

Semaglutida e Tirzepatida: efeitos dos agonistas GLP-1/GIP na microbiota intestinal e potencial associação com SIBO.

Semaglutide and Tirzepatide: effects of GLP-1/GIP agonists on the intestinal microbiota and potential association with SIBO.

Lara Ferreira dos Reis¹

Érika Yuki Yvamoto²

Laura Barroco Fontes de Jesus¹

Hannah Pereira Saraiva¹

Évelin Santos Oliveira¹

Resumo

A obesidade e o diabetes mellitus tipo 2 representam importantes desafios de saúde pública mundial, impulsionando o desenvolvimento de terapias baseadas em incretinas, como os agonistas do receptor de GLP-1 e os coagonistas GLP-1/GIP, entre eles a semaglutida e a tirzepatida. Essas medicações demonstram eficácia significativa no controle glicêmico, na redução ponderal e na melhora metabólica, principalmente por promoverem aumento da secreção de insulina dependente da glicose, redução do glucagon, retardo do esvaziamento gástrico e aumento da saciedade. Entretanto, os efeitos dessas terapias sobre a motilidade gastrointestinal têm despertado crescente

¹ AFYA Faculdades de Ciências Médicas de Itabuna – Itabuna – Bahia – Brasil.

² Hospital de Base Luís Eduardo Magalhães (HBLEM) / AFYA Faculdades de ciências médicas de Itabuna – Itabuna – Bahia – Brasil.

interesse científico devido à possibilidade de repercussões sobre a microbiota intestinal e o desenvolvimento do supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SIBO). O presente estudo teve como objetivo analisar a possível relação entre o uso de semaglutida e tirzepatida e o desenvolvimento de SIBO, considerando seus efeitos sobre a motilidade gastrointestinal e a microbiota intestinal. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, de abordagem qualitativa e caráter descritivo, realizada conforme as recomendações do PRISMA. A busca bibliográfica foi conduzida em bases nacionais e internacionais, incluindo PubMed/MEDLINE, NCBI, SciELO, BVS e Google Scholar, abrangendo publicações entre 2017 e 2026. Foram incluídos estudos relacionados à fisiologia das incretinas, aos mecanismos de ação da semaglutida e tirzepatida, aos efeitos gastrointestinais dessas terapias, às alterações da microbiota intestinal e aos fatores associados ao desenvolvimento de SIBO. A análise dos estudos demonstrou que os agonistas GLP-1/GIP exercem efeitos importantes sobre o trato gastrointestinal, especialmente pela desaceleração do trânsito intestinal e modulação do esvaziamento gástrico. Essas alterações podem favorecer estase luminal, fermentação bacteriana excessiva e desequilíbrio da microbiota intestinal, criando condições fisiopatológicas potencialmente associadas ao desenvolvimento de SIBO em indivíduos suscetíveis. Apesar da plausibilidade biológica dessa associação, as evidências atuais permanecem predominantemente indiretas e observacionais, não sendo possível estabelecer relação causal definitiva entre o uso dessas terapias e o desenvolvimento de SIBO. Conclui-se que semaglutida e tirzepatida representam terapias eficazes e promissoras no manejo da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2, porém ainda existem lacunas importantes relacionadas aos seus efeitos gastrointestinais e ao possível impacto sobre a microbiota intestinal. Dessa forma, tornam-se necessários estudos prospectivos e clínicos mais robustos para melhor compreensão dessa possível associação e para o desenvolvimento de estratégias de monitoramento mais seguras durante o uso dessas medicações.

Palavras-Chave: Semaglutida. Tirzepatida. Microbiota intestinal. Motilidade gastrointestinal. Supercrescimento bacteriano do intestino delgado.

Abstract

Obesity and type 2 diabetes mellitus represent significant global public health challenges, driving the development of incretin-based therapies, such as GLP-1 receptor agonists and GLP-1/GIP coagonists, including semaglutide and tirzepatide. These medications demonstrate significant efficacy in glycemic control, weight reduction, and metabolic improvement, mainly by promoting increased glucose-dependent insulin flexibility, reduced glucagon, delayed gastric emptying, and increased satiety. However, these therapeutic effects on gastrointestinal motility have aroused increasing interest due to the possibility of repercussions on the gut microbiota and the development of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO). This study aimed to analyze the possible relationship between the use of semaglutide and tirzepatide and the development of SIBO, considering their effects on gastrointestinal motility and the gut microbiota. This is a systematic literature review, with a qualitative and descriptive approach, conducted according to PRISMA recommendations. The bibliographic search was conducted in national and international databases, including PubMed/MEDLINE, NCBI, SciELO, BVS, and Google Scholar, encompassing publications between 2017 and 2026. Studies related to incretin physiology, the mechanisms of action of semaglutide and tirzepatide, the gastrointestinal effects of these therapies, alterations in the gut microbiota, and factors associated with the development of SIBO were included. The analysis of the studies demonstrated that GLP-1/GIP agonists exert important effects on the gastrointestinal tract, especially by slowing intestinal transit and modulating gastric emptying. These

alterations can favor luminal stasis, excessive bacterial fermentation, and intestinal microbiota imbalance, creating pathophysiological conditions potentially associated with the development of SIBO in susceptible individuals. Despite the biological plausibility of this association, current evidence remains predominantly indirect and observational, making it impossible to establish a definitive causal relationship between the use of these therapies and the development of SIBO. It is concluded that semaglutide and tirzepatide represent effective and promising therapies in the management of obesity and type 2 diabetes mellitus; however, important gaps remain regarding their gastrointestinal effects and possible impact on the intestinal microbiota. Therefore, more robust prospective and clinical studies are needed for a better understanding of this possible association and for the development of safer monitoring strategies during the use of these medications.

