Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação — REASE

doi.org/10.51891/rease.v12i11.31836

SEGURANÇA OFTALMOLÓGICA DA SEMAGLUTIDA E TIRZEPATIDA: REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE NEUROPATIA ÓPTICA, RETINOPATIA E OUTROS DESFECHOS

OPHTHALMIC SAFETY OF SEMAGLUTIDE AND TIRZEPATIDE: AN INTEGRATIVE REVIEW OF OPTIC NEUROPATHY, RETINOPATHY, AND OTHER OCULAR OUTCOMES

SEGURIDAD OFTALMOLÓGICA DE LA SEMAGLUTIDA Y TIRZEPATIDA: REVISIÓN INTEGRATIVA SOBRE NEUROPATÍA ÓPTICA, RETINOPATÍA Y OTROS DESENLACES OCULARES

Jhennifer Corrêa Ribeiro Peixoto Pinho[1]
Carina Sholl dos Santos Coelho de Oliveira[2]
Rafael Thompson[3]
Felipe dos Santos Graciano[4]
Rômulo Medina de Mattos[5]

RESUMO: Este artigo teve como objetivo analisar as evidências científicas sobre a segurança oftalmológica da semaglutida e da tirzepatida, com ênfase na neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica (NAION), retinopatia diabética e outros desfechos oculares. A metodologia consistiu em uma revisão integrativa da literatura, realizada na base PubMed, abrangendo publicações entre 2021 e setembro de 2026. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, foram selecionados 15 estudos, incluindo coortes retrospectivas, análises de farmacovigilância, ensaios clínicos e relatos de casos. Os resultados demonstraram evidências heterogêneas, com alguns estudos identificando associação entre semaglutida e maior risco de NAION, embora com baixa frequência absoluta, enquanto outros não observaram aumento estatisticamente significativo. Em relação às alterações retinianas, foram identificados sinais de comprometimento visual e retinopatia, além de possíveis influências das mudanças no controle glicêmico. Paralelamente, estudos observacionais sugeriram associações com menor ocorrência de determinadas doenças oculares relacionadas à idade. Conclui-se que as evidências disponíveis não permitem estabelecer relação causal definitiva entre esses medicamentos e os eventos oftalmológicos investigados, sendo necessários estudos prospectivos para esclarecer os riscos e possíveis mecanismos envolvidos.

Palavras-chave: Semaglutida. Tirzepatida. Neuropatia óptica isquêmica. Retinopatia diabética.

ABSTRACT: This article aimed to analyze the scientific evidence regarding the ophthalmic safety of semaglutide and tirzepatide, with emphasis on nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION), diabetic retinopathy, and other ocular outcomes. The methodology consisted of an integrative literature review conducted in the PubMed database, covering publications from 2021 to September 2026. After applying the eligibility criteria, 15 studies were selected, including retrospective cohorts, pharmacovigilance analyses, clinical trials, and case reports. The results revealed heterogeneous

[1] Graduada em Enfermagem pela Universidade Estácio de Sá (2021). Pós-graduada em Centro cirúrgico, CME, Hemodinâmica e Cardiologia pela FAVENI (2023), Urgência e emergência pela DNA pós graduações (2026) e Docente pela FAVENI (2026). Discente da Universidade Unigranrio Afya.
[2] Discente da Universidade Unigranrio Afya.
[3] Discente da Universidade Unigranrio Afya.
[4] Discente da Universidade Unigranrio Afya.
[5] Orientador. Graduado em Ciências Biológicas pelas Faculdades Integradas Maria Thereza (2009), mestre (2012) e doutor (2017) em Ciências Morfológicas pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), com pós-doutorado pela mesma instituição (2020–2023).

evidence, with some studies identifying an association between semaglutide and an increased risk of NAION, although with a low absolute frequency, while others found no statistically significant increase. Regarding retinal alterations, signals of visual impairment and retinopathy were identified, along with possible influences of changes in glycemic control. Additionally, observational studies suggested associations with a lower occurrence of certain age-related ocular diseases. It is concluded that the available evidence does not establish a definitive causal relationship between these medications and the investigated ophthalmic events, highlighting the need for prospective studies to clarify the risks and potential underlying mechanisms.

