

Efeito farmacológico da Tizerpatida sobre o emagrecimento e seus efeitos adversos: Uma revisão sistemática

Pharmacological effects of Tirzepatide on weight loss and its adverse effects: A systematic review

Recebido: 08/10/2024 | Revisado: 14/10/2024 | Aceitado: 15/10/2024 | Publicado: 22/10/2024

Pedro Arthur Machado da Silva

Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, Brasil
E-mail: pedrooams@gmail.com

Marianna Carvalho Gomes

Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, Brasil
E-mail: cmarianna001@gmail.com

Fernanda da Silva Boroni

Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, Brasil
E-mail: feboroni@gmail.com

Moisés Adão Viana Guerra

Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, Brasil
E-mail: moisesvianaguerra22@gmail.com

Victoria Lauton Rabelo

Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, Brasil
E-mail: Lautonvictoria@gmail.com

Priscila do Valle Silva Ribeiro

Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, Brasil
E-mail: prisciladovalleribeiro@gmail.com

Resumo

O presente trabalho tem como objetivo apresentar uma revisão de literatura com análise e descrição sobre a eficácia da Tirzepatida na perda de peso, seu perfil de segurança. A Tirzepatida é uma molécula sintética como agonista dual dos receptores GLP-1 e GIP, hormônios que regulam a glicose no sangue e influenciam a saciedade e a ingestão alimentar. Os hormônios GLP-1 e GIP desempenham papéis complementares na regulação do apetite e controle glicêmico. O GLP-1 reduz o apetite, aumenta a saciedade e melhora a função cardiovascular, enquanto o GIP, embora com efeito mais limitado, também estimula a secreção de insulina e melhora a sensibilidade à insulina. A Tirzepatida, que combina as ações desses hormônios, é administrada por via subcutânea uma vez por semana, com doses variando entre 5 a 15 mg. A eficácia da Tirzepatida foi avaliada em vários ensaios clínicos. Os efeitos adversos mais comuns incluem náuseas, vômitos e diarreia, que são leves a moderados. Não foi observada uma associação significativa com pancreatite ou outros eventos adversos graves. A Tirzepatida não apresentou aumento significativo no risco de eventos cardiovasculares adversos. Conclui-se que a Tirzepatida é uma opção promissora para o tratamento da obesidade e diabetes tipo 2, oferecendo vantagens em relação a outras terapias, com uma perda de peso significativa e perfil de segurança aceitável. A sua capacidade de combinar os efeitos do GLP-1 e GIP pode proporcionar um controle mais eficaz da saciedade e da ingestão alimentar, tornando-a uma alternativa valiosa na gestão dessas condições.

Palavras-chave: Tratamento farmacológico; Sobrepeso; Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos; Perda de peso.

Abstract

The present study aims to present a literature review with analysis and description of the efficacy of Tirzepatide in weight loss and its safety profile. Tirzepatide is a synthetic molecule that acts as a dual agonist of GLP-1 and GIP receptors, hormones that regulate blood glucose and influence satiety and food intake. GLP-1 and GIP hormones play complementary roles in regulating appetite and glycemic control. GLP-1 reduces appetite, increases satiety, and improves cardiovascular function, while GIP, although with a more limited effect, also stimulates insulin secretion and improves insulin sensitivity. Tirzepatide, which combines the actions of these hormones, is administered subcutaneously once a week, with doses ranging from 5 to 15 mg. The efficacy of Tirzepatide has been evaluated in several clinical trials. The most common adverse effects include nausea, vomiting, and diarrhea, which are mild to moderate. No significant association with pancreatitis or other serious adverse events was observed. Tirzepatide did not show a significant increase in the risk of adverse cardiovascular events. It is concluded that Tirzepatide is a promising option for the treatment of obesity and type 2 diabetes, offering advantages over other therapies, with significant weight loss and an acceptable safety profile. Its ability to combine the effects of GLP-1 and GIP may

provide more effective control of satiety and food intake, making it a valuable alternative in the management of these conditions.

Keywords: Drug therapy; Overweight; Drug-related side effects and adverse reactions; Weight loss.

1. Introdução

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a obesidade pode ser definida como o excesso de gordura corporal, em quantidade que determina prejuízos à saúde. Trata-se de uma doença crônica que afeta pessoas de diferentes idades e grupos sociais. Segundo dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2019, aproximadamente 20% da população brasileira adulta é considerada obesa. Isso representa um aumento considerável em relação aos dados de 2013, quando a taxa de obesidade era de 17,5%. Além disso, a pesquisa apontou também que tal condição é mais comum em mulheres (23,9%) do que em homens (16,2%), e que sua prevalência tende a aumentar com o avanço da idade (ABESO, 2023).

Na literatura, existe um consenso de que a etiologia da obesidade é bastante complexa, apresentando um caráter multifatorial. Apesar de haver um constante apelo às características genéticas como fatores preditores, ainda existem controvérsias quanto ao seu real impacto no ganho de peso (BRASIL. Ministério da Saúde, 2020). Por outro lado, grandes estudos apontam que sua origem está condicionada, principalmente, ao estilo de vida, envolvendo os perfis alimentar e de atividade física, além de fatores inerentes ao meio em que os indivíduos estão inseridos, como o acesso aos cuidados de saúde, fatores políticos, socioculturais, educacionais e econômicos (DIAS, et al., 2017).

Independentemente da causa, a obesidade tem implicações relevantes à saúde do indivíduo. Valores de índice de massa corpórea (IMC) acima da normalidade estão relacionados a um maior risco para doenças crônicas não transmissíveis, tais como doenças cardiovasculares, diabetes, doenças musculoesqueléticas e alguns tipos de câncer, além de maiores índices de mortalidade (WOF, 2024).

Nesse sentido, percebe-se que a busca por intervenções capazes de tratar a obesidade vão ao encontro do seu crescimento bem como das sequelas físicas e psíquicas que tal patologia pode desencadear no indivíduo. O tratamento da obesidade é complexo e multidisciplinar, de forma que as mudanças de estilo de vida e as técnicas cognitivo-comportamentais são consideradas fundamentais, e o tratamento farmacológico pode ser usado como importante adjuvante para se obter o sucesso terapêutico (WANDERLEY, 2010).