Keywords: Semaglutide. Tirzepatide. Gut microbiota. Gastrointestinal motility. Small intestinal bacterial overgrowth.

1. INTRODUÇÃO

A obesidade e o Diabetes Mellitus do tipo 2 configuram-se como alguns dos maiores desafios de saúde pública do século XXI, contribuindo substancialmente para o aumento da morbidade cardiovascular, da mortalidade prematura e dos custos globais em saúde (NANDEESHA *et al.*, 2025). O DM2 é uma doença crônica, com incidência e crescimento alarmantes, que, no ano de 2019, foi responsável por cerca de 1,5 milhões de mortes no Brasil (CHAVDA *et al.*, 2022). Devido a isso, nos últimos anos vem se intensificando a busca por terapias capazes de atuar no eixo metabólico-endócrino de forma integrada, impulsionando o surgimento dos agonistas de incretinas (MELO; FELISMINO; FERREIRA, 2025; SILVA *et al.*, 2025). Os agonistas do receptor de GLP-1 e os coagonistas GLP-1/GIP, como liraglutida, semaglutida e tirzepatida, têm sido

amplamente utilizados no tratamento dessas principais doenças crônicas da atualidade.

O GLP-1 e o GIP são dois hormônios intestinais liberados após a ingestão alimentar; eles estimulam a secreção de insulina, modulam o glucagon e atuam diretamente no metabolismo energético (PATEL; LAUNICO, 2025; STATPEARLS, 2024). O GLP-1 promove a secreção de insulina dependente de glicose, reduz a liberação de glucagon, retardando o esvaziamento gástrico e induzindo a saciedade; além disso, atua na motilidade gastrointestinal e regula o apetite (SHANKAR *et al.*, 2024). O GIP estimula a secreção de insulina, a síntese de glicogênio e reduz a secreção de ácidos gástricos (PATEL; LAUNICO, 2025).

Esses efeitos contribuem diretamente para o controle glicêmico e a perda ponderal, porém, a desaceleração do trânsito gastrointestinal levanta a possibilidade de repercussões na microbiota intestinal, podendo favorecer o supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SIBO) (SORATHIA; CHIPPA; RIVAS, 2023). O SIBO é definida pela concentração bacteriana $\geq 10^5$ UFC/mL no intestino delgado proximal, sendo favorecida pela redução da secreção ácida e pelo distúrbio da motilidade intestinal (SORATHIA; CHIPPA; RIVAS, 2023; SILVA *et al.*, 2024).

Devido ao aumento significativo do uso dessas medicações e a uma possível relação com o SIBO, é fundamental aprofundar o conhecimento de seus efeitos gastrointestinais para além de seus benefícios. Assim, este estudo justifica-se pela necessidade de ampliar a compreensão dos efeitos dessas terapias, além de discutir os possíveis mecanismos que contribuem para o desenvolvimento do SIBO, contribuindo para uma melhor compreensão dos benefícios e limitações do uso dessas medicações no cenário clínico atual (SILVA *et al.*, 2025).

2.OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral: Analisar a possível relação entre o uso de semaglutida e tirzepatida e o desenvolvimento do supercrescimento bacteriano do intestino delgado, considerando seus efeitos gastrointestinais.

2.2 Objetivos específicos:

- Discutir os efeitos das terapias baseadas no eixo GLP-1/GIP sobre o trato gastrointestinal, especialmente no esvaziamento gástrico e na motilidade intestinal.
- Analisar a possível relação entre alterações da motilidade gastrointestinal, modificações da microbiota intestinal e desenvolvimento de supercrescimento bacteriano do intestino delgado.
- Identificar se existe associação entre o uso de semaglutida e tirzepatida e o risco de desenvolvimento de SIBO.

3.JUSTIFICATIVA

A obesidade e o diabetes mellitus tipo 2 configuram importantes desafios de saúde pública, em razão de sua elevada prevalência, de sua associação com complicações cardiovasculares, metabólicas e gastrointestinais, bem como de seu impacto direto na qualidade de vida dos pacientes. Nesse contexto, os tratamentos baseados em incretinas, especialmente a semaglutida e a tirzepatida, têm assumido papel de destaque por demonstrarem eficácia no controle glicêmico, na redução ponderal e na melhora de parâmetros metabólicos, ampliando as possibilidades terapêuticas para pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2 (CHAVDA *et al.*, 2022; SILVA *et al.*, 2025).

Tendo em vista a relevância clínica desses medicamentos, seus efeitos sobre o trato gastrointestinal têm despertado crescente interesse científico. A atuação dessas

terapias no retardo do esvaziamento gástrico e na modulação da motilidade intestinal constitui um dos mecanismos associados ao aumento da saciedade e à perda de peso, podendo também repercutir sobre o trânsito intestinal e o equilíbrio da microbiota. Alterações na motilidade gastrointestinal são reconhecidas como fatores capazes de favorecer estase luminal e modificar mecanismos fisiológicos de controle da proliferação bacteriana no intestino delgado, condição relacionada ao desenvolvimento do supercrescimento bacteriano do intestino delgado, conhecido como SIBO (SORATHIA; CHIPPA; RIVAS, 2023; SHANKAR *et al.*, 2024).

Nesse cenário, torna-se relevante discutir a possível relação entre o uso de semaglutida e tirzepatida e o desenvolvimento de SIBO, especialmente porque manifestações como distensão abdominal, dor, flatulência, náuseas, diarreia, constipação e desconforto gastrointestinal persistente podem ocorrer tanto como efeitos adversos esperados dessas terapias quanto como sinais de alterações mais específicas da microbiota intestinal. Essa sobreposição clínica pode dificultar a identificação adequada do quadro e reforça a necessidade de uma avaliação mais criteriosa dos pacientes em uso dessas medicações.

