



## USO DE ANÁLOGOS DE GLP-1 E EFEITOS GASTROINTESTINAIS EM PACIENTES FORA DO PERFIL CLÁSSICO

*Use of GLP-1 Analogues and Gastrointestinal Effects in Patients Outside the Classical Profile*



<https://doi.org/10.5281/zenodo.18882011>

**Vanessa Giavarotti Taboza Flores**

*Doutoranda em Doenças Infecciosas e Parasitárias  
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Brasil  
e-mail: [vanessa.taboza@gmail.com](mailto:vanessa.taboza@gmail.com)  
Orcid: 0000-0002-1396-5843*

**Caroline Vian Carvalho**

*Graduanda em Medicina  
Universidade Anhanguera-UNIDERP, Campo Grande, Brasil  
e-mail: [marina.carol198@gmail.com](mailto:marina.carol198@gmail.com)  
Orcid: 0009-0009-8378-6152*

**Érica Prevital Nery**

*Graduanda em Medicina  
Universidade Anhanguera-UNIDERP, Campo Grande, Brasil  
e-mail: [mederica2024@gmail.com](mailto:mederica2024@gmail.com)  
Orcid: 0009-0000-7576-5938*

**Lara Ferreira Passianoto**

*Graduanda em Medicina  
Universidade Anhanguera-UNIDERP, Campo Grande, Brasil  
e-mail: [larapassianotomed@gmail.com](mailto:larapassianotomed@gmail.com)  
Orcid: 0009-0001-3718-1728*

**Fernando Barraca de Jesus Meche**

*Graduando em Medicina  
Universidade Anhanguera-UNIDERP, Campo Grande, Brasil  
e-mail: [jncfernando@hotmail.com](mailto:jncfernando@hotmail.com)  
Orcid: 0009-0007-4494-8484*

- **Tipo de Estudo:** Estudo de revisão bibliográfica
- **Recebido:** 22/02/2026
- **Aceito:** 01/03/2026
- **Publicado:** 05/03/2026



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), and a [LOCKSS](https://www.lockss.org/) system..



## RESUMO

Este estudo teve como objetivo analisar, por meio de revisão de literatura, os efeitos adversos gastrointestinais associados ao uso de agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1), com ênfase em semaglutida e tirzepatida, em pacientes fora do perfil clássico de indicação. Trata-se de uma revisão descritiva e analítica, realizada a partir de buscas nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS e Google Scholar, utilizando descritores relacionados a GLP-1, semaglutida, tirzepatida, eventos adversos gastrointestinais e uso off-label. Foram incluídos estudos originais, revisões sistemáticas e meta-análises publicados nos últimos anos, disponíveis na íntegra. Os resultados evidenciaram que os sintomas gastrointestinais representam os eventos adversos mais frequentes, destacando-se náuseas, vômitos, diarreia, constipação, dor abdominal e plenitude precoce, com ocorrência predominante nas primeiras semanas e durante o escalonamento de dose. Observou-se impacto significativo na tolerabilidade, na adesão e na interrupção do tratamento, especialmente em indivíduos sem acompanhamento profissional contínuo. Conclui-se que, embora semaglutida e tirzepatida apresentem elevada eficácia para perda ponderal, a ocorrência de efeitos gastrointestinais exige manejo clínico adequado, orientação segura e acompanhamento, sobretudo em populações fora das indicações clássicas.

**Palavras-chave:** Agonistas do receptor GLP-1; Semaglutida; Tirzepatida; Efeitos adversos; Perda de peso.

## ABSTRACT

*This study aimed to analyze, through a literature review, the gastrointestinal adverse effects associated with the use of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, with emphasis on semaglutide and tirzepatide, in patients outside the classical indication profile. This is a descriptive and analytical review conducted through searches in the PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS, and Google Scholar databases, using descriptors related to GLP-1, semaglutide, tirzepatide, gastrointestinal adverse events, and off-label use. Original studies, systematic reviews, and meta-analyses published in recent years and available in full text were included. The results showed that gastrointestinal symptoms represent the most frequent adverse events, particularly nausea, vomiting, diarrhea, constipation, abdominal pain, and early satiety, occurring predominantly during the first weeks of treatment and during dose escalation. A significant impact on tolerability, treatment adherence, and therapy discontinuation was observed, especially among individuals without continuous professional follow-up. It is concluded that although semaglutide and tirzepatide demonstrate high efficacy for weight loss, the occurrence of gastrointestinal effects requires appropriate clinical management, safe guidance, and monitoring, particularly in populations outside the classical indications.*