Dentre os medicamentos aprovados no Brasil para tratamento da obesidade uma classe tem se destacado: os agonistas dos receptores de GLP-1. Esses medicamentos foram desenvolvidos, a priori, para o tratamento do diabetes mellitus tipo II, mas que levaram à redução significativa do peso de pacientes diabéticos, impulsionando sua utilização também no tratamento da obesidade. Os representantes da classe comercializados atualmente no Brasil são a Liraglutida e Semaglutida (ABESO, 2023).

Dentre os fármacos acima citados, a Tirzepatida tem ganhado destaque. O medicamento foi aprovado no Brasil em 2023 e sua molécula difere dos demais agonistas dos receptores do GLP-1, por agir de forma dual, estimulando também os receptores polipeptídico inibitório gástrico (GIP) o que potencializa a redução do peso corporal e melhora o controle glicêmico. Essa ação combinada faz da Tirzepatida uma opção promissora no manejo da obesidade, oferecendo benefícios adicionais em relação aos medicamentos tradicionais. A sua eficácia e segurança vêm sendo confirmadas por estudos clínicos recentes, posicionando-a como um avanço significativo no tratamento farmacológico da obesidade (CFF, 2023). Em relação aos demais representantes da classe, a Tirzepatida apresenta algumas diferenças significativas. A perda de peso com o uso da Tirzepatida tende a ser mais pronunciada em comparação com outros agonistas GLP-1. Estudos indicam que a Tirzepatida, devido ao seu mecanismo de ação dual, atua não apenas no receptor de GLP-1, mas também no receptor de GIP (peptídeo inibidor gástrico), o que contribui para uma maior eficácia na redução do peso corporal (BAKER et al., 2023).

O consumo desses medicamentos visando a perda de peso tem aumentado exponencialmente. Segundo a Associação Médica Brasileira, a indústria farmacêutica tem um faturamento de 3,7 bilhões de reais com medicamentos à base de Semaglutida. Por outro lado, a Liraglutida teve um faturamento acima de 500 milhões de reais em 2022, segundo o Anuário Estatístico do Mercado de 2022. (SLOMPO et al, 2024) avaliou as vendas de agonistas dos receptores de GLP-1 em 30 farmácias do município de Maringá ao longo de 2021 e 2022. Constatou-se que foram vendidas 23.174 unidades desses medicamentos durante o período analisado e um aumento de 59,65% das vendas em 2022 quando comparado a 2021. Acredita-se que com a aprovação da Tirzepatida esses números tendem a aumentar ainda mais.

Uma vez que a venda desses medicamentos não exige a retenção da prescrição pelas farmácias, muitas vezes seu uso é feito de forma indiscriminada e sem acompanhamento médico, aumentando consideravelmente os riscos à saúde do usuário. Reações adversas como náuseas, vômitos, diarreia e constipação já são bem estabelecidas para o uso dos agonistas dos receptores do GLP-1 (DUTTA, Deep et al.2021). Porém, deve-se atentar para reações adversas graves como pancreatite, reações de hipersensibilidade e aumento da incidência de tumores da tireoide, observados em estudos pré-clínicos com roedores (American Diabetes Association, 2022). Estes efeitos adversos salientam a importância de uma supervisão médica rigorosa em relação ao consumo desses fármacos, sobretudo em relação à Tirzepatida por ser a mais recente de todas e com um mecanismo de ação diferente dos demais representantes da classe.

O presente trabalho tem como objetivo apresentar uma revisão de literatura com análise e descrição sobre a eficácia da Tirzepatida na perda de peso, seu perfil de segurança.

2. Metodologia

O presente estudo é uma revisão integrativa, método que busca a atualização de determinado assunto por meio da análise, identificação e sintetização de diferentes estudos com objetivos concomitantes (Souza Marcela Tavares, et al, 2010). A pesquisa seguiu sete passos: a) identificação do tema; b) definição da base de dados a ser consultada; c) definição dos descritores a serem empregados na busca; d) critérios de inclusão e exclusão; e) categorização dos trabalhos encontrados; f) definição das informações a serem extraídas e g) interpretação dos resultados.

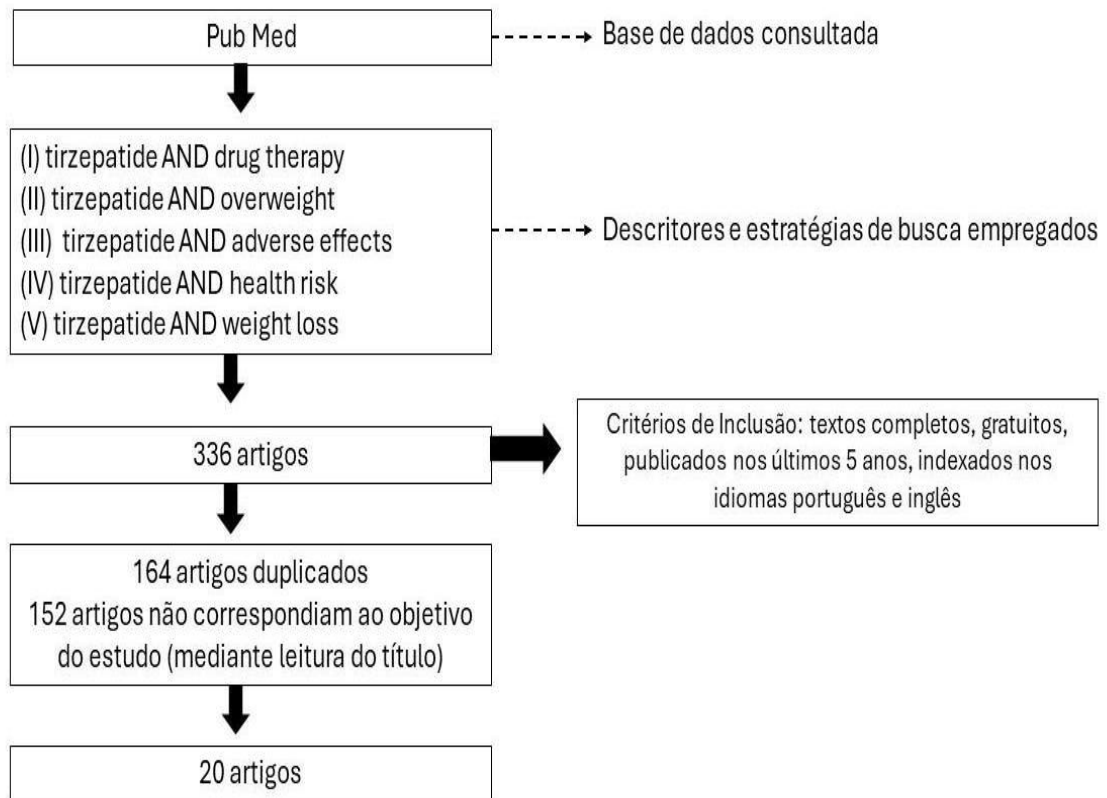
Dessa forma, o primeiro passo para a realização da pesquisa foi a definição do tema: eficácia e segurança da Tirzepatida no tratamento da obesidade. Em seguida, definiu-se que a busca pelos artigos seria realizada na plataforma Pubmed, devido ao seu extenso acervo voltado para a área de ciências da saúde.