Apesar da plausibilidade fisiopatológica entre a redução da motilidade gastrointestinal, as alterações da microbiota e o desenvolvimento de SIBO, ainda são escassos os estudos que investigam diretamente essa possível associação em pacientes em uso de semaglutida ou tirzepatida. Assim, o presente estudo justifica-se pela necessidade de sistematizar as evidências disponíveis sobre os efeitos gastrointestinais das terapias baseadas em incretinas, com ênfase na motilidade intestinal, na microbiota e nas lacunas científicas relacionadas ao risco de SIBO, contribuindo para uma compreensão mais ampla e segura do uso dessas medicações na prática clínica.

4.METODOLOGIA

Este trabalho foi desenvolvido como uma revisão sistemática da literatura, de abordagem qualitativa e caráter descritivo, estruturada conforme as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). A escolha desse método ocorreu pela necessidade de reunir, selecionar e analisar, de maneira organizada e criteriosa, as evidências científicas disponíveis sobre os efeitos das terapias baseadas em incretinas, especialmente a semaglutida e a tirzepatida, e sua possível relação com alterações da motilidade gastrointestinal, microbiota intestinal e desenvolvimento do supercrescimento bacteriano do intestino delgado, conhecido como SIBO. Considerando a heterogeneidade dos estudos disponíveis e a escassez de pesquisas clínicas que avaliem diretamente a ocorrência de SIBO em pacientes em uso dessas terapias, optou-se por uma síntese narrativa das evidências, contemplando publicações com contribuição direta e indireta para a questão norteadora

A questão norteadora desta revisão foi: Existe associação entre o uso de semaglutida e tirzepatida e o risco de desenvolvimento de SIBO, considerando seus efeitos sobre a motilidade gastrointestinal e a microbiota intestinal?

A busca bibliográfica foi realizada em bases científicas nacionais e internacionais, incluindo PubMed/MEDLINE, National Center for Biotechnology Information (NCBI), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Google Scholar e periódicos científicos indexados. Para a identificação dos estudos, utilizaram-se descritores controlados e palavras-chave em português e inglês relacionados ao tema, como: “semaglutida”, “semaglutide”, “tirzepatida”, “tirzepatide”, “agonistas do receptor de GLP-1”, “GLP-1 receptor agonists”, “GIP”, “microbiota intestinal”, “gut microbiota”, “motilidade gastrointestinal”, “gastrointestinal motility”, “supercrescimento

bacteriano do intestino delgado”, “small intestinal bacterial overgrowth” e “SIBO”.

Os descritores foram combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, com o objetivo de ampliar e refinar os resultados encontrados. As estratégias de busca utilizadas foram: “semaglutide AND gastrointestinal motility”; “tirzepatide AND gut microbiota”; “GLP-1 receptor agonists AND gastrointestinal adverse effects”; “gastrointestinal motility AND small intestinal bacterial overgrowth”; e “(semaglutide OR tirzepatide) AND small intestinal bacterial overgrowth”. As combinações foram adaptadas conforme as particularidades de cada base de dados, mantendo-se os mesmos termos centrais relacionados aos fármacos, à motilidade gastrointestinal, à microbiota intestinal e SIBO.

Foram incluídos artigos científicos publicados entre os anos de 2017 e 2026, nos idiomas português, inglês e espanhol, disponíveis na íntegra, que abordassem a fisiologia das incretinas, os mecanismos de ação da semaglutida e da tirzepatida, seus efeitos gastrointestinais, alterações da microbiota intestinal, motilidade gastrointestinal e fatores relacionados ao desenvolvimento de SIBO. Também foram considerados estudos clínicos, estudos observacionais, estudos de farmacovigilância, diretrizes clínicas, posicionamentos científicos, revisões sistemáticas, revisões narrativas, revisões de literatura e capítulos de bases científicas reconhecidas, como o StatPearls/NCBI Bookshelf, quando relacionados à fisiologia das incretinas, aos efeitos gastrointestinais dessas terapias ou à caracterização clínica do SIBO.

Os critérios de inclusão compreenderam: estudos envolvendo o uso de semaglutida, tirzepatida ou outros agonistas do eixo GLP-1/GIP; estudos que abordassem efeitos gastrointestinais dessas terapias, especialmente motilidade intestinal, esvaziamento gástrico e microbiota; publicações que investigassem, de maneira direta ou indireta, fatores associados ao desenvolvimento de SIBO; e estudos com contribuição relevante para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos relacionados ao tema.

Foram excluídos estudos duplicados, artigos sem acesso ao texto completo, relatos de caso isolados, materiais sem respaldo científico, publicações fora do recorte temporal estabelecido e trabalhos que abordavam obesidade, diabetes mellitus tipo 2 ou microbiota intestinal de maneira isolada, sem relação com terapias baseadas em incretinas, motilidade gastrointestinal ou SIBO.

A extração dos dados considerou informações como autoria, ano de publicação, tipo de estudo, objetivo, população ou amostra analisada, fármaco ou intervenção estudada, principais efeitos gastrointestinais descritos, relação com motilidade intestinal, alterações da microbiota e possíveis associações com o desenvolvimento de SIBO. Essas informações foram organizadas de maneira temática, permitindo a comparação entre os achados encontrados na literatura.