Keywords: Semaglutide. Tirzepatide. Optic neuropathy, ischemic. Diabetic retinopathy.

RESUMEN: Este artículo tuvo como objetivo analizar las evidencias científicas sobre la seguridad oftalmológica de la semaglutida y la tirzepatida, con énfasis en la neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), la retinopatía diabética y otros desenlaces oculares. La metodología consistió en una revisión integrativa de la literatura realizada en la base de datos PubMed, que incluyó publicaciones entre 2021 y septiembre de 2026. Tras aplicar los criterios de elegibilidad, se seleccionaron 15 estudios, incluidos estudios de cohortes retrospectivos, análisis de farmacovigilancia, ensayos clínicos e informes de casos. Los resultados mostraron evidencias heterogéneas, con algunos estudios que identificaron una asociación entre la semaglutida y un mayor riesgo de NAION, aunque con una baja frecuencia absoluta, mientras que otros no observaron un aumento estadísticamente significativo. En relación con las alteraciones retinianas, se identificaron señales de deterioro visual y retinopatía, además de posibles influencias de los cambios en el control glucémico. Paralelamente, estudios observacionales sugirieron asociaciones con una menor incidencia de determinadas enfermedades oculares relacionadas con la edad. Se concluye que las evidencias disponibles no permiten establecer una relación causal definitiva entre estos medicamentos y los eventos oftalmológicos investigados, siendo necesarios estudios prospectivos para esclarecer los riesgos y posibles mecanismos involucrados.

Palabras clave: Semaglutida. Tirzepatida. Neuropatía óptica isquémica. Retinopatía diabética.

1 INTRODUÇÃO

A semaglutida, agonista do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1RA), e a tirzepatida, agonista duplo dos receptores do polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP) e do GLP-1, são utilizadas no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e da obesidade. Com a expansão do uso desses medicamentos, aumentou também o interesse sobre possíveis repercussões oftalmológicas, especialmente relacionadas ao nervo óptico e à retina (WANG et al., 2025; MURRAY et al., 2026).

Entre os desfechos oftalmológicos que têm recebido maior atenção está a neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica (NAION), particularmente em relação à semaglutida. A literatura recente tem investigado essa possível associação, porém os resultados permanecem heterogêneos entre diferentes desenhos de estudo e populações avaliadas (HATHAWAY et al., 2024; CAI et al., 2025a; ABBASS et al., 2025).

Além da NAION, vêm sendo estudadas outras alterações do nervo óptico e das vias visuais em usuários de semaglutida e tirzepatida. Estudos observacionais e análises de

farmacovigilância têm contribuído para a identificação de possíveis sinais oftalmológicos, embora esses achados devam ser interpretados de acordo com as limitações metodológicas de cada fonte de evidência (WANG et al., 2025; LAKHANI et al., 2025; MURRAY et al., 2026).

As alterações retinianas também têm sido investigadas, especialmente em relação à retinopatia diabética, ao edema macular e ao comprometimento visual. Durante o tratamento com semaglutida e tirzepatida, a rápida melhora do controle glicêmico pode estar associada ao agravamento transitório de alterações retinianas preexistentes, especialmente em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Esse fenômeno pode estar relacionado às mudanças metabólicas decorrentes da redução da glicemia, não representando necessariamente um efeito tóxico direto dos medicamentos sobre a retina. Entretanto, as evidências disponíveis apresentam resultados distintos conforme o desenho dos estudos, incluindo análises observacionais e de farmacovigilância (MASSY et al., 2025; CAI et al., 2025b; GULLAKSEN et al., 2023; GULLAKSEN et al., 2025).

Outro aspecto discutido na literatura é a possível influência das mudanças no controle glicêmico sobre parâmetros retinianos durante o tratamento com semaglutida. A redução rápida da glicemia pode provocar alterações transitórias na autorregulação vascular da retina e na permeabilidade dos capilares retinianos, potencialmente favorecendo o aumento da espessura retiniana e o agravamento temporário de alterações preexistentes. Esse mecanismo, ainda não completamente esclarecido, pode contribuir para a interpretação dos achados observados em alguns estudos, sem necessariamente indicar toxicidade ocular direta do medicamento (GULLAKSEN et al., 2023; GULLAKSEN et al., 2025).

