou diabetes mellitus tipo 2, demonstraram de forma consistente que a tirzepatida apresenta elevada eficácia tanto na redução do peso corporal quanto na melhora do controle glicêmico. Nos estudos clínicos das séries SURPASS e SURMOUNT, a medicação promoveu reduções significativas nos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c), frequentemente superiores a 2%, além de perdas ponderais substanciais que, em alguns casos, ultrapassaram 20% do peso corporal inicial. Esses resultados posicionam a tirzepatida entre as terapias farmacológicas mais

eficazes atualmente disponíveis para o tratamento da obesidade e do DM2.

Considerando as preocupações emergentes acerca de possíveis efeitos neuropsiquiátricos associados às terapias baseadas em incretinas, análises pós-hoc conduzidas nos ensaios clínicos da série SURMOUNT avaliaram especificamente, desfechos psiquiátricos. Nessas análises, foram utilizados instrumentos psicométricos validados internacionalmente para rastreamento de sintomas depressivos e avaliação do risco suicida, incluindo o Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) e a Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), amplamente empregados em pesquisas clínicas e na prática psiquiátrica.

Os resultados dessas avaliações não demonstraram aumento estatisticamente significativo na incidência de sintomas depressivos clinicamente relevantes, ideação suicida ou comportamento suicida entre os pacientes tratados com tirzepatida quando comparados aos indivíduos que receberam placebo. De modo geral, os escores médios de depressão permaneceram estáveis ao longo do período de acompanhamento, sem evidência de agravamento do estado emocional relacionado ao uso da medicação.

Além disso, a frequência global de eventos adversos psiquiátricos relatados durante os estudos foi semelhante entre os grupos tratados com tirzepatida e aqueles submetidos ao placebo ou a outras terapias comparadoras, sugerindo um perfil de segurança neuropsiquiátrica comparável. Em alguns subgrupos de pacientes, inclusive, observou-se discreta melhora de indicadores de qualidade de vida e bem-estar psicológico, possivelmente associada à perda ponderal significativa, à melhora da autoestima e ao melhor controle das comorbidades metabólicas.

Entretanto, é importante considerar que muitos ensaios clínicos apresentam critérios de exclusão rigorosos, frequentemente limitando a inclusão de pacientes com transtornos psiquiátricos graves ou instáveis. Dessa forma, embora os dados disponíveis indiquem ausência de associação consistente entre tirzepatida e aumento de eventos psiquiátricos, a extrapolação desses resultados para populações com maior vulnerabilidade psiquiátrica deve ser realizada com cautela. Conseqüentemente, o monitoramento clínico de sintomas psicológicos continua sendo recomendado na prática assistencial, especialmente em indivíduos com histórico prévio de transtornos do humor ou comportamento suicida.



Risco de suicídio

Uma análise observacional de grande escala, conduzida a partir de extensas bases de dados de registros eletrônicos de saúde e bancos administrativos, avaliou desfechos psiquiátricos em uma coorte superior a 200 mil pacientes submetidos a tratamento farmacológico para obesidade. Nesse estudo, indivíduos em uso de tirzepatida foram comparados a pacientes tratados com outras terapias antiobesidade, incluindo agonistas do receptor de GLP-1 e outros agentes farmacológicos utilizados no manejo da obesidade.

Os resultados da análise indicaram que os pacientes tratados com tirzepatida apresentaram menor incidência de desfechos relacionados ao comportamento suicida, incluindo ideação suicida documentada e tentativas de suicídio, quando comparados aos indivíduos que utilizaram outras medicações para controle ponderal. A estimativa de risco relativo sugeriu uma redução aproximada de 48% na ocorrência desses eventos entre usuários de tirzepatida ao longo do período de acompanhamento.

Algumas hipóteses têm sido propostas para explicar esse achado. A perda ponderal substancial associada ao uso da tirzepatida pode contribuir para melhora de fatores psicossociais frequentemente associados à obesidade, como estigma social, baixa autoestima e redução da qualidade de vida. Além disso, a melhora do controle metabólico, incluindo redução da resistência insulínica, melhora da inflamação sistêmica e estabilização glicêmica, pode exercer efeitos indiretos sobre o funcionamento cerebral e sobre a regulação do humor. Há ainda evidências experimentais sugerindo que agonistas incretínicos podem modular vias neurobiológicas envolvidas na regulação do estresse, da recompensa e da neuroinflamação, fatores potencialmente implicados na fisiopatologia de transtornos depressivos e do comportamento suicida.