A análise dos estudos foi realizada de forma qualitativa e descritiva, por meio de síntese narrativa das evidências selecionadas. Considerou-se a heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos, bem como as diferenças entre os tipos de publicação, populações avaliadas, intervenções analisadas e desfechos observados. Também foi realizada avaliação crítica da qualidade das evidências, com atenção às limitações metodológicas, aos possíveis vieses, à consistência dos achados, à existência de associação direta ou indireta entre as terapias incretínicas e o desenvolvimento da SIBO, e às lacunas científicas ainda presentes sobre o tema.

Dessa forma, a discussão foi construída com base nas evidências selecionadas, considerando que a relação entre o uso de semaglutida e tirzepatida e o desenvolvimento de SIBO ainda não está completamente esclarecida, embora exista plausibilidade fisiopatológica relacionada aos efeitos dessas terapias sobre o trato gastrointestinal, a motilidade intestinal e a microbiota.

5.RESULTADOS E DISCUSSÃO

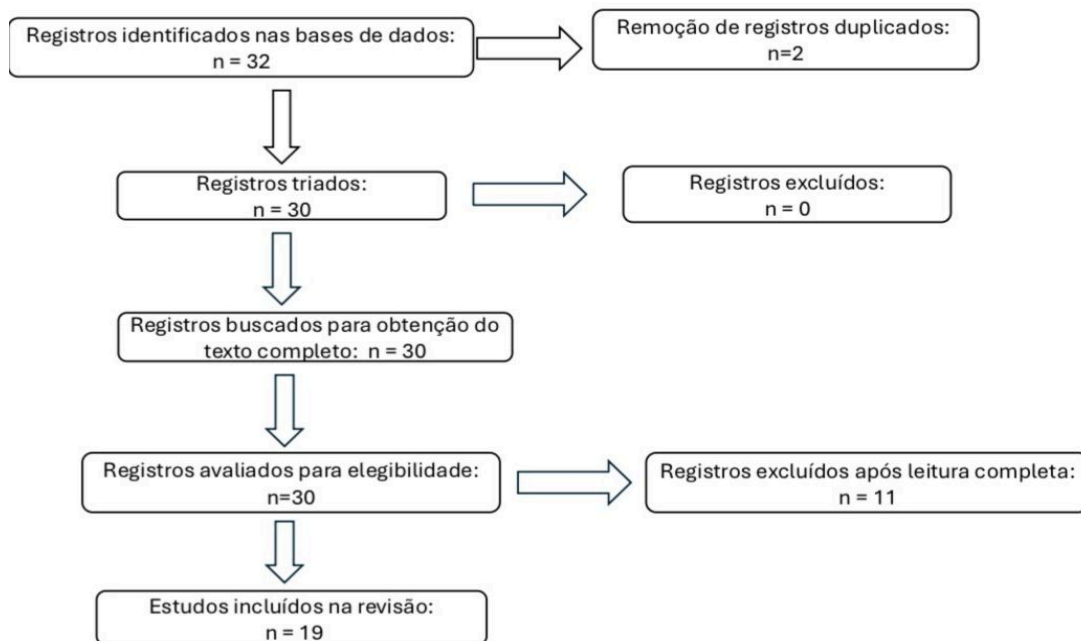
A seleção dos estudos ocorreu em etapas. Inicialmente, a busca e a organização das referências resultaram em 32 registros relacionados ao tema proposto, identificados por meio das bases científicas, periódicos indexados e fontes eletrônicas consultadas. Após a verificação dos materiais, foram excluídos 2 registros duplicados, referentes a publicações repetidas ou apresentadas em mais de uma forma na lista de referências inicialmente levantadas. Assim, permaneceram 30 estudos únicos, os quais foram avaliados quanto ao título, resumo, pertinência temática e relação com os objetivos da pesquisa.

Após essa etapa, os estudos potencialmente elegíveis foram analisados por meio da leitura completa. Foram excluídos 11 estudos por não atenderem plenamente aos critérios de elegibilidade estabelecidos para esta revisão. De modo geral, foram removidas publicações que abordavam obesidade, diabetes mellitus tipo 2 ou microbiota intestinal de forma isolada, sem estabelecer relação com terapias baseadas em incretinas, motilidade gastrointestinal, alterações do trânsito digestivo ou SIBO. Também foram excluídos estudos cujo foco principal estava distante da questão norteadora, bem como aqueles que não apresentavam contribuição direta ou indireta para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na possível associação entre terapias incretínicas, alterações gastrointestinais e supercrescimento bacteriano do intestino delgado. Dessa forma, 19 estudos compuseram a amostra final desta revisão sistemática (Figura 1).

Os estudos incluídos abordaram diferentes aspectos das terapias baseadas em incretinas, especialmente semaglutida e tirzepatida, contemplando seus mecanismos de ação, efeitos gastrointestinais, modulação da motilidade intestinal, alterações da microbiota e possível relação com o desenvolvimento de SIBO. A análise foi organizada

em quatro eixos principais: mecanismos de ação da semaglutida e da tirzepatida; efeitos das terapias GLP-1/GIP no trato gastrointestinal; impacto dessas terapias na microbiota intestinal; e fisiopatologia do supercrescimento bacteriano do intestino delgado.

Figura 1: Fluxograma do processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos selecionados para a revisão sistemática.



5.1 MECANISMOS DE AÇÃO DA SEMAGLUTIDA E TIRZEPATIDA

A semaglutida é um análogo sintético do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1), desenvolvido para reproduzir os efeitos fisiológicos desse hormônio incretínico com maior estabilidade e duração prolongada de ação. Ao se ligar aos receptores de GLP-1, promove aumento da secreção de insulina de maneira dependente da glicose e redução da liberação de glucagon, contribuindo para melhora do controle glicêmico com

baixo risco de hipoglicemia. Além disso, exerce efeitos importantes sobre o trato gastrointestinal, especialmente por retardar o esvaziamento gástrico, reduzir a velocidade de absorção dos nutrientes e aumentar a saciedade, favorecendo menor ingestão alimentar (PAPAKONSTANTINOU; TSIIOUFIS; KATSI, 2024; SHANKAR *et al.*, 2024).