**Keywords:** GLP-1 receptor agonists; Semaglutide; Tirzepatide; Adverse effects; Weight loss.



## 1. INTRODUÇÃO

O uso de agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1), especialmente a semaglutida e a tirzepatida, tem se expandido de forma expressiva nos últimos anos, impulsionado pelos benefícios clínicos no controle glicêmico e pela eficácia na redução ponderal (Moiz *et al.*, 2025).

Embora esses medicamentos tenham sido desenvolvidos inicialmente para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2, observa-se um aumento significativo da utilização em pacientes fora do perfil clássico de indicação, incluindo indivíduos que buscam principalmente emagrecimento, melhora metabólica e fins estéticos, o que amplia a necessidade de investigação sobre sua segurança em diferentes contextos clínicos (Rico-Fontalvo *et al.*, 2024).

Entre os efeitos adversos mais frequentemente associados aos agonistas de GLP-1, destacam-se os sintomas gastrointestinais, como náuseas, vômitos, diarreia, constipação, dor abdominal e sensação de plenitude precoce. Apesar de geralmente descritos como leves a moderados, esses eventos podem interferir diretamente na adesão terapêutica, favorecer a interrupção do tratamento e impactar negativamente a qualidade de vida (Gorgojo-Martínez *et al.*, 2022).

Além disso, em indivíduos fora do perfil clássico de indicação, esses efeitos podem ser subestimados, manejados de forma inadequada ou ocorrer sem acompanhamento profissional contínuo, aumentando o risco de complicações como desidratação, desequilíbrios hidroeletrolíticos e redução da ingestão alimentar (Dias *et al.*, 2025).

Diante do crescimento do uso não tradicional de semaglutida e tirzepatida, torna-se necessário caracterizar a frequência, intensidade e relevância clínica dos efeitos gastrointestinais nessa população específica. A compreensão desses desfechos é fundamental para subsidiar condutas mais seguras, orientar adequadamente os pacientes, melhorar estratégias de tolerabilidade e reduzir a taxa de abandono do tratamento, contribuindo para o uso racional desses fármacos (Fahin *et al.*, 2025).

Assim, o objetivo principal deste estudo é avaliar a ocorrência e o impacto clínico dos efeitos adversos gastrointestinais associados ao uso de semaglutida e tirzepatida em pacientes fora do perfil clássico de indicação, com ênfase na tolerabilidade, adesão ao tratamento e necessidade de interrupção terapêutica.



## 2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão de literatura, de caráter descritivo e analítico, com o objetivo de reunir e sintetizar evidências científicas sobre os efeitos adversos gastrointestinais associados ao uso de agonistas do receptor de GLP-1, especialmente semaglutida e tirzepatida, em pacientes fora do perfil clássico de indicação. A pesquisa foi conduzida por meio de busca sistematizada em bases de dados científicas, com seleção e análise crítica de artigos publicados nos últimos anos, visando garantir a atualidade e relevância das informações apresentadas.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS e Google Scholar. Para a estratégia de busca, foram utilizados descritores em português e inglês, combinados por operadores booleanos (AND e OR), incluindo: “GLP-1”, “agonistas do receptor GLP-1”, “semaglutida”, “tirzepatida”, “efeitos adversos”, “eventos adversos”, “efeitos gastrointestinais”, “náusea”, “vômitos”, “diarreia”, “constipação”, “*off-label use*”, “*weight loss*” e “*adherence*”. As buscas foram adaptadas conforme as especificidades de cada base, garantindo maior abrangência de estudos relevantes.