A partir de então, a pesquisa foi consolidada empregando-se termos definidos de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), sendo escolhidas cinco estratégias de busca: (I) “Tirzepatida AND Drug therapy”; (II) “Tirzepatida AND Overweight”; (III) “Tirzepatida AND Adverse effects”; (IV) “Tirzepatida AND Health risk”; (V) “Tirzepatida AND Weight loss”.

Como critérios de inclusão optou-se por estudos publicados nos últimos 5 anos, disponíveis na íntegra, gratuitos, e indexados em português e inglês. Artigos duplicados, em idiomas diferentes dos citados e divergentes da temática proposta foram excluídos.

A busca realizada a partir dos critérios acima descritos resultou em 336 artigos os quais 164 estavam duplicados. Após leitura do título e resumo, percebeu-se que 152 artigos não correspondiam ao tema proposto pelo estudo sendo, portanto, excluídos. Por fim, selecionou-se 20 artigos, os quais foram lidos na íntegra e categorizados para posterior discussão dos resultados. A Figura 1 ilustra o fluxograma de busca e seleção dos artigos.

Figura 1 - Fluxograma de busca e seleção de artigos na base de dados Pubmed.



Fonte: Autores (2024).

3. Resultados e Discussão

O presente estudo analisou os dados de 20 trabalhos acerca da eficácia e segurança da Tirzepatida no tratamento da obesidade, comparando seus efeitos aos agonistas dos receptores de GLP-1 já disponíveis no mercado. O Quadro 1 sintetiza os artigos selecionados para a construção dessa revisão da literatura, apontando os autores do estudo, título, objetivo e principais resultados encontrados.

Quadro 1 - Características dos artigos analisados.

Autores	Título	Objetivos	Principais resultados
Abdel-Malek M et al., 2023	Pharmacotherapy for chronic obesity management: a look into the future	Abranger os últimos resultados de ensaios clínicos de novos agentes e terapias emergentes, com foco nos mecanismos neuroendócrinos envolvidos no tratamento da obesidade.	Baseado nos resultados do estudo SURMOUNT-1 de Fase III, a Tirzepatida parece ser o atual pioneiro na futura farmacoterapia da obesidade. No entanto, trabalhos futuros terão de abordar o impacto do tratamento prolongado da Tirzepatida no que tange à segurança e tolerabilidade, bem como as consequências da cessação na recuperação do peso.
Cai W, et al., 2024	Tirzepatide as a novel effective and safe strategy for treating obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.	Avaliar, sistematicamente, a eficácia e segurança da Tirzepatida no tratamento da obesidade com base em indicadores como índice de massa corporal, circunferência da cintura e peso.	O uso da Tirzepatida apresenta uma redução de peso de 20-25% a mais em comparação com outros agonistas dos receptores de GLP-1, insulina e placebo. A incidência de outros eventos adversos não apresentou diferenças estatísticas significativas em comparação ao grupo controle ($p > 0,05$).
Chavda VP, et al., 2022	Tirzepatide, a New Era of Dual-Targeted Treatment for Diabetes and Obesity: A Mini Review	Apresentar uma visão geral da Tirzepatida como um agente terapêutico promissor para o tratamento de diabetes ou obesidade e destacar sua superioridade a outros agentes semelhantes.	Ensaio clínico de fase I apontaram para a diminuição do apetite e redução do peso. Os eventos adversos mais comumente relatados foram náuseas, vômitos e diarreia, geralmente associados ao aumento da dose.
Farzam K, et al., 2024	Tirzepatide	Analisar se o uso de Tirzepatida está associado a um risco cardiovascular elevado.	O tratamento semanal com Tirzepatida não está associado a um risco cardiovascular excessivo, cumprindo os critérios de segurança e resultando no encerramento antecipado do estudo SURPASS-4.
Gallwitz B. et al., 2022	Clinical perspectives on the use of the GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide for the treatment of type2 diabetes and obesity.	Abordar os programas de estudos clínicos sobre a Tirzepatida (SURPASS e SURMOUNT), apresentando seus respectivos resultados, e destacar o emprego desse fármaco no tratamento da obesidade e outras comorbidades relacionadas ao diabetes mellitus tipo 2.	O estudo SURPASS-1apontou que o uso da Tirzepatida contribuiu para uma redução do peso corporal sem aumentar o risco de hipoglicemia, mantendo um perfil de segurança semelhante aos análogos do GLP-1.
Heise T. et al., 2023	Tirzepatide Reduces Appetite, Energy Intake, and Fat Mass in People With Type 2 Diabetes.	Investigar os efeitos da Tirzepatida na composição corporal e na redução do apetite, a fim de entender os possíveis mecanismos que contribuem para a perda de peso induzida por este medicamento	As análises de composição corporal indicaram que a perda de peso relacionada ao uso da Tirzepatida deve-se, principalmente, à redução do apetite com consequente diminuição do tecido adiposo.
Lin F. et al., 2023	Weight loss efficiency and safety of tirzepatide: A Systematic review.	Investigar a eficácia e segurança da Tirzepatida para a perda de peso em pacientes diabéticos tipo 2 e obesos.	A Tirzepatida foi eficaz na redução do peso corporal em pacientes com obesidade. Além disso, o grupo Tirzepatida apresentou uma maior incidência de eventos adversos gastrointestinais quando comparado com placebos e insulina basal. Já a incidência de eventos adversos graves e hipoglicemia foi menor em comparação com os outros grupos de medicamentos.
Malecki MT et al., 2023	Predictors of $\geq 15\%$ Weight Reduction and Associated Changes in Cardiometabolic Risk Factors With Tirzepatide in Adults With Type 2 Diabetes in SURPASS 1-4	Identificar novas estratégias para redução do peso corporal em mais de 15% a partir do uso de Tirzepatida e descrever os parâmetros clínicos associados aos participantes que alcançaram diferentes categorias de redução de peso corporal ($<5\%$, $\geq 5\%$ a $<10\%$, $\geq 10\%$ a $<15\%$ e $\geq 15\%$) em quatro estudos do programa de ensaios clínicos de fase 3 SURPASS.	Os fatores associados a melhor redução de peso corporal acima de 15% com Tirzepatida, foram a partir de doses mais altas do medicamento. A partir da maior redução do peso corporal, houve também maiores reduções na HbA1c, triglicérides, ALT, circunferência da cintura e pressão arterial.
Melson E et al., 2023	Future therapies for obesity	Discutir farmacoterapias emergentes para a obesidade, incluindo aquelas em fase de desenvolvimento, com foco nas combinações de hormônios intestinais.	Pacientes não diabéticos em uso de Tirzepatida, em doses de 10-15mg, tiveram uma redução de 9,5 a 12,9kg no peso corporal, obtendo um resultado superior quando comparado ao placebo e Semaglutida 1mg. Verificou-se também que, em pacientes diabéticos tipo 2, houve maior inibição do apetite quando comparado ao placebo.
Nauck MA. et al., 2022	Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regrading glycaemic control and body weight reduction.	Investigar a eficácia, segurança e perfil de efeitos adversos decorrentes do uso da Tirzepatida no tratamento de pacientes com diabetes tipo 2.	Pacientes em uso da Tirzepatida perderam acima de 10% do peso corporal, apontando para sua maior eficácia na redução do peso quando comparada à insulina e análogos do GLP-1. Em relação aos efeitos adversos, foram semelhantes àqueles relacionados ao uso dos análogos do GLP-1.
Nicholls SJ. Et al., 2024	Reduction of prevalence of patients meeting the criteria for metabolic syndrome with tirzepatide: a post hoc analysis from the SURPASS Clinical Trial Program.	Avaliar o impacto do uso da Tirzepatida em pacientes portadores de síndrome metabólica nos ensaios clínicos SURPASS, além de investigar a relação entre a perda de peso induzida pela Tirzepatida e a prevalência de pacientes com síndrome metabólica.	Os ensaios SURPASS apontaram que entre 7% e 43% dos pacientes tiveram uma redução em torno de 15% do peso corporal decorrente do uso da Tirzepatida. Tal efeito contribuiu diretamente para a redução da prevalência de síndrome metabólica entre os participantes do estudo.
Sattar N, et al., 2022	Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis.	Avaliar o risco de eventos cardiovasculares decorrentes do uso da Tirzepatida.	O tratamento semanal com Tirzepatida nas dosagens de 5, 10 e 15mg não foi associado ao aumento do risco de eventos cardiovasculares em portadores de diabetes tipo 2.