Do ponto de vista farmacocinético, modificações estruturais aumentam sua ligação à albumina plasmática, prolongando a meia-vida e permitindo administração semanal. Dessa forma, esse fármaco apresenta atuação integrada nos sistemas metabólico, gastrointestinal e neuroendócrino, justificando sua ampla utilização no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e da obesidade.

A tirzepatida, por sua vez, caracteriza-se como um agonista duplo dos receptores de GIP e GLP-1, sendo considerada uma terapia inovadora no manejo metabólico dessas condições. Sua dupla ação potencializa os efeitos incretínicos, promovendo maior estímulo à secreção de insulina dependente da glicose e supressão mais efetiva do glucagon, favorecendo melhora significativa do controle glicêmico. Além disso, sua ação central contribui para aumento da saciedade e redução da ingestão alimentar, enquanto os efeitos periféricos incluem melhora da sensibilidade à insulina e maior utilização de ácidos graxos pelo tecido adiposo, resultando em perda ponderal expressiva. Estudos comparativos sugerem que esse efeito pode estar relacionado à atuação simultânea sobre os receptores de GIP e GLP-1, potencializando os efeitos incretínicos, a modulação do apetite e o metabolismo energético (NAUCK; D'ALESSIO, 2022; FARZAM; ABDULLA, 2026).

Dessa forma, semaglutida e tirzepatida atuam de maneira integrada sobre o metabolismo glicêmico, o controle do apetite e a redução ponderal, sendo seus efeitos gastrointestinais discutidos de forma mais específica no tópico seguinte.

5.2 EFEITOS DAS TERAPIAS GLP-1/GIP NO TRATO GASTROINTESTINAL

As terapias baseadas no eixo GLP-1/GIP, além de seus efeitos metabólicos sistêmicos, exercem influência relevante sobre a fisiologia gastrointestinal. Sob essa perspectiva, surge a hipótese de que tais alterações possam interferir na motilidade gastrointestinal e na composição da microbiota intestinal, especialmente no intestino delgado, cuja homeostase depende da adequada atividade do complexo motor migratório. Alterações nessa dinâmica podem contribuir para estase luminal e favorecer, em indivíduos suscetíveis, um ambiente propício ao desenvolvimento do supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SIBO) (PIMENTEL et al., 2020; SORATHIA; CHIPPA; RIVAS, 2026).

Os agonistas do eixo GLP-1/GIP exercem importante papel na regulação da motilidade gastrointestinal, principalmente por meio da ação do GLP-1 sobre o sistema nervoso entérico e vias vagais, promovendo retardo do esvaziamento gástrico. Esse efeito contribui diretamente para o controle glicêmico pós-prandial e para o aumento da saciedade, constituindo um dos principais mecanismos relacionados à redução da ingestão alimentar (SHANKAR et al., 2024).

Além do esvaziamento gástrico, essas terapias também podem interferir na motilidade intestinal, resultando em desaceleração do trânsito gastrointestinal. A redução dessa motilidade pode favorecer estase do conteúdo luminal, criando, em indivíduos suscetíveis, ambiente propício para fermentação de nutrientes e disbiose intestinal. Diversos estudos analisam a associação dessas medicações com alterações do trato gastrointestinal e modificações da microbiota intestinal, conforme apresentado no Quadro 1.

Nesse contexto, a persistência da estase luminal e das alterações da microbiota intestinal pode comprometer mecanismos fisiológicos de defesa do intestino delgado, como a depuração bacteriana, a ação dos sais biliares e a integridade da barreira mucosa. Como consequência, pode ocorrer proliferação excessiva de bactérias no intestino delgado, condição conhecida como supercrescimento bacteriano do intestino delgado, ou SIBO. Associada a isso, a fermentação bacteriana excessiva promove aumento da produção de gases, incluindo hidrogênio e metano, relacionando-se a sintomas como distensão abdominal, flatulência, dor abdominal e alterações do hábito intestinal (PIMENTEL et al., 2020; DA SILVA et al., 2025).

O SIBO também pode comprometer a digestão e a absorção de nutrientes por meio da desconjugação de sais biliares e da lesão da mucosa intestinal, contribuindo para má absorção de gorduras e vitaminas lipossolúveis. Paralelamente, a disbiose intestinal pode desencadear resposta inflamatória local de baixo grau, aumentando a permeabilidade intestinal e favorecendo a ativação imune.

Embora as terapias baseadas em GLP-1/GIP apresentem benefícios metabólicos expressivos, a lentificação do trânsito gastrointestinal pode representar fator predisponente ao desenvolvimento de SIBO em indivíduos suscetíveis. Entretanto, essa associação ainda se baseia predominantemente em evidências indiretas, não sendo possível estabelecer relação causal definitiva entre o uso dessas terapias e o desenvolvimento de SIBO (PIMENTEL et al., 2020; SORATHIA; CHIPPA; RIVAS, 2026), conforme sintetizado no Quadro 1.