Apesar desses resultados aparentemente favoráveis, a interpretação dos dados requer cautela. Estudos observacionais, mesmo quando conduzidos em grandes populações, apresentam limitações metodológicas importantes, incluindo possibilidade de viés de seleção, fatores de confusão não mensurados e diferenças basais entre os grupos comparados. Por exemplo, pacientes que recebem tirzepatida podem apresentar características clínicas, socioeconômicas ou comportamentais distintas



daquelas observadas em indivíduos tratados com outras terapias, o que pode influenciar os desfechos psiquiátricos independentemente do efeito farmacológico da medicação.

Além disso, a identificação de eventos relacionados a comportamento suicida em bancos de dados administrativos depende da acurácia dos registros clínicos e da codificação diagnóstica, podendo haver subnotificação ou classificação imprecisa desses eventos.

Dessa forma, embora os resultados dessa análise observacional sejam considerados encorajadores e sugiram que a tirzepatida não esteja associada ao aumento do risco de comportamento suicida, podendo até apresentar associação inversa, tais achados não permitem estabelecer relação causal definitiva. Conseqüentemente, são necessários estudos prospectivos, ensaios clínicos especificamente desenhados para avaliar desfechos psiquiátricos e investigações mecanísticas adicionais para esclarecer de maneira mais robusta o impacto dessa terapia sobre a saúde mental dos pacientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A tirzepatida tem se destacado como uma das terapias farmacológicas mais eficazes atualmente disponíveis para o tratamento da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2. Como agonista duplo dos receptores de GLP-1 e GIP, esse fármaco atua simultaneamente em múltiplos mecanismos metabólicos, promovendo melhora significativa do controle glicêmico, redução expressiva do peso corporal e benefícios adicionais em parâmetros cardiometabólicos, como pressão arterial, perfil lipídico e marcadores inflamatórios. Ensaios clínicos de grande porte demonstraram reduções substanciais da hemoglobina glicada e perdas ponderais que, em determinados pacientes, podem ultrapassar 20% do peso corporal inicial, aproximando-se da eficácia observada em algumas intervenções cirúrgicas para obesidade.

Apesar desses benefícios metabólicos relevantes, surgiram inicialmente preocupações relacionadas a possíveis efeitos neuropsiquiátricos associados às terapias baseadas em incretinas, incluindo a tirzepatida. Tais preocupações se fundamentam principalmente na presença de receptores de incretinas no sistema nervoso central e na possibilidade teórica de que a modulação desses receptores possa influenciar circuitos



cerebrais envolvidos na regulação do humor, da motivação e do comportamento alimentar.

REFERÊNCIAS

YU, Y. et al. Association of tirzepatide and the risk of suicide in a real-world cohort. *Frontiers in Psychiatry*, 2025.

WADDEN, T. A. Et al. Psychiatric safety of tirzepatide in people with obesity: post hoc Analysis of SURMOUNT trials. *Obesity*, 2026.

FDA. Drug safety communication: evaluation of suicidal ideation and behavior with GLP-1 receptor agonists. U.S. Food and Drug Administration, 2026.

ANDERER, S. FDA requests removal of suicidal ideation warning from GLP-1 Receptor agonists. *JAMA*, 2026.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Pharmacovigilance analysis of psychiatric Adverse events with GLP-1 receptor agonists. 2024.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of care in diabetes. *Diabetes care*, 2024.

WILDING, J. et al. Once-weekly tirzepatide in obesity. *New England Journal of medicine*, 2022.

FRIAS, J. et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2021.

KUSHNER, R. et al. Clinical management of obesity with incretin-based therapies. *Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2023.

DAVIES, M. J. et al. Advances in incretin-based therapy for type 2 diabetes. *Lancet*, 2022.