Autores	Título	Objetivos	Principais resultados
Sinha, Rachel et al. 2023	Efficacy and Safety of Tirzepatide in Type 2 Diabetes and Obesity Management	O estudo visa avaliar a eficácia e segurança do Tirzepatida no tratamento do diabetes tipo 2 e da obesidade. Evidências dos ensaios clínicos SURPASS e SURMOUNT mostram que o Tirzepatida, administrado semanalmente, promove perda de peso significativa e bom controle glicêmico, melhorando fatores de risco cardiometabólicos.	Os ensaios SURPASS mostraram que Tirzepatida (5-15 mg/semana) reduz a hemoglobina glicada, o peso corporal e fatores de risco cardiometabólico em pacientes com diabetes tipo 2, superando o placebo e outros tratamentos. Em pessoas obesas sem diabetes, Tirzepatida também reduziu significativamente o peso, mostrando tolerabilidade comparável aos análogos de GLP-1.
Várkonyi, Tamás T. et al. 2023	Perspectives on weight control in diabetes – Tirzepatide	O objetivo desse artigo é mostrar a perspectivas sobre o controle de peso no diabetes com uso de Tirzepatida. O tratamento com tirzepatide resulta em melhora do controle glicêmico e perda de peso em indivíduos com DT2. Os efeitos gerais, particularmente a eficácia glicêmica do tirzepatide, foram recentemente apresentados em vários artigos de revisão excelentes. A revisão atual se concentra no controle de peso e em vários aspectos associados ao tirzepatide.	No início do estudo, a síndrome metabólica estava presente em 83% a 88% dos participantes. Após 52 semanas, o tirzepatide reduziu essa prevalência para 52% a 59%, enquanto a insulina glargina não mostrou alteração. A síndrome metabólica é definida por pelo menos três dos seguintes critérios: circunferência da cintura > 102 cm, glicose em jejum ≥ 100 mg/dl ou HbA1c ≥ 5,7%, pressão arterial elevada, triglicérides elevados e colesterol HDL baixo.
Vázquez LA et al., 2023	Glycaemic Control and Weight Reduction: A Narrative Review of New Therapies for Type 2 Diabetes	Discutir os impactos da Tirzepatida na redução da glicemia e perda de peso.	O estudo SURPASS-2 apontou que o uso de Tirzepatida (15mg) contribuiu para uma redução média do peso corporal de 12,4 kg, o qual foi progressivo e dose-dependente.
Wadden TA et al., 2023	The Role of Lifestyle Modification with Second-Generation Anti-obesity Medications: Comparisons, Questions, and Clinical Opportunities	Apontar modificações no estilo de vida capazes de contribuir para a perda de peso, além de trazer informações sobre uma nova geração de medicamentos antiobesidade.	Mudanças no estilo de vida, associadas ao uso de fármacos como a Tirzepatida tem um benefício superior na perda de peso quando comparado ao uso de medidas farmacológicas e não farmacológicas isoladamente.
Wadden TA. Et al., 2023	Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial.	Investigar a eficácia da Tirzepatida na redução de peso em adultos não diabéticos, com sobrepeso ou obesidade.	Indivíduos com sobrepeso ou obesidade, que inicialmente perdem de 5-10% do peso corporal através de intervenções no estilo de vida podem alcançar um resultado mais significativo ao associarem a Tirzepatida ao tratamento.
Xiaoyu N. et al., 2024	The Effect of Tirzepatide on Weight, Lipid Metabolism and Blood Pressure in Overweight/Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Explorar os efeitos da Tirzepatida na redução do peso, melhora do perfil lipídico e controle da pressão arterial em pacientes diabéticos tipo II com sobrepeso.	Comparados aos grupos tratados com análogos do GLP-1, insulina e placebo, o grupo em uso de Tirzepatida obteve maior redução de peso, com as doses de 10 mg e 15 mg sendo mais eficazes que a de 5 mg.
Zeng Q. et al., 2023	Safety issues of tirzepatide (pancreatitis and gallbladder or biliary disease) in type 2 diabetes and obesity: a systematic review and metaanalysis.	Avaliar a segurança da Tirzepatida, com foco no risco de pancreatite e doenças da vesícula biliar, em indivíduos que possuem diabetes tipo 2 e obesidade.	Não houve associação significante entre o uso de Tirzepatida e aumento do risco de pancreatite, sobretudo quando comparado aos grupos em uso de insulina basal, análogos do GLP-1 e placebo). Além disso, não houve uma correlação estatisticamente significativa entre o uso de Tirzepatida e a ocorrência de colelitíase, colecistite, doenças biliares ou condições relacionadas à vesícula biliar.
Zweihary AM. et al., 2024	Safety and Effectiveness of Tirzepatide Use in Obesity Without Type 2 Diabetes Mellitus.	Avaliar a eficácia e segurança da Tirzepatida em indivíduos obesos sem DM2.	Os resultados evidenciam uma boa tolerância geral à Tirzepatida, sendo comuns efeitos colaterais leves a moderados. O uso desse medicamento resultou em reduções substanciais no peso corporal em comparação com placebo ou tratamento padrão, especialmente com terapias de duração mais prolongada. Além disso, a administração de Tirzepatida promoveu melhorias em diversos fatores metabólicos.