Quadro 1 : Análise dos achados da literatura sobre incretinas, trato gastrointestinal, microbiota intestinal e SIBO.

| Autor, ano | Efeito dessas incretinas no TGI | Modificações da microbiota | Desenvolvimento da SIBO |
|----------------------|---------------------------------|----------------------------|-------------------------|
| NANDEESHA,2025 | X | | |
| CHAVDA, 2022 | X | X | |
| MELO,2025 | X | | |
| SILVA, 2025 | X | | |
| PATEL,2026 | X | | |
| SHANKAR,2024 | X | | |
| SORATHIA,2026 | | X | X |
| SILVA, 2024 | | X | X |
| CAMILLERI, M, 2024 | X | | |
| PIMENTEL, M,2020 | | | X |
| CANI, P., 2018 | | X | |
| MULLER, T., 2019 | X | | X |
| GHOSHAL,2017 | | X | X |
| NAUCK, M, 2018 | X | | |
| DA SILVA, B. C.2025 | | X | X |
| FARZAM, K, 2026 | X | | |
| GOFRON, K., 2025 | X | X | |
| KAMATH, S, 2026 | X | X | |
| NAUCK, M., 2022 | X | | |
| PIMENTEL, M, 2020 | | X | X |
| PAPAKONSTANTINOU, 20 | X | | |
| OSEI, S. P. 2024 | X | | |
| SODHI, M., 2023 | X | | |

5.3 IMPACTO DIRETO DAS TERAPIAS GLP-1/GIP NA MICROBIOTA INTESTINAL

A microbiota intestinal exerce papel fundamental na homeostase metabólica, participando da fermentação de fibras, produção de ácidos graxos de cadeia curta, regulação imunológica e manutenção da integridade da barreira intestinal. Em indivíduos obesos e diabéticos, frequentemente observa-se estado de disbiose caracterizado por redução da diversidade bacteriana e aumento de espécies pró-inflamatórias (GOFRON et al., 2025; KAMATH; CHAN; JOYCE, 2026).

Nesse contexto, agonistas incretínicos parecem atuar parcialmente revertendo

algumas dessas alterações metabólicas. Evidências sugerem que terapias baseadas em GLP-1 podem modificar a composição da microbiota intestinal, favorecer bactérias associadas à produção de metabólitos benéficos e contribuir para melhora da integridade epitelial intestinal, sugerindo potencial efeito benéfico sobre a inflamação sistêmica de baixo grau (Gofron et al., 2025).

Apesar desses potenciais efeitos favoráveis sobre o microbioma intestinal, as alterações promovidas na motilidade gastrointestinal tornam essa interação mais complexa. O retardo do esvaziamento gástrico e a desaceleração do trânsito intestinal modificam o ambiente luminal e o tempo de contato entre nutrientes e microbiota, interferindo na disponibilidade de substratos fermentáveis. Embora tais mecanismos possam contribuir para melhora metabólica, a lentificação excessiva do trânsito também pode favorecer estase luminal e proliferação bacteriana em segmentos proximais do intestino delgado, especialmente em indivíduos suscetíveis (PIMENTEL et al., 2020).

Outro aspecto relevante dessa interação envolve o metabolismo dos ácidos biliares, que exercem importante função antimicrobiana e participam da regulação da composição bacteriana intestinal. Além disso, a própria microbiota intestinal participa da modulação da secreção endógena de GLP-1 por meio da produção de metabólitos, como os ácidos graxos de cadeia curta, evidenciando uma relação bidirecional entre incretinas e microbioma intestinal (KAMATH; CHAN; JOYCE, 2026).

A tirzepatida, por atuar simultaneamente nos receptores de GLP-1 e GIP, desperta interesse particular quanto ao impacto sobre o microbioma intestinal. Apesar dos resultados clínicos promissores relacionados à perda de peso e controle glicêmico, ainda existem poucas investigações específicas avaliando diretamente os efeitos da tirzepatida sobre a microbiota intestinal humana e sua possível associação com alterações disabsortivas ou SIBO (NANDEESHA et al., 2025; NAUCK; D'ALESSIO, 2022).

Dessa forma, as terapias GLP-1/GIP demonstram potencial para modular positivamente o metabolismo e parte da composição microbiana intestinal. Entretanto, as alterações induzidas na motilidade gastrointestinal podem modificar o ambiente luminal e favorecer desequilíbrios bacterianos em indivíduos suscetíveis. Assim, compreender a interação entre incretinas, motilidade intestinal e microbioma representa uma área promissora para melhor entendimento dos efeitos metabólicos e gastrointestinais dessas terapias, além de contribuir para futuras estratégias de monitoramento clínico.

5.4 FISIOPATOLOGIA DO SUPERCRESCIMENTO BACTERIANO DO INTESTINO DELGADO — SIBO

O SIBO é caracterizado pelo aumento anormal da quantidade de microrganismos no intestino delgado, muitas vezes com perfil bacteriano semelhante ao observado no cólon. Em condições fisiológicas, o intestino delgado apresenta densidade microbiana relativamente menor quando comparado ao cólon, devido à atuação integrada de mecanismos de defesa, como acidez gástrica, secreções biliares e pancreáticas, motilidade intestinal adequada, integridade anatômica da válvula ileocecal, imunidade mucosa e atividade do complexo motor migratório. A falha desses mecanismos favorece estase luminal, proliferação microbiana anormal e desenvolvimento de sintomas gastrointestinais. (GHOSHAL; GHOSHAL, 2017; PIMENTEL *et al.*, 2020).

Entre os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos, destaca-se a dismotilidade intestinal. Alterações do trânsito gastrointestinal reduzem a depuração fisiológica do conteúdo luminal, permitindo maior permanência de nutrientes no intestino delgado e criando um ambiente favorável à multiplicação bacteriana. O complexo motor migratório exerce papel essencial nesse processo, especialmente no período interdigestivo, ao promover ondas motoras responsáveis pela “limpeza” do intestino delgado. A redução ou desorganização dessa atividade está associada ao desenvolvimento de SIBO, sendo observada em condições como diabetes mellitus, esclerodermia,

neuropatias autonômicas, doenças neuromusculares e uso de medicamentos que retardam o trânsito intestinal (GHOSHAL; GHOSHAL, 2017; PIMENTEL *et al.*, 2020).