Alguns estudos observacionais identificaram associações entre o uso de agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RA) e a redução do risco de determinadas doenças oculares relacionadas à idade, incluindo catarata, degeneração macular relacionada à idade, hipertensão ocular, glaucoma primário de ângulo aberto e síndrome do olho seco. Esses achados sugerem possíveis efeitos protetores dessa classe medicamentosa, ampliando a discussão sobre a heterogeneidade dos desfechos oftalmológicos observados em diferentes populações (CHEN et al., 2026).

Diante desse cenário, observa-se que as evidências disponíveis sobre os efeitos oftalmológicos desses medicamentos são heterogêneas. Assim, esta revisão teve como objetivo analisar a associação entre o uso de semaglutida e tirzepatida e diferentes desfechos

oftalmológicos, com ênfase em neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica, alterações do nervo óptico, retinopatia diabética, edema macular e outros desfechos oculares.

2 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, elaborada com o objetivo de analisar as evidências disponíveis sobre a segurança oftalmológica da semaglutida e da tirzepatida.

A busca bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed, utilizando os termos semaglutide, tirzepatide, ocular e ophthalmic, combinados pela estratégia: (semaglutide OR tirzepatide) AND (ocular OR ophthalmic). Não foram utilizados descritores ou sinônimos adicionais além dos termos definidos nessa estratégia. A coleta de dados foi realizada até 12 de setembro de 2026. Foram aplicados filtros para publicações no período de 2021 a setembro de 2026, disponibilidade de texto completo gratuito, idiomas inglês e português e estudos realizados em humanos. Não houve restrição por faixa etária, tendo sido selecionadas as categorias correspondentes a crianças e adolescentes, adultos e idosos.

Foram considerados elegíveis estudos que avaliassem o uso de semaglutida e/ou tirzepatida e apresentassem informações sobre alterações, eventos adversos, riscos, complicações ou outros desfechos oftalmológicos associados ao uso desses fármacos. Foram considerados elegíveis estudos observacionais, ensaios clínicos, análises secundárias e pós-hoc de ensaios clínicos, estudos populacionais, análises de farmacovigilância, relatos de caso e séries de casos pertinentes ao objetivo da revisão.

Foram excluídos estudos cujo foco principal não estivesse relacionado a desfechos oftalmológicos associados à semaglutida e/ou tirzepatida. Também foram excluídos trabalhos direcionados predominantemente a desfechos neurológicos, metabólicos, oncológicos ou sistêmicos sem avaliação ocular específica, bem como estudos em que os parâmetros oftalmológicos fossem analisados exclusivamente como resposta terapêutica de outra condição, sem relação com segurança ou alteração ocular associada ao uso dos medicamentos investigados.

Após a aplicação da estratégia de busca e dos filtros estabelecidos, foram identificados 22 artigos. Todos foram submetidos à leitura dos títulos e resumos para avaliação de elegibilidade. Nessa etapa, 7 estudos foram excluídos por não apresentarem foco compatível com o objetivo da revisão, permanecendo 15 artigos para leitura na íntegra.

Após a análise completa dos textos, os 15 estudos foram mantidos e incluídos na revisão, por apresentarem dados pertinentes sobre segurança oftalmológica, alterações do nervo óptico,

retinopatia, edema macular e outros desfechos oculares associados à semaglutida e/ou tirzepatida.

Os artigos incluídos foram analisados de forma comparativa e organizados de acordo com os principais desfechos investigados, permitindo a identificação de quatro eixos temáticos: neuropatia óptica e NAION; retinopatia e alterações retinianas; outros eventos oftalmológicos; e associações com doenças oculares relacionadas à idade. Os resultados foram então sintetizados e discutidos de acordo com as características metodológicas e os achados de cada estudo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

De acordo com os critérios estabelecidos, 15 estudos foram incluídos na revisão. Os trabalhos apresentaram desenhos metodológicos distintos, incluindo coortes retrospectivas, análises de grandes bancos de dados, estudos de farmacovigilância, ensaio clínico com análises secundárias e pós-hoc, séries e relatos de casos. Os principais desfechos investigados envolveram neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica (NAION), outras alterações do nervo óptico, retinopatia diabética, edema macular, comprometimento visual, eventos retinianos e associações com doenças oculares relacionadas à idade. A síntese das características metodológicas, populações, fármacos avaliados e principais resultados dos estudos incluídos está apresentada no Quadro 1.