Fonte: Autores (2024).

A presente revisão da literatura aponta várias correlações entre a utilização da Tirzepatida e a obesidade, um dos mais graves problemas de saúde enfrentados atualmente. No Brasil, essa doença crônica aumentou 72% nos últimos treze anos, saindo de 11,8% em 2006 para 20,3% em 2019 (ABESO, 2023).

Os hormônios GIP e GLP-1, liberados pelo trato gastrointestinal após a ingestão de alimentos, regulam a glicose no sangue. O GLP-1 estimula a secreção de insulina, reduz o apetite e melhora a função cardiovascular, enquanto o GIP também estimula a secreção de insulina, mas com efeito mais limitado. Ambos são utilizados em terapias para diabetes tipo 2 e obesidade. O GLP-1 reduz o apetite e aumenta a saciedade ao atuar no núcleo arqueado do hipotálamo, que regula a ingestão

alimentar. Além disso, ele estimula a secreção de insulina pelas células beta do pâncreas em resposta a níveis elevados de glicose, melhorando o controle glicêmico e contribuindo para a perda de peso. Todavia, a Tirzepatida é uma molécula sintética contendo 39 aminoácidos com dupla funcionalidade que tem como alvo os receptores de GLP-1 e GIP (ABDEL-MALEK, 2023). O GIP é secretado pelo jejuno, atuando a partir de seus receptores GIPR localizados nas células beta pancreáticas, fazendo com que ocorra a secreção de insulina estimulada pela glicose. O GIPR também atua nas células alfa pancreáticas potencializando a secreção de glucagon que é estimulada por aminoácidos (CHAVDA, 2022). Além disso, ele contribui para liberação de insulina de primeira fase melhorando a sensibilidade à insulina e resultando em um efeito hipoglicêmico mais eficaz e estável (XIAOYU, 2024). Outro efeito benéfico do agonista GIP demonstrados em ensaios clínicos foi na melhora acentuada no perfil de lipoproteínas, mostrando que ele é um importante colaborador dos benefícios metabólicos apresentados pela Tirzepatida (Nicholls, 2024). Já o GLP-1 é um hormônio secretado no íleo que promove redução do apetite, retardo no esvaziamento gástrico, aumento da secreção de insulina e inibição da secreção de glucagon (MELSON, 2023). Os estudos mostraram que aparentemente a Tirzepatida tende a ativar de maneira preferencial os receptores GIP em relação aos receptores GLP-1 em sistemas celulares isolados (NAUCK., 2022). Logo, baseando nesses hormônios e suas ações, novas terapias como a Tizerpatida vêm surgindo a partir da junção dessas moléculas que podem atuar de formas sinérgicas e complementares, trazendo novas terapias para controle da obesidade (ABDEL-MALEK, 2023; CHAVDA, 2022; MELSON E, 2023; VÁZQUEZ, 2023; XIAOYU, 2024).

Sua administração é feita por via subcutânea uma vez na semana com doses entre 5 a 15 mg, com meia-vida prolongada de cinco dias e potência cinco vezes maior no receptor GLP-1. Assim, a Tirzepatida foi desenvolvida baseada em que a ação metabólica do GIP aumenta a eficácia clínica observada com agonistas do receptor GLP-1, logo, ela pode ampliar o benefício terapêutico na redução do peso corporal e da glicose (ABDEL-MALEK, 2023).

Em relação à farmacocinética, o fármaco possui uma biodisponibilidade de aproximadamente 80%, seus níveis séricos máximos podem ser atingidos entre 8 a 72 horas. Em relação a sua distribuição, o volume médio de distribuição em estado estacionário (Vd) da Tirzepatida é de cerca de 10,3 L. Sua ligação à albumina plasmática é muito alta (99%). O metabolismo da Tizerpatida ocorre em aminoácidos individuais em diversos tecidos do corpo. Sua eliminação ocorre na urina e nas fezes como metabólitos (FARZAM, 2024; GALLWITZ, 2022).