Nesse contexto, terapias que modulam a motilidade gastrointestinal, como os agonistas do receptor de GLP-1 e os agonistas duplos GIP/GLP-1, têm despertado interesse quanto ao seu possível impacto sobre a homeostase intestinal. Esses fármacos apresentam efeitos reconhecidos sobre o trato gastrointestinal, incluindo retardo do esvaziamento gástrico, náuseas, vômitos, constipação e sintomas relacionados à lentificação do trânsito digestivo (CAMILLERI; LUPIANEZ-MERLY, 2024). Embora tais efeitos forneçam plausibilidade biológica para uma possível associação com estase intestinal e alterações da microbiota, ainda são limitadas as evidências que demonstrem relação causal direta entre essas terapias e o desenvolvimento de SIBO.

Outro mecanismo relevante envolve alterações no microambiente luminal e na composição da microbiota intestinal. A estase do conteúdo alimentar favorece a fermentação excessiva de carboidratos, resultando na produção aumentada de gases, como hidrogênio, metano e sulfeto de hidrogênio. Esses gases estão relacionados a sintomas de distensão abdominal, incluindo, flatulência, dor ou desconforto abdominal, plenitude pós-prandial e alterações do hábito intestinal. Além disso, diferentes perfis fermentativos parecem estar associados a manifestações clínicas distintas: a produção predominante de metano, frequentemente relacionada à atividade de arqueias metanogênicas, e atualmente descrita como IMO (Intestinal Methanogen Overgrowth), tem sido associada à constipação, enquanto a predominância de hidrogênio, relaciona-se mais frequentemente ao SIBO, costuma ser mais relacionada à diarreia (PIMENTEL *et al.*, 2020). Essa heterogeneidade reforça que os distúrbios relacionados ao super crescimento microbiano intestinal não devem ser compreendidos como uma entidade única e uniforme, mas como um espectro fisiopatológico complexo, envolvendo diferentes padrões de disbiose, fermentação e resposta clínica.

A proliferação microbiana excessiva também pode gerar repercussões metabólicas e absorptivas relevantes. A desconjugação precoce dos sais biliares por microrganismos intestinais interfere na formação adequada de micelas, prejudicando a absorção de lipídios e de vitaminas lipossolúveis, especialmente vitaminas A, D, E e K. Em casos mais importantes, pode ocorrer má absorção, perda ponderal, esteatorreia e deficiências nutricionais. Além disso, metabólitos bacterianos e alterações da barreira mucosa podem contribuir para inflamação local, aumento da permeabilidade intestinal e exacerbação de sintomas gastrointestinais (GHOSHAL; GHOSHAL, 2017; SORATHIA; SHAH; PATEL, 2023).

Além da dismotilidade, outros fatores predisponentes devem ser considerados na fisiopatologia do SIBO. Entre eles, destacam-se hipocloridria, uso crônico de inibidores da bomba de prótons, cirurgias gastrointestinais, alças cegas, aderências, divertículos do intestino delgado, insuficiência pancreática, doença celíaca, doença de Crohn, imunodeficiências e doenças sistêmicas autoimunes. Em pacientes com obesidade e diabetes mellitus, condições frequentemente relacionadas tanto à dismotilidade gastrointestinal quanto ao uso de terapias incretinas, fatores como neuropatia autonômica, alterações do eixo intestino-cérebro, inflamação metabólica e modificação da motilidade gastrointestinal podem contribuir para maior vulnerabilidade a sintomas digestivos e alterações da microbiota intestinal (GHOSHAL; GHOSHAL, 2017; PIMENTEL *et al.*, 2020).

Dessa forma, torna-se difícil estabelecer uma relação causal isolada entre o uso de agonistas incretínicos e o desenvolvimento de SIBO, uma vez que múltiplos fatores predisponentes frequentemente coexistem nesses indivíduos. Embora exista plausibilidade biológica para a associação entre lentificação do trânsito gastrointestinal, estase luminal e proliferação microbiana, as evidências disponíveis permanecem predominantemente indiretas. Estudos observacionais e revisões recentes demonstram

associação entre agonistas de GLP-1 e eventos gastrointestinais relacionados à lentificação do trânsito digestivo, como gastroparesia, constipação e obstrução intestinal. No entanto, ainda há escassez de estudos que avaliem diretamente, por métodos microbiológicos ou funcionais, a ocorrência de SIBO nesses pacientes (SODHI et al., 2023; CAMILLERI; LUPIANEZ-MERLY, 2024; OSEI *et al.*, 2024). Portanto, a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos é fundamental para identificar fatores de risco, orientar o monitoramento clínico e equilibrar os benefícios metabólicos dessas terapias com potenciais repercussões gastrointestinais.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através deste trabalho foi possível observar que os análogos de GLP-1 e os co-agonistas GLP-1/GIP, representam importantes avanços no tratamento de doenças como DM2 e obesidade. Esses medicamentos têm importante função no controle glicêmico e na perda de peso. Porém, estudos mostram que além dos benefícios associados a essas medicações também há uma direta associação a efeitos fisiológicos gastrointestinais como a desaceleração do esvaziamento gástrico e diminuição da motilidade intestinal, e mesmo ambos sendo importantes significativamente para a perda ponderal, eles podem vir acompanhado de repercussões clínicas importantes, como a predisposição para o SIBO.