Quadro 1 – Síntese dos estudos incluídos na revisão

Autor/ano	Tipo de estudo	População/fonte	Fármaco	Principal desfecho	Principal resultado
Abbass et al., 2025	Coorte retrospectiva pareada	TriNetX	Semaglutida/GLP-1RA	NAION	Não foi identificado aumento significativo do risco de NAION ou neuropatia óptica isquêmica nos grupos analisados.
Cai et al., 2025a	Estudo observacional multicêntrico	Rede OHDSI	Semaglutida	NAION	Encontrou associação mais modesta que estudos anteriores, com resultados variáveis conforme definição e comparador utilizados.
Cai et al., 2025b	Coorte retrospectiva multicêntrica	14 bases da rede OHDSI	Semaglutida	Retinopatia diabética e edema macular	Não foi observado aumento de retinopatia proliferativa nem de retinopatia/edema macular que necessitassem tratamento.
Chen et al., 2026	Coorte retrospectiva pareada	68.536 adultos não diabéticos ≥60 anos	Semaglutida/liraglutida	Doenças oculares relacionadas à idade	Uso de GLP-1RA esteve associado a menor risco de catarata, DMRI, hipertensão ocular, glaucoma e olho seco.
Gullaksen et al., 2023	Análise secundária de ensaio clínico randomizado	120 pacientes	Semaglutida	Espessura e fisiologia retiniana	Houve pequeno aumento da espessura central da retina, sem alterações significativas de oxigenação ou autorregulação vascular.

Autor/ano	Tipo de estudo	População/fonte	Fármaco	Principal desfecho	Principal resultado
Gullaksen et al., 2025	Análise pós-hoc de ensaio clínico	Subgrupo de 40 pacientes	Semaglutida	Espessura central da retina e controle glicêmico	O aumento da espessura retiniana não foi estatisticamente significativo e foi atenuado após ajuste por parâmetros glicêmicos.
Hathaway et al., 2024	Coorte retrospectiva pareada	Pacientes com DM2 ou sobrepeso/obesidade	Semaglutida	NAION	Associação com maior risco de NAION; HR 4,28 no grupo com DM2 e 7,64 no grupo com sobrepeso/obesidade.
Katz et al., 2025	Série retrospectiva de casos	9 pacientes	Semaglutida/tirzepatida	NAION e outras complicações	Foram descritos 7 casos de NAION, 1 de papilite bilateral e 1 de maculopatia média aguda paracentral; os autores não estabeleceram relação causal direta.
Ko; Jahromi, 2025	Relato de caso	Mulher de 43 anos com DM2	GLP-1RA/semaglutida	Retinopatia diabética e edema macular	Descreveu surgimento e progressão de retinopatia durante terapias com GLP-1RA, com desenvolvimento de edema macular após semaglutida subcutânea.
Lakhani et al., 2025	Farmacovigilância	FAERS e VigiBase	Semaglutida/tirzepatida	Eventos do nervo óptico e retina	Foram identificados sinais de desproporcionalidade para diversos eventos oculares, especialmente relacionados à semaglutida.
Massy et al., 2025	Farmacovigilância	FAERS	Semaglutida	Comprometimento visual	Houve maior notificação de comprometimento visual com semaglutida em comparação com a maioria dos medicamentos avaliados.
Murray et al., 2026	Farmacovigilância	FAERS	Semaglutida/tirzepatida	Diversos eventos oculares	Foram encontrados sinais para neuropatia óptica isquêmica e outros eventos; os autores ressaltaram que os achados não estabelecem causalidade.
Varghese et al., 2026	Relato de caso	1 paciente	Semaglutida	NAION bilateral e alterações retinianas	Descreveu perda visual associada temporalmente ao tratamento, em paciente com múltiplos fatores de risco vasculares.
Wang et al., 2025	Coorte retrospectiva com emulação de ensaio-alvo	159.398 pacientes pareados com DM2	Semaglutida/tirzepatida	NAION e outros transtornos do nervo óptico	NAION ocorreu em 0,04% versus 0,02% dos controles, HR 1,76; outros transtornos do nervo óptico tiveram HR 1,65.
Zhao et al., 2025	Farmacovigilância	FAERS	Semaglutida oral e subcutânea	Eventos oculares	Foram identificadas 1.733 notificações; a forma subcutânea apresentou maior frequência de eventos retinianos, incluindo retinopatia, neuropatia óptica isquêmica, descolamento e hemorragia retiniana.