O GLP-1 e o GIP são incretinas que desempenham papéis essenciais no controle da saciedade e da ingestão alimentar. Após a ingestão de alimentos, o GLP-1 é liberado pelas células L do intestino delgado e exerce várias funções importantes: inibe a secreção de glucagon pelas células alfa do pâncreas, reduzindo a produção hepática de glicose; estimula a liberação de insulina pelas células beta pancreáticas, ajudando a controlar os níveis de glicose no sangue; e diminui a motilidade gastrointestinal, retardando o esvaziamento gástrico e prolongando a sensação de saciedade, o que contribui para uma redução na ingestão calórica (MELSON, 2023; XIAOYU, 2024). Por sua vez, o GIP, secretado pelas células K do jejuno, promove a secreção de insulina, particularmente em resposta a elevações da glicose no sangue, e influencia moderadamente a secreção de glucagon (MELSON, 2023). A Tirzepatida, um agonista dual dos receptores GLP-1 e GIP, combina esses efeitos para proporcionar um controle mais eficiente da saciedade e do apetite. Ao ativar simultaneamente os receptores GLP-1 e GIP, a Tirzepatida oferece um controle mais robusto dos níveis de glicose e uma maior sensação de satisfação pós-refeição, contribuindo para a redução do consumo alimentar e a perda de peso por meio da atuação em mecanismos sinérgicos e complementares (XIAOYU, 2024). Existe evidência de que os receptores GIP no hipotálamo podem regular a ingestão alimentar (VÁRKONYI, 2023). Comparando os medicamentos disponíveis no mercado para a redução de peso, a Tirzepatida possui melhor resultado. De acordo com estudos realizados, o tratamento com tirzepatide demonstrou reduções significativas no peso corporal em comparação com placebo e Semaglutida, resultando em maior redução da massa gorda (HEISE, 2023).

Inúmeros ensaios clínicos foram realizados para avaliar a eficácia da Tirzepatida na perda de peso e controle da obesidade. Em um estudo de fase I, a Tirzepatida foi testada em doses de 1 mg, 5 mg, 10 mg e 15 mg, comparando-se com placebo. Os resultados mostraram uma redução do peso corporal e da HbA1c de maneira dependente da dose, com a dose de 15 mg resultando em uma perda média de peso de aproximadamente 12% após 26 semanas, superando as doses de 10 mg (ABDEL-MALEK, 2023). Em um ensaio de fase II, foram avaliados três regimes de escalonamento de dose em pacientes com diabetes tipo 2: 12 mg (4 mg semanas 0–3; 8 mg semanas 4–7; 12 mg semanas 8–11), 15 mg-1 (2,5 mg semanas 0–1; 5 mg semanas 2–3; 10 mg semanas 4–7) e 15 mg-2 (2,5 mg semanas 0–3; 7,5 mg semanas 4–7; 15 mg semanas 8–11). Os resultados mostraram uma perda de peso dose-dependente, variando de -5,3 a -5,7 kg nos grupos de Tirzepatida, em comparação com -0,5 kg no grupo placebo (ABDEL-MALEK, 2023; NAUCK, 2022). Nos estudos de fase III (SURPASS), Tirzepatida foi administrada em doses de 5 mg, 10 mg e 15 mg, por via subcutânea uma vez por semana, comparando-se com placebos, insulina, Semaglutida e Dulaglutida. Os regimes de dose incluíram 2,5 mg nas semanas 0–3, 7,5 mg nas semanas 4–7 e 15 mg nas semanas 8–11. Os estudos variaram em duração: 40 semanas para quatro estudos, 52 semanas para outros quatro, 26 semanas para um estudo e 12 semanas para outro (ABDEL-MALEK, 2023; LIN, 2023). Logo, ao analisar os estudos realizados, concluímos que diversas doses da Tirzepatida foram eficazes na perda de peso corporal quando associadas a dieta e mudanças do estilo de vida e também quando comparadas com outros medicamentos. Quando comparamos os resultados da perda de peso da Tirzepatida com placebos, insulinas e GLP-1 Ras, foi evidenciado que a Tirzepatida pode reduzir o peso de pacientes com DM2 e obesos (ABDEL-MALEK, 2023; LIN, 2023; MALECKI, 2023; NICHOLLS, 2024; SINHA, 2023; WADDEN, 2023; WADDEN, 2023; ZWEIHARY, 2024). Em comparação com os placebos, os pacientes que foram tratados com Tirzepatida apresentaram uma perda de peso superior quando comparado com o grupo placebo. Em estudos clínicos, a redução média de peso foi significativamente maior nos grupos que receberam Tirzepatida, com reduções variando de 15% a 20% do peso corporal inicial, enquanto o grupo placebo apresentou mudanças mínimas ou nenhuma perda de peso significativa (ABDEL-MALEK, 2023; LIN, 2023; WADDEN, 2023). Já em comparação com regimes baseados em insulina, a Tirzepatida demonstrou ser muito mais eficaz na promoção da perda de peso. Enquanto a insulina pode estar associada ao ganho de peso em alguns pacientes, a Tirzepatida resultou em uma perda de peso média substancialmente maior, destacando sua superioridade como tratamento para pacientes com DM2 que também enfrentam obesidade (MALECKI, 2023; SINHA, 2023; WADDEN, 2023). Quando comparada com Agonistas do Receptor GLP-1 como a Semaglutida, a Tirzepatida demonstrou uma eficácia superior em termos de perda de peso. Estudos indicam que a Tirzepatida pode levar a uma perda de peso adicional de 5% a 7% em comparação com o que é observado com GLP-1 RAs como a Semaglutida, tornando-se uma opção ainda mais potente para o tratamento da obesidade (Nicholls SJ., 2024) (Zweihary, 2024). Outros estudos também mostraram a eficácia da Tirzepatida quando comparadas com Liraglutida e Semaglutida, evidenciando maior redução de peso em pacientes obesos (ABDEL-MALEK, 2023; GALLWITZ, 2022; HEISE, 2023; LIN, 2023; MALECKI, 2023; MELSON, 2023; NICHOLLS, 2024; SINHA, 2023; VÁRKONYI, 2023; VÁZQUEZ, 2023; WADDEN, 2023; WADDEN, 2023).