O estudo mostra que a diminuição da motilidade intestinal e as alterações na secreção gástrica podem representar fatores relevantes na fisiopatologia do supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SIBO), configurando-se, portanto, como um importante aspecto de atenção em pacientes em uso dessas medicações. Nesse contexto, ressalta-se a importância da vigilância clínica e do acompanhamento contínuo desses pacientes, considerando não apenas os benefícios metabólicos das terapias

incretínicas, mas também o possível desenvolvimento de repercussões gastrointestinais associadas. Além disso, o crescimento expressivo do uso desses agonistas incretínicos reforça a necessidade de investigações adicionais sobre seus efeitos em longo prazo, especialmente em relação à motilidade gastrointestinal e às alterações da microbiota intestinal.

Por fim, conclui-se que os agonistas dos receptores de GLP-1 e GIP representam terapias eficazes e promissoras no manejo metabólico; entretanto, seus efeitos sobre o trato gastrointestinal ainda apresentam lacunas relevantes na literatura científica. Dessa forma, torna-se necessário o desenvolvimento de estudos adicionais que permitam elucidar de maneira mais consistente a possível associação entre essas terapias e o desenvolvimento de SIBO, contribuindo para maior segurança e melhor monitoramento clínico desses pacientes.

7. REFERÊNCIAS

CAMILLERI, M.; LUPIANEZ-MERLY, C. Effects of GLP-1 and other gut hormone receptors on the gastrointestinal tract and implications in clinical practice. *The American Journal of Gastroenterology*, v. 119, n. 6, p. 1028-1037, 2024. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002519.

CHAVDA, Vivek P. et al. Tirzepatide, a new era of dual-targeted treatment for diabetes and obesity: a mini-review. *Medicina, Kaunas*, v. 58, n. 7, 2022.

DA SILVA, B. C. et al. Diagnosis and treatment of small intestinal bacterial overgrowth: an official position paper from the Brazilian Federation of Gastroenterology. *Arquivos de Gastroenterologia*, São Paulo, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39968993/>.

FARZAM, K.; ABDULLA, A. Tirzepatide. In: STATPEARLS. StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2026. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585056/>.

GHOSHAL, U. C.; GHOSHAL, U. Small intestinal bacterial overgrowth and other intestinal disorders. *Gastroenterology Clinics of North America*, v. 46, n. 1, p. 103-120, 2017. DOI: 10.1016/j.gtc.2016.09.008.

GOFRON, K. K. et al. Effects of GLP-1 analogues and agonists on the gut microbiota. *Nutrients*, Basel, v. 17, n. 8, p. 1303, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40284168/>.

KAMATH, S.; CHAN, N. S. L.; JOYCE, P. GLP-1 agonists and the gut microbiome: a bidirectional relationship. *British Journal of Clinical Pharmacology*, Londres, 2026. Disponível em: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bcp.70487?>

MELO, Ana Beatriz Nunes de; FELISMINO, Ane Karoline de Oliveira; FERREIRA, Caio Fernando Martins. Tirzepatida (Mounjaro®) e a atuação do farmacêutico clínico: inovação e desafios no tratamento da obesidade. *Revista Ibero-Americana de Estratégia e Saúde (REASE)*, v. 11, n. 11, 2025.

NANDEESHA, Sanath Savithri et al. Tirzepatide and Gut Microbiome: A Narrative Review of Current Evidence and Future Implications. *Preprints*, 2025.

NAUCK, M. A.; D'ALESSIO, D. A. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regarding glycaemic control and body weight reduction. *Cardiovascular Diabetology*, Londres, v. 21, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36050763/>.

PAPAKONSTANTINOI, I.; TSIIOUFIS, K.; KATSI, V. Spotlight on the mechanism of action of semaglutide. *Current Issues in Molecular Biology*, Basel, v. 46, n. 12, p.

14514-14541, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39728000/>.

PATEL, Tej; LAUNICO, Marjorie V. Physiology, Gastric Inhibitory Peptide. In: STATPEARLS. StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2026.

PIMENTEL, M. et al. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. The American Journal of Gastroenterology, Nova York, v. 115, n. 2, p. 165-178, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32023228/>.

SILVA, Bruno Eduardo et al. Tirzepatida e alterações metabólicas principais: revisão de literatura. Brazilian Journal of Health Review, São José dos Pinhais, v. 8, n. 6, p. e84771, 2025.

SORATHIA, S. J.; CHIPPA, V.; RIVAS, J. M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth. In: STATPEARLS. StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2026. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546634/>.

SORATHIA, K.; SHAH, S.; PATEL, N. Gastrointestinal dysmotility, GLP-1 receptor agonists and risk of intestinal bacterial overgrowth: emerging evidence and clinical perspectives. Journal of Clinical Gastroenterology, Filadélfia, v. 57, n. 9, p. 742-751, 2023.

SHANKAR, A. et al. GLP-1 receptor agonists and delayed gastric emptying: implications for invasive cardiac interventions and surgery. Cardiovascular Endocrinology & Metabolism, Londres, v. 14, n. 1, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39649679/>.

SODHI, M.; REZAIANZADEH, R.; KEZOUH, A.; ETMINAN, M. Risk of gastrointestinal adverse events associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists for weight loss. JAMA, v. 330, n. 18, p. 1795-1797, 2023. DOI: 10.1001/jama.2023.19574.

OSEI, S. P.; AKOMANING, E.; FLORUT, T. F.; SODHI, M.; LACY, B. E.; ALDHALEEI, W. A.; BHAGAVATHULA, A. S. Gastrointestinal safety assessment of GLP-1 receptor agonists in the US: a real-world adverse events analysis from the FAERS database. *Diagnostics*, v. 14, n. 24, artigo 2829, 2024. DOI: 10.3390/diagnostics14242829.