3.1 Neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica e alterações do nervo óptico

Entre os desfechos avaliados, a NAION foi o evento oftalmológico mais frequentemente investigado. Os resultados, entretanto, não foram uniformes. Hathaway et al. (2024) encontraram associação expressiva entre prescrição de semaglutida e NAION, com hazard ratio de 4,28 em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e de 7,64 em indivíduos com sobrepeso ou obesidade.

Em uma população consideravelmente maior, Wang et al. (2025) também identificaram associação entre semaglutida ou tirzepatida e NAION, porém com magnitude inferior. Entre 79.699 pacientes expostos, 0,04% desenvolveram NAION, em comparação com 0,02% dos controles, correspondendo a HR de 1,76. O mesmo estudo identificou aumento de outros transtornos do nervo óptico, com HR de 1,65, mas não encontrou associação com outros distúrbios das vias visuais (WANG et al., 2025).

Outros estudos apresentaram achados mais discretos ou mesmo ausência de aumento significativo. Cai et al. (2025a), utilizando múltiplas bases da rede OHDSI, observaram uma associação mais modesta e dependente da definição diagnóstica e do medicamento utilizado como comparador. Já Abbass et al. (2025), em análise retrospectiva com pareamento, não identificaram aumento significativo de NAION ou neuropatia óptica isquêmica entre usuários de semaglutida ou GLP-1RA.

Essa divergência demonstra que a presença de uma associação permanece dependente do desenho do estudo, da população avaliada e do método utilizado para identificação dos casos. Além disso, Wang et al. (2025) demonstraram que, mesmo quando encontrada associação relativa, a frequência absoluta do evento permaneceu baixa, aspecto importante para a interpretação dos resultados.

Os relatos clínicos acrescentam evidências descritivas a essa discussão. Katz et al. (2025) relataram nove pacientes com complicações oftalmológicas durante tratamento com semaglutida ou tirzepatida, dos quais sete apresentaram NAION. Os demais casos corresponderam a papilite bilateral e maculopatia média aguda paracentral. Os próprios autores, entretanto, não estabeleceram relação causal entre os medicamentos e os eventos observados (KATZ et al., 2025).

3.2 Retinopatia diabética e alterações retinianas

As evidências relacionadas à retina também apresentaram resultados divergentes. Cai et al. (2025b), em análise de 14 bases de dados da rede OHDSI, investigaram a ocorrência de retinopatia diabética proliferativa e de retinopatia ou edema macular com necessidade de tratamento entre novos usuários de semaglutida. O estudo não identificou aumento desses desfechos quando a semaglutida foi comparada a outras terapias antidiabéticas (CAI et al., 2025b).

Por outro lado, estudos de farmacovigilância encontraram maior número proporcional de notificações de alterações retinianas. Zhao et al. (2025) identificaram 1.733 relatos de eventos adversos oculares relacionados à semaglutida, sendo 1.541 referentes à formulação injetável e 192 à forma oral. As notificações associadas à administração subcutânea incluíram maior frequência de retinopatia diabética, neuropatia óptica isquêmica, descolamento, ruptura e hemorragia retiniana (ZHAO et al., 2025).

Esses achados, contudo, não equivalem diretamente a aumento de incidência. O próprio estudo de Zhao et al. ressalta que a razão de chances de notificação utilizada em análises de farmacovigilância não deve ser interpretada como a probabilidade real de ocorrência do evento. Além disso, sistemas espontâneos de notificação apresentam limitações relacionadas à qualidade das informações, duplicidade de relatos, fatores confundidores e impossibilidade de estabelecer causalidade (ZHAO et al., 2025).