É importante ressaltar quantos os possíveis efeitos adversos do medicamento. Inúmeros estudos foram realizados, os quais chegaram à conclusão que os efeitos colaterais que podem existir com o uso do novo medicamento, são praticamente os mesmos dos demais medicamentos já existentes no mercado. Além da eficácia, o medicamento possui segurança para o uso. Os resultados evidenciam uma boa tolerância geral à Tirzepatida, sendo comuns efeitos colaterais leves a moderados.

Além disso, é importante salientar que não houve associação significante entre o uso de Tirzepatida e aumento do risco de pancreatite, sobretudo quando comparado aos grupos em uso de insulina basal, análogos do GLP-1 e placebo). Ademias, não houve uma correlação estatisticamente significativa entre o uso de Tirzepatida e a ocorrência de colelitíase, colecistite, doenças biliares ou condições relacionadas à vesícula biliar (ZENG, 2023). Foram realizados uma série de estudos com o objetivo de analisar os possíveis efeitos adversos do uso do novo medicamento, em sua grande maioria, as reações

adversas gastrointestinais da Tirzepatida incluíram principalmente náuseas, vômitos, diarreia e diminuição do apetite (Cai, 2024), esses efeitos são geralmente observados na síndrome do intestino irritável e podem sugerir um efeito potencial da Tirzepatida na microbiota intestinal. Em relação aos eventos cardiovasculares, a Tirzepatida não está relacionada há um maior risco cardiovascular excessivo, segundo estudos SURPASS-4 (SATTAR, 2022).

A Tirzepatida, um agonista dual dos receptores GLP-1 e GIP, tem emergido como uma opção promissora no tratamento da obesidade e do diabetes tipo 2. No entanto, como com qualquer tratamento farmacológico, o uso prolongado pode estar associado a efeitos adversos que requerem monitoramento e gerenciamento cuidadosos. No entanto, os efeitos adversos, especialmente a longo prazo, necessitam de uma avaliação cuidadosa. O monitoramento regular e a gestão precoce desses efeitos são essenciais para maximizar os benefícios terapêuticos e minimizar os riscos para os pacientes.

4. Conclusão

Neste estudo, analisamos a eficácia do medicamento Tirzepatida para a redução de peso, bem como os seus efeitos colaterais. A partir dos resultados obtidos, foi evidenciado um impacto favorável no uso do medicamento para a redução de peso, alcançando resultados positivos. Observou-se que a Tirzepatida pode reduzir significativamente o IMC (índice de massa corporal) dos pacientes, sendo que a Tirzepatida tem uma vantagem de 20-25% na perda de peso, quando comparada aos outros fármacos. Estudos evidenciaram uma diminuição importante na HbA1c, e os níveis de glicose pós-prandial também foram reduzidos. A Tirzepatida demonstrou uma redução significativa e dependente da dose nos parâmetros glicêmicos em pacientes com DM2, superando os resultados obtidos com Dulaglutida e Semaglutida.

Outro achado significativo constatou-se que as diferenças no tratamento foram notáveis já nas primeiras semanas, com a Tirzepatida mostrando uma perda de peso maior em comparação com o placebo e Semaglutida.

É importante ressaltar que a incidência de outros eventos adversos, incluindo pancreatite, colecistite, eventos cardiovasculares adversos maiores-4, reações de hipersensibilidade e neoplasias não apresentou diferenças estatísticas significativas em comparação ao grupo controle ($p > 0,05$). Além disso, os eventos adversos mais comumente relatados foram náuseas, vômitos e diarreia, que foram leves a moderados e ocorreram principalmente durante o período de aumento da dose.

Ademais, com seu desenvolvimento promissor, a Tirzepatida pode se tornar uma importante opção terapêutica para o tratamento de DM2 e possivelmente da obesidade.

Dito isso, é possível observar que a maioria das pessoas que usaram o medicamento não tiveram efeitos adversos, o que possivelmente indica a segurança do uso simultâneo desta droga com outros medicamentos. No entanto, a Tirzepatida oferece uma vantagem em comparação com os demais medicamentos, pois apresenta um maior potencial na redução de gordura.

Para trabalhos futuros, seria interessante explorar abordagens mais aprofundadas sobre o efeito da Tirzepatida, considerando sua eficácia e seus efeitos adversos em diferentes tipos de pacientes e duração do tratamento. Além disso, análises comparativas entre a Tirzepatida e as outras terapias medicamentosas para controle da obesidade podem oferecer novas contribuições para a área. Por fim, o uso de novos estudos e ensaios clínicos, podem ampliar as possibilidades de pesquisa e enriquecer os resultados obtidos.

Referências

ABDEL-MALEK, Mariana; YANG, Lisa; ALEXANDER DIMITRI MIRAS. Pharmacotherapy for chronic obesity management: a look into the future. *Internal and Emergency Medicine*, v. 18, n. 4, p. 1019–1030, 2023. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10326094/>>.

BAKER, Danial E.; WALLEY, Kaitlyn; LEVIEN, Terri L. Tirzepatide. *Hospital Pharmacy*, p. 001857872211257, 2022.