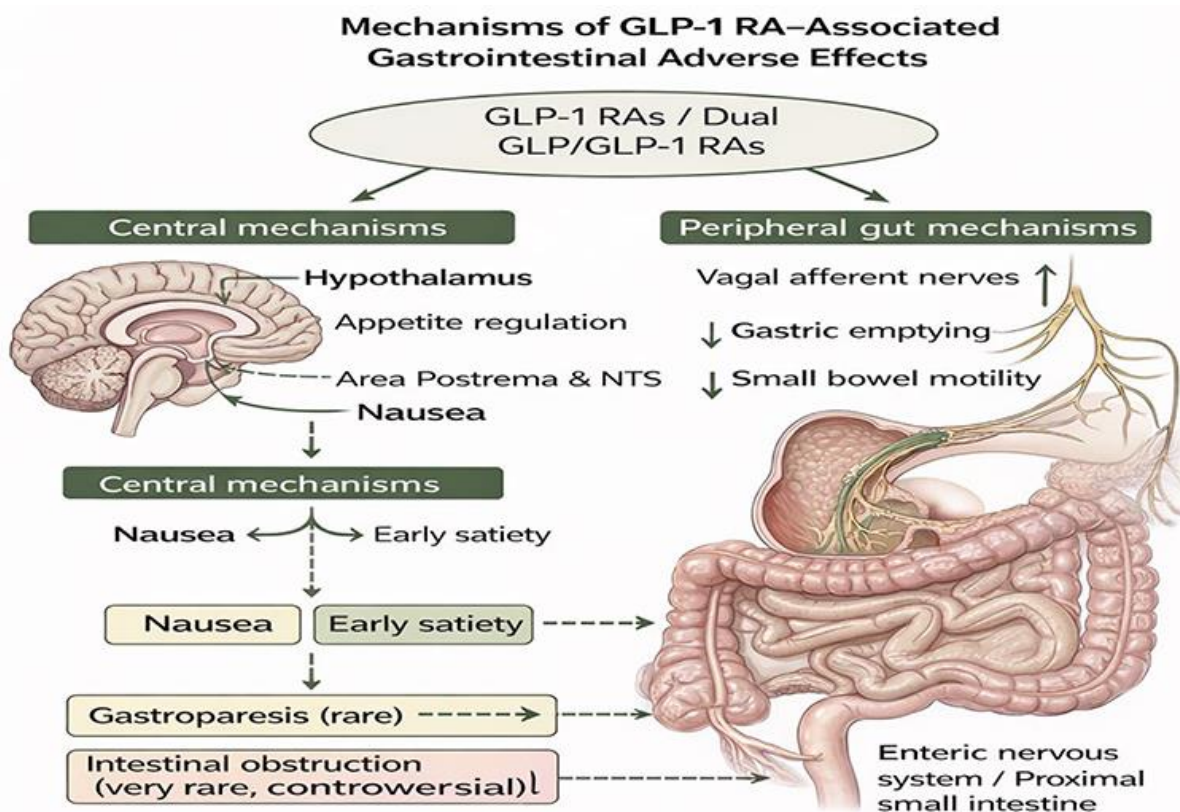
Foram incluídos artigos originais, ensaios clínicos, estudos observacionais, revisões sistemáticas e meta-análises que abordassem o uso de semaglutida e/ou tirzepatida e descrevessem efeitos adversos gastrointestinais, especialmente em contextos de uso fora da indicação clássica, como emagrecimento em indivíduos sem diabetes mellitus tipo 2. Foram considerados estudos publicados entre 2021 e 2026 disponíveis na íntegra, nos idiomas português, inglês ou espanhol. Foram excluídos trabalhos duplicados, relatos de caso isolados, cartas ao editor, resumos de congressos sem texto completo, estudos sem dados relacionados a eventos gastrointestinais e publicações que não apresentassem metodologia clara.