Massy et al. (2025) observaram padrão semelhante. A semaglutida apresentou maior notificação de comprometimento visual quando comparada a outros GLP-1RA, inibidores de DPP-4, SGLT2, metformina, fentermina e orlistat. Os autores, entretanto, destacaram a necessidade de estudos capazes de avaliar esse possível risco em escala absoluta (MASSY et al., 2025).

3.3 Controle glicêmico e alterações da espessura retiniana

Os estudos de Gullaksen et al. acrescentam uma possível explicação para parte das alterações observadas. Na análise do ensaio clínico SEMPA, foi identificado pequeno aumento da espessura central da retina no grupo tratado com semaglutida. Em análise posterior de um subgrupo monitorado por glicose contínua, o aumento da espessura central da retina foi de aproximadamente 3,76 μm em comparação ao placebo e não alcançou significância estatística; a associação tornou-se ainda menos evidente após ajustes relacionados ao controle glicêmico (GULLAKSEN et al., 2023; GULLAKSEN et al., 2025).

Esses resultados sustentam a hipótese discutida pelos próprios estudos de que determinadas alterações retinianas possam estar relacionadas à mudança do controle metabólico durante o tratamento, em vez de representarem necessariamente toxicidade ocular direta. Deve-se considerar, entretanto, que as duas publicações derivam do mesmo ensaio clínico, sendo a publicação de 2025 uma análise pós-hoc de um subgrupo, o que impede que sejam interpretadas como duas populações independentes.

3.4 Sinais de farmacovigilância e outros eventos oftalmológicos

Lakhani et al. (2025) e Murray et al. (2026) ampliaram a avaliação para diferentes desfechos do nervo óptico e da retina utilizando bancos internacionais de farmacovigilância. Foram identificados sinais de desproporcionalidade envolvendo neuropatia óptica isquêmica, retinopatia e outros eventos oculares, com maior quantidade de sinais relacionados à semaglutida. No estudo de Murray et al., a tirzepatida apresentou sinais para neuropatia óptica isquêmica e degeneração macular entre pacientes com diabetes tipo 2, além de edema ocular em indivíduos sem diabetes (MURRAY et al., 2026).

Apesar desses achados, Murray et al. enfatizam que os sinais detectados no FAERS não estabelecem causalidade, sendo necessários estudos adicionais para confirmar ou refutar essas associações (MURRAY et al., 2026). Esse aspecto é particularmente importante na presente revisão, pois diferencia os resultados oriundos de farmacovigilância das estimativas obtidas em estudos de coorte.

3.5 Possíveis efeitos protetores

Nem todos os estudos incluídos indicaram possíveis efeitos adversos. Chen et al. (2026) avaliaram 68.536 adultos não diabéticos com idade igual ou superior a 60 anos e encontraram menor risco em cinco anos de catarata, degeneração macular relacionada à idade, hipertensão ocular, glaucoma primário de ângulo aberto e síndrome do olho seco entre usuários de liraglutida ou semaglutida quando comparados a pacientes tratados com outras terapias para perda de peso (CHEN et al., 2026).

Em conjunto, os 15 estudos demonstram um cenário heterogêneo. A NAION constitui o sinal mais recorrente relacionado à segurança oftalmológica, sobretudo para a semaglutida, porém a magnitude da associação varia substancialmente entre os estudos. Para retinopatia e outros eventos retinianos, coexistem sinais de farmacovigilância, relatos clínicos e estudos observacionais que não demonstraram aumento significativo de complicações. Paralelamente, alguns estudos identificaram possíveis associações protetoras para doenças oculares relacionadas à idade. Portanto, os resultados disponíveis sustentam a necessidade de interpretar separadamente associação epidemiológica, sinal de farmacovigilância e causalidade, sem que os dados atualmente incluídos permitam atribuir de forma uniforme os eventos oftalmológicos à semaglutida ou à tirzepatida.