- CAI, Wenting; ZHANG, Ruobin; YAO, Yao; *et al.* Tirzepatide as a novel effective and safe strategy for treating obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Public Health*, v. 12, 2024. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38356942/>>.
- CHAVDA, Vivek P; JINAL AJABIYA; DIVYA TELI; *et al.* Tirzepatide, a New Era of Dual-Targeted Treatment for Diabetes and Obesity: A Mini-Review. *Molecules*, v. 27, n. 13, p. 4315–4315, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9268041/>>.
- DIAS, Patricia Camacho; HENRIQUES, Patrícia; ANJOS, Luiz Antonio dos; *et al.* Obesidade e políticas públicas: concepções e estratégias adotadas pelo governo brasileiro. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 33, n. 7, 2017. Disponível em: <<https://www.scielo.org/article/csp/2017.v33n7/e00006016/pt>>.
- DUTTA, Deep; SURANA, Vineet; SINGLA, Rajiv; *et al.* Efficacy and safety of novel twincretin tirzepatide a dual GIP and GLP-1 receptor agonist in the management of type-2 diabetes: A Cochrane meta-analysis. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, v. 25, n. 6, p. 475–475, 2021. Disponível em: <https://journals.lww.com/indjem/fulltext/2021/11000/efficacy_and_safety_of_novel_twincretin.2.aspx>
- FARZAM Kpatel P. Tirzepatide. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36251836/>>.
- GALLWITZ, B. Clinical perspectives on the use of the GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide for the treatment of type-2 diabetes and obesity. *Frontiers in Endocrinology*, v. 13, 13 out. 2022. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36313764/>
- HEISE, T. *et al.* Tirzepatide Reduces Appetite, Energy Intake, and Fat Mass in People With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 1 mar. 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36857477/>>
- HORVATICH, Guilherme. Tizerpatida: Anvisa aprova novo medicamento promissor para o tratamento de diabetes tipo 2. Conselho Federal de Farmácia. Disponível em: <<https://site.cff.org.br/noticia/Noticias-gerais/25/09/2023/tizerpatida-anvisa-aprova-novo-medicamento-promissor-para-o-tratamento-de-diabetes-tipo-2>>.
- LIN, F. *et al.* Weight loss efficiency and safety of tirzepatide: A Systematic review. *PloS One*, v. 18, n. 5, p. e0285197, 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37141329/>>
- MALECKI, M. T. *et al.* Predictors of $\geq 15\%$ Weight Reduction and Associated Changes in Cardiometabolic Risk Factors With Tirzepatide in Adults With Type 2 Diabetes in SURPASS 1–4. *Diabetes Care*, 12 out. 2023. Disponível em: > <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37824793/>
- MELSON, E.; MIRAS, A. D.; & PAPANMARGARITIS, D. Future therapies for obesity. *Clinical Medicine*, v. 23, n. 4, p. 337–346, 1 jul. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10541050/>
- MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS PORTARIA SCTIE/MS Nº 53, DE 11 DE NOVEMBRO DE 2020. [s.l.: s.n., s.d.]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20201113_pcdt_sobrepeso_e_obesidade_em_adultos_29_10_2020_final.pdf>.
- MOREIRA, Rodrigo Oliveira; VALERIO, Cynthia Melissa; VILLELA-NOGUEIRA, CRISTIANE ALVES; *et al.* Brazilian evidence-based guideline for screening, diagnosis, treatment, and follow-up of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in adult individuals with overweight or obesity: A joint position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM), Brazilian Society of Hepatology (SBH), and Brazilian Association for the Study of Obesity and Metabolic Syndrome (Abeso). *Arch. Endocrinol. Metab.*, v. 67, n. 6, 2023. Disponível em: <<https://www.aem-sbem.com/wp-content/plugins/xml-to-html/include/lens/index.php?xml=2359-4292-aem-67-06-e230123.xml&lang=en>>.
- 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 regrading glycaemic control and body weight reduction. *Cardiovascular Diabetology*, v. 21, n. 1, p. 169, 1 set. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36050763/>
- SINHA, Rachel *et al.* Efficacy and safety of tirzepatide in type 2 diabetes and obesity management. *Journal of obesity & metabolic syndrome*, v. 32, n. 1, p. 25, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36750526/>
- Standards of Medical Care in Diabetes—2022* Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes*, v. 40, n. 1, p. 10–38, 2022.
- STEFANI, Gloria; JULIA, Anna ; & MACIEL, Mariana. Avaliação da venda de semaglutida e liraglutida em farmácias de dispensação no município de Maringá - PR. *Cuadernos de Educación y Desarrollo*, v. 16, n. 6, p. e4483–e4483, 2024. Disponível em: <<https://cuadernoseducacion.com/ojs/index.php/ced/article/view/4483>>.
- Stephen J Nicholls *et al.* *Cardiovasc Diabetol.* 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38341541/>
- SATTAR, Naveed *et al.* Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nature medicine*, v. 28, n. 3, p. 591-598, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35210595/>
- TAVARES DE SOUZA, Marcela; DIAS DA SILVA, Michelly ; & DE CARVALHO, Rachel. Revisão integrativa: o que é e como fazer Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein*, v. 8, n. 1, p. 102–108, 2010. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/eins/a/ZQTBkVJZqcWrTT34cXLjtBx/?format=pdf&lang=pt>>.
- VÁRKONYI, Tamás T. *et al.* Perspectives on weight control in diabetes–Tirzepatide. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 202, p. 110770, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37279858/>
- VÁZQUEZ, Luis Alberto *et al.* Glycaemic control and weight reduction: a narrative review of new therapies for type 2 diabetes. *Diabetes Therapy*, v. 14, n. 11, p. 1771-1784, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37713104/>
- WADDEN, Thomas A. *et al.* Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nature medicine*, v. 29, n. 11, p. 2909-2918, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38409593/>

WADDEN, Thomas A; CHAO, Ariana M; MOORE, Molly; *et al.* The Role of Lifestyle Modification with Second-Generation Anti-obesity Medications: Comparisons, Questions, and Clinical Opportunities. *Current Obesity Reports*, v. 12, n. 4, p. 453–473, 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38041774/>>.

WANDERLEY, Emanuela Nogueira; & FERREIRA, Vanessa Alves Obesidade: uma perspectiva plural. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 15, n. 1, p. 185–194, 2010. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/csc/a/cxTRrw3b5DJcFTcbp6YhCry/abstract/?lang=pt>>.

World Obesity Federation. *World Obesity Atlas 2024*. London: World Obesity Federation, 2024. <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=22>

XIAOYU LV; WANG, Hui; CHEN, Chongyang; *et al.* The Effect of Tirzepatide on Weight, Lipid Metabolism and Blood Pressure in Overweight/Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity*, v. 17, p. 701–714, 2024. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10873148/>>.

ZENG, Qingyue; XU, Jiao; MU, Xingyu; *et al.* (2023). Safety issues of tirzepatide (pancreatitis and gallbladder or biliary disease) in type 2 diabetes and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, v. 14, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10613702>>.

ZWEIHARY Ali M. (2024). Safety and Effectiveness of Tirzepatide Use in Obesity Without Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus*, 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10844768>>.