A seleção dos estudos ocorreu em três etapas: leitura dos títulos, leitura dos resumos e, por fim, leitura integral dos textos selecionados. Após essa triagem, os artigos incluídos foram organizados em tabela para extração padronizada das informações. As variáveis analisadas incluíram: tipo de estudo, população investigada, fármaco utilizado (semaglutida ou tirzepatida), dose e tempo de uso, contexto de indicação (diabetes ou uso para perda de peso), principais efeitos adversos gastrointestinais relatados, frequência dos sintomas, intensidade, impacto na adesão e taxas de descontinuação do tratamento.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A literatura analisada demonstra, de forma consistente, que os agonistas do receptor de GLP-1, especialmente a semaglutida e a tirzepatida, estão fortemente associados a eventos adversos gastrointestinais, os quais representam a principal limitação clínica para tolerabilidade e adesão ao tratamento (Isamaiel *et al.*, 2025). A Figura 1 apresenta um esquema conceitual elaborado a partir de evidências previamente publicadas, não representando um único modelo experimental. Seu objetivo é ilustrar, de forma didática, os principais mecanismos centrais e periféricos envolvidos nos efeitos gastrointestinais relacionados ao uso de agonistas do receptor de GLP-1.

**Figura 1.** Mecanismos envolvidos nos efeitos gastrointestinais associados aos agonistas do receptor de GLP-1. O esquema apresenta uma síntese conceitual das vias fisiológicas centrais e periféricas que participam desses efeitos. Entre os mecanismos centrais destacam-se circuitos localizados no hipotálamo e no tronco encefálico, responsáveis pela modulação do apetite e pela ocorrência de náuseas. Já os mecanismos periféricos incluem a ativação de aferências vagais, o atraso no esvaziamento gástrico e a diminuição da motilidade intestinal. A interação desses processos pode resultar em manifestações clínicas frequentemente relatadas, como náusea, redução do apetite, saciedade precoce e constipação, além de eventos menos comuns, como gastroparesia e obstrução intestinal.



Fonte: Yilmaz; Bastemir (2026).



Os estudos revisados indicam que náuseas, vômitos, diarreia, constipação, dor abdominal e plenitude precoce figuram entre os sintomas mais frequentes, ocorrendo principalmente nas primeiras semanas de uso e durante o período de escalonamento de dose. Esses efeitos são descritos como dose-dependentes e variáveis conforme características individuais, incluindo sensibilidade gastrointestinal prévia, hábitos alimentares e presença de comorbidades metabólicas (Gorgojo-Martínez *et al.*, 2022; Gaw *et al.*, 2024).

Os dados apontam que a náusea é o sintoma mais prevalente entre usuários de semaglutida e tirzepatida, frequentemente relatada como o principal fator de desconforto e motivo de redução ou suspensão do tratamento. Além disso, a tirzepatida, por atuar simultaneamente em receptores de GLP-1 e GIP, tem sido associada a taxas elevadas de eventos gastrointestinais em ensaios clínicos, especialmente em doses mais altas. Entretanto, a literatura também sugere que, apesar da maior frequência de sintomas, a tirzepatida apresenta elevada eficácia na perda ponderal, o que pode influenciar a permanência do paciente no tratamento, mesmo diante de desconfortos gastrointestinais (Karrar *et al.*, 2023; Mishra *et al.*, 2023).

Um aspecto relevante identificado é que, em pacientes fora do perfil clássico de indicação, como indivíduos sem diabetes mellitus tipo 2 utilizando os fármacos para emagrecimento, os efeitos gastrointestinais podem ser subestimados ou interpretados como parte “esperada” do processo de perda de peso. Essa percepção pode favorecer condutas inadequadas, como manutenção de doses elevadas mesmo diante de sintomas intensos, escalonamento acelerado e automedicação. Além disso, em contextos não supervisionados, observa-se maior risco de desidratação, queda de ingestão proteica, consumo insuficiente de micronutrientes e comprometimento do estado nutricional, principalmente quando há vômitos recorrentes ou diarreia persistente (Witaszek *et al.*, 2025).