4 CONCLUSÃO

Os estudos incluídos nesta revisão demonstram que a segurança oftalmológica da semaglutida e da tirzepatida permanece um campo de evidências heterogêneas. Entre os diferentes desfechos analisados, a neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica (NAION) foi o evento mais frequentemente investigado e aquele que apresentou o sinal de associação mais consistente, sobretudo em relação à semaglutida. Entretanto, a magnitude dessa associação variou entre os estudos, com resultados que incluíram desde aumento expressivo do risco relativo até ausência de diferença estatisticamente significativa (HATHAWAY et al., 2024; ABBASS et al., 2025; WANG et al., 2025).

Mesmo nos estudos que identificaram associação com NAION, a ocorrência absoluta do evento permaneceu baixa. No estudo de Wang et al. (2025), por exemplo, foram identificados casos em 0,04% dos pacientes tratados com semaglutida ou tirzepatida, em comparação com 0,02% do grupo controle, reforçando a necessidade de diferenciar aumento relativo de risco de frequência absoluta do evento (WANG et al., 2025).

Em relação à retina, os resultados também foram divergentes. Estudos de farmacovigilância identificaram sinais de maior notificação de comprometimento visual, retinopatia, hemorragias e outros eventos retinianos associados principalmente à semaglutida. Entretanto, essas análises não permitem estimar diretamente a incidência dos eventos nem estabelecer causalidade (ZHAO et al., 2025; MASSY et al., 2025; MURRAY et al., 2026). Em contraste, uma ampla análise da rede OHDSI não identificou aumento de retinopatia diabética proliferativa ou de retinopatia e edema macular diabético que necessitassem de tratamento entre usuários de semaglutida (CAI et al., 2025b).

Os estudos derivados do ensaio SEMPA acrescentam a possibilidade de que determinadas alterações retinianas estejam relacionadas às mudanças no controle glicêmico durante o tratamento. O pequeno aumento observado na espessura central da retina foi atenuado após ajustes relacionados aos parâmetros glicêmicos, o que favorece a interpretação de que parte dos achados possa decorrer das modificações metabólicas produzidas durante o tratamento, e não necessariamente de toxicidade ocular direta (GULLAKSEN et al., 2023; GULLAKSEN et al., 2025).

Por outro lado, os resultados não indicaram exclusivamente possíveis efeitos adversos. Estudos realizados em populações não diabéticas identificaram associação entre o uso de GLP-1RA e menor ocorrência de diferentes doenças oculares relacionadas à idade, incluindo catarata,

degeneração macular, hipertensão ocular, glaucoma primário de ângulo aberto e síndrome do olho seco (CHEN et al., 2026).

Outro aspecto relevante é a diferença na quantidade de evidências disponíveis para os dois medicamentos. A maior parte dos estudos incluídos avaliou diretamente a semaglutida, enquanto a tirzepatida foi investigada em número menor de trabalhos ou em análises combinadas com outros medicamentos. Portanto, a menor quantidade de sinais oftalmológicos relacionados à tirzepatida não deve ser interpretada como demonstração de ausência de risco, mas como reflexo da menor quantidade de evidências disponíveis.

Dessa forma, os dados analisados não permitem estabelecer uma relação causal definitiva entre semaglutida ou tirzepatida e os diferentes eventos oftalmológicos descritos. A literatura atual aponta para um possível sinal relacionado principalmente à NAION e à semaglutida, porém coexistem resultados neutros, sinais provenientes de farmacovigilância e possíveis associações protetoras para outros desfechos oculares. Estudos prospectivos, com avaliação oftalmológica padronizada e acompanhamento adequado, são necessários para esclarecer a magnitude dessas associações e os possíveis mecanismos envolvidos.

REFERÊNCIAS

ABBASS, N. J.; NAHLAWI, R.; SHAIA, J. K.; et al. The effect of semaglutide and GLP-1 RAs on risk of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. American Journal of Ophthalmology, v. 274, p. 24-31, 2025. DOI: 10.1016/j.ajo.2025.02.025.

CAI, Cindy Xinji; HRIBAR, Michelle; BAXTER, Sally; et al. Semaglutide and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. JAMA Ophthalmology, v. 143, n. 4, p. 304-314, 2025. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2024.6555.

CAI, Cindy Xinji; NISHIMURA, Akihiko; BAXTER, Sally; et al. Semaglutide and diabetic retinopathy: an OHDSI network study. BMJ Open Diabetes Research & Care, v. 13, n. 6, e005424, 2025. DOI: 10.1136/bmjdrc-2025-005424.

CHEN, Kuo-En; WANG, Po-Chun; LIN, Hui-An; LIN, Sheng-Feng. Risk of age-related ocular diseases in non-diabetic adults with obesity using glucagon-like peptide 1 receptor agonists. Diabetes, Obesity and Metabolism, v. 28, n. 8, p. 7580-7591, 2026. DOI: 10.1111/dom.70975.

GULLAKSEN, Søren; VERNSTRØM, Liv; SØRENSEN, Steffen Skovgaard; et al. Effects of semaglutide and empagliflozin on oxygenation, vascular autoregulation, and central thickness of the retina in people with type 2 diabetes: a prespecified secondary analysis of a randomised clinical trial. Journal of Diabetes and Its Complications, v. 37, n. 5, 108472, 2023. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2023.108472.

GULLAKSEN, Søren; VERNSTRØM, Liv; SØRENSEN, Steffen Skovgaard; et al. Semaglutide, central retinal thickness and continuous glucose monitoring in persons with type 2 diabetes: a post-hoc analysis from a randomised trial. Journal of Diabetes and Its Complications, v. 39, n. 6, 109039, 2025. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2025.109039.

HATHAWAY, Jimena Tatiana; SHAH, Muneer P.; HATHAWAY, David B.; et al. Risk of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in patients prescribed semaglutide. JAMA Ophthalmology, v. 142, n. 8, p. 732-739, 2024. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2024.2296.

KATZ, Bradley J.; LEE, Michael S.; LINCOFF, Norah S.; et al. Ophthalmic complications associated with the antidiabetic drugs semaglutide and tirzepatide. JAMA Ophthalmology, v. 143, n. 3, p. 215-220, 2025. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2024.6058.

KO, Jennifer; JAHROMI, Yaseman. New onset diabetic retinopathy with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a case report. Journal of the American Pharmacists Association, v. 65, 102475, 2025. DOI: 10.1016/j.japh.2025.102475.

LAKHANI, M.; KWAN, A. T. H.; MIHALACHE, A.; et al. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonists with optic nerve and retinal adverse events: a population-based observational study across 180 countries. American Journal of Ophthalmology, v. 277, p. 148-168, 2025. DOI: 10.1016/j.ajo.2025.05.007.

MASSY, Marine; MARTI, Stefanie; HAMMER, Helly; HOEPNER, Robert. Increased vision impairment reports linked to semaglutide: analysis of FDA adverse event data. BMC Medicine, v. 23, p. 203, 2025. DOI: 10.1186/s12916-025-04031-z.

MURRAY, Mya; SCHIFANO, Fabrizio; CHIAPPINI, Stefania; CORKERY, John Martin; GUIRGUIS, Amira. Potential eye disorders in people with and without type 2 diabetes mellitus exposed to GLP-1 receptor agonists: an examination of the FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) database. American Journal of Ophthalmology, v. 283, p. 279-290, 2026. DOI: 10.1016/j.ajo.2025.12.015.

VARGHESE, Danny; ABDELSALAM, Dina; IBRAHIM, Safa; LEE, Andrew G.; BHATTI, M. Tariq. Too much of a good thing. Survey of Ophthalmology, v. 71, n. 4, p. 1236-1245, 2026. DOI: 10.1016/j.survophthal.2026.01.001.

WANG, Lindsey; VOLKOW, Nora D.; KAELBER, David C.; XU, Rong. Semaglutide or tirzepatide and optic nerve and visual pathway disorders in type 2 diabetes. JAMA Network Open, v. 8, n. 8, e2526327, 2025. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2025.26327.

ZHAO, Tao; ZHENG, Liting; FENG, Yiyun; et al. Association between various dosage forms of semaglutide and ocular adverse events in a real-world setting. BMC Ophthalmology, v. 25, p. 248, 2025. DOI: 10.1186/s12886-025-04096-7.