A literatura também destaca que a adesão ao tratamento está diretamente relacionada à intensidade dos sintomas e à qualidade do acompanhamento clínico. Estudos apontam que estratégias como escalonamento gradual de dose, orientação alimentar (refeições menores, redução de gorduras e alimentos ultraprocessados), hidratação adequada e manejo sintomático precoce reduzem a taxa de abandono terapêutico. Ainda assim, uma proporção significativa de pacientes interrompe o uso por intolerância gastrointestinal, especialmente quando não há suporte profissional contínuo. Esse dado é particularmente importante no cenário atual, em que a popularização desses medicamentos tem ampliado o uso sem acompanhamento médico regular (Mozaffarian *et al.*, 2025).



Outro ponto discutido nos estudos é que a ocorrência de efeitos adversos gastrointestinais não deve ser interpretada apenas como evento secundário, mas como fator determinante para segurança. Embora a maioria dos casos seja autolimitada, há relatos na literatura de complicações associadas, como desidratação importante, distúrbios eletrolíticos, exacerbação de refluxo gastroesofágico e redução expressiva da ingestão calórica, podendo evoluir para fraqueza, tontura e piora da qualidade de vida. Dessa forma, a avaliação da tolerabilidade gastrointestinal deve ser considerada componente essencial do acompanhamento clínico, principalmente em indivíduos que utilizam esses fármacos fora das indicações originais (Ghush; Hurtado, 2024).

De maneira geral, os achados reforçam que a expansão do uso de semaglutida e tirzepatida exige maior atenção à farmacovigilância, especialmente em populações não clássicas. Apesar da eficácia comprovada na perda ponderal, os efeitos gastrointestinais representam a principal barreira para continuidade do tratamento e podem gerar consequências clínicas relevantes quando negligenciados. A literatura aponta que o uso seguro desses medicamentos depende de prescrição responsável, orientação adequada, acompanhamento contínuo e individualização do escalonamento de dose, a fim de reduzir eventos adversos (Safwan *et al.*, 2025)

Por fim, destaca-se que, embora existam evidências robustas sobre eventos gastrointestinais em ensaios clínicos controlados, ainda há lacunas importantes sobre o uso em cenários reais, principalmente em indivíduos fora do perfil clássico de indicação. Nesse sentido, torna-se necessária a realização de estudos com delineamento observacional e dados de mundo real, para melhor compreender a frequência, gravidade e impacto desses efeitos na prática clínica.

#### **4. CONCLUSÕES**

Este estudo teve como objetivo analisar, por meio de revisão de literatura, os efeitos adversos gastrointestinais associados ao uso de agonistas do receptor de GLP-1, especialmente semaglutida e tirzepatida, em pacientes fora do perfil clássico de indicação. A partir dos achados revisados, observa-se que os sintomas gastrointestinais constituem os eventos adversos mais frequentes e clinicamente relevantes, destacando-se náuseas, vômitos, diarreia, constipação, dor abdominal e plenitude precoce, com impacto direto na tolerabilidade, na adesão terapêutica e na continuidade do tratamento.

Os resultados indicam que, embora a maioria dos eventos seja descrita como leve a moderada, sua ocorrência pode comprometer significativamente a qualidade de vida e favorecer a interrupção do



uso, especialmente quando não há acompanhamento profissional adequado. Além disso, em indivíduos que utilizam esses medicamentos para fins de emagrecimento fora das indicações originais, os efeitos adversos podem ser subestimados ou manejados de forma inadequada, aumentando o risco de complicações como desidratação, redução importante da ingestão alimentar e desequilíbrios metabólicos.

Como contribuição para a sociedade e para a academia, este estudo reforça a necessidade de uso racional dos agonistas de GLP-1 e destaca a importância de protocolos de acompanhamento voltados à prevenção e ao manejo precoce dos efeitos gastrointestinais, especialmente em populações não clássicas. A síntese apresentada pode auxiliar profissionais de saúde na tomada de decisão clínica, no aconselhamento de pacientes e na elaboração de estratégias que favoreçam maior segurança e adesão ao tratamento.

Diante disso, recomenda-se que futuras pesquisas priorizem estudos observacionais com dados de mundo real, com amostras representativas de indivíduos sem diabetes mellitus tipo 2, avaliando não apenas a frequência dos sintomas gastrointestinais, mas também sua gravidade, fatores de risco, impacto nutricional e estratégias mais eficazes para melhorar a tolerabilidade e reduzir a descontinuação do tratamento.



## REFERENCIAS

DIAS, D. D. *et al.* Nutritional approaches to enhance GLP-1 analogue therapy in obesity: a narrative review. **Obesities**, v. 5, n. 4, p. 88, 2025. DOI: 10.3390/obesities5040088.

FAHIM, S. A. *et al.* Comparative safety and side effects of semaglutide and tirzepatide: implications for clinical decision-making in obesity management. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 193, p. 118731, 2025. DOI: 10.1016/j.biopha.2025.118731.

GAW, C. E. *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor agonist cases reported to United States poison centers, 2017-2022. **Journal of Medical Toxicology**, v. 20, n. 2, p. 193-204, 2024. DOI: 10.1007/s13181-024-00999-x.

GHUSN, W.; HURTADO, M. D. Glucagon-like receptor-1 agonists for obesity: weight loss outcomes, tolerability, side effects, and risks. **Obesity Pillars**, v. 12, p. 100127, 2024. DOI: 10.1016/j.obpill.2024.100127.

GORGOJO-MARTÍNEZ, J. J. *et al.* Clinical recommendations to manage gastrointestinal adverse events in patients treated with GLP-1 receptor agonists: a multidisciplinary expert consensus. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 1, p. 145, 2022. DOI: 10.3390/jcm12010145.

ISMAIEL, A. *et al.* Gastrointestinal adverse events associated with GLP-1 RA in non-diabetic patients with overweight or obesity: a systematic review and network meta-analysis. **International Journal of Obesity**, v. 49, n. 10, p. 1946-1957, 2025. DOI: 10.1038/s41366-025-01859-6.

KARRAR, H. R. *et al.* Tirzepatide-induced gastrointestinal manifestations: a systematic review and meta-analysis. **Cureus**, v. 15, n. 9, e46091, 2023. DOI: 10.7759/cureus.46091.

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

MOIZ, A. *et al.* The expanding role of GLP-1 receptor agonists: a narrative review of current evidence and future directions. **EClinicalMedicine**, v. 86, p. 103363, 2025. DOI: 10.1016/j.eclinm.2025.103363.

MOZAFFARIAN, D. *et al.* Nutritional priorities to support GLP-1 therapy for obesity: a joint advisory from the American College of Lifestyle Medicine, the American Society for Nutrition, the Obesity Medicine Association, and the Obesity Society. **American Journal of Lifestyle Medicine**, 2025. DOI: 10.1177/15598276251344827.

RICO-FONTALVO, J. *et al.* Kidney effects of glucagon-like peptide 1 (GLP1): from molecular foundations to a pharmacophysiological perspective. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 46, n. 4, 2024. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2024-0101en.



SAFWAN, M. *et al.* Gastrointestinal safety of semaglutide and tirzepatide vs. placebo in obese individuals without diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Annals of Saudi Medicine**, v. 45, n. 2, p. 129-143, 2025. DOI: 10.5144/0256-4947.2025.129.

WITASZEK, T. *et al.* Gastrointestinal symptoms in obesity therapy: mechanisms, epidemiology, and management strategies. **Biomedicines**, v. 13, n. 10, p. 2362, 2025. DOI: 10.3390/biomedicines13102362.

YILMAZ, N.; BASTEMIR, M. Gastrointestinal Adverse Effects of GLP-1 and Dual GLP-1/GIP Receptor Agonists: A Comprehensive Update in Diabetic and Obese Populations. **Diabetes Metab Syndr Obes.** 2026;19:1-13 <https://doi.org/10.2147/DMSO.S584175>