

EFICÁCIA DA TIRZEPATIDA NO MANEJO CLÍNICO DA OBESIDADE EM ADULTOS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

EFFICACY OF TIRZEPATIDE IN THE CLINICAL MANAGEMENT OF OBESITY IN
ADULTS: A LITERATURE REVIEW

EFICACIA DE LA TIRZEPATIDA EN EL MANEJO CLÍNICO DE LA OBESIDAD EN
ADULTOS: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Francisca Evelyn Abreu de Lira¹

Bruna Alves Olegário²

Maria de Fátima Trigueiro Silva³

Isabella Araújo Silva⁴

Eryclys Abreu de Lira⁵

RESUMO: A obesidade é uma condição crônica e complexa que requer abordagens terapêuticas multifacetadas. Sendo assim, a tirzepatida, um medicamento de ação dupla que combina efeitos agonistas dos receptores GIP e GLP-1, tem demonstrado benefício significativo na redução de peso e melhora dos parâmetros metabólicos em pacientes obesos. Esse trabalho tem por objetivo analisar a eficácia da terapia com tirzepatida no controle da obesidade. Foi realizada uma Revisão Integrativa da Literatura, com busca no PUBMED e na BVS, utilizando os Descritores em Ciências da Saúde em inglês "Obesity", "Tirzepatide", "efficacy" e "Adults", combinados pelo operador booleano AND. Os resultados destacaram que o análogo de GIP e GLP-1 é superior em relação aos outros incretinomiméticos, alcançando uma taxa de redução de peso superior a 5%, com melhora na saúde cardiometabólica do paciente, reduzindo os riscos cardiovasculares e ateroscleróticos pré-existentes. No entanto, possui algumas contraindicações, sendo elas: seu uso em gestantes, pacientes com neoplasias endocrinometabólicas ou histórico familiar dessas condições, além de reações adversas gastrointestinais, risco de pancreatite, doenças hepáticas e risco de abstinência. Conclui-se que embora seus efeitos, a terapêutica é benéfica para ser implementada no tratamento da obesidade.

1934

Palavras-chave: Obesidade. Tirzepatida. Tratamento.

ABSTRACT: Obesity is a chronic and complex condition that requires multifaceted therapeutic approaches. Thus, tirzepatide, a dual-action medication combining GIP and GLP-1 receptor agonist effects, has demonstrated significant benefits in weight reduction and improvement of metabolic parameters in obese patients. This study aims to analyze the efficacy of tirzepatide therapy in the control of obesity. An Integrative Literature Review was conducted, with searches in PUBMED and BVS using the English Health Sciences Descriptors "Obesity," "Tirzepatide," "efficacy," and "Adults," combined with the boolean operator AND. The results highlighted that the GIP and GLP-1 analog is superior to other incretinomimetics, achieving a weight reduction rate greater than 5%, with improvements in cardiometabolic health, reducing pre-existing cardiovascular and atherosclerotic risks. However, it has some contraindications, including its use in pregnant women, patients with endocrine-metabolic neoplasms, or a family history of these conditions, as well as gastrointestinal adverse reactions, risk of pancreatitis, liver diseases, and risk of withdrawal. It is concluded that despite its effects, the therapy is beneficial for implementation in the treatment of obesity.

Keywords: Obesity. Tirzepatide. Treatment.

¹Acadêmica de medicina, Centro Universitário de Patos (UNIFIP) - PATOS, PB.

²Acadêmica de Medicina, Centro Universitário de Patos (UNIFIP) - PATOS, PB.

³Acadêmica de Medicina, Centro Universitário de Patos (UNIFIP)- PATOS, PB.

⁴Acadêmica de Medicina, Centro Universitário de Patos (UNIFIP)- PATOS, PB.

⁵Acadêmico de Medicina, Centro Universitário Santa Maria (UNIFSM) - CAJAZEIRAS, PB.

RESUMEN: La obesidad es una condición crónica y compleja que requiere enfoques terapéuticos multifacéticos. Así, la tirzepatida, un medicamento de acción dual que combina los efectos agonistas de los receptores GIP y GLP-1, ha demostrado beneficios significativos en la reducción de peso y la mejora de los parámetros metabólicos en pacientes obesos. Este estudio tiene como objetivo analizar la eficacia de la terapia con tirzepatida en el control de la obesidad. Se realizó una Revisión Integrativa de la Literatura, con búsquedas en PUBMED y BVS utilizando los Descriptores en Ciencias de la Salud en inglés "Obesity", "Tirzepatide", "efficacy" y "Adults", combinados con el operador booleano AND. Los resultados destacaron que el análogo de GIP y GLP-1 es superior a otros incretínomiméticos, logrando una tasa de reducción de peso superior al 5%, con mejoras en la salud cardiometabólica, reduciendo los riesgos cardiovasculares y ateroscleróticos preexistentes. Sin embargo, tiene algunas contraindicaciones, incluyendo su uso en mujeres embarazadas, pacientes con neoplasias endocrinometabólicas o antecedentes familiares de estas condiciones, así como reacciones adversas gastrointestinales, riesgo de pancreatitis, enfermedades hepáticas y riesgo de abstinencia. Se concluye que a pesar de sus efectos, la terapia es beneficiosa para su implementación en el tratamiento de la obesidad.

Palabras clave: Obesidad. Tirzepatida. Tratamiento.

INTRODUÇÃO

A obesidade é a doença crônica mais prevalente em todo o mundo, afetando aproximadamente 650 milhões de adultos. O excesso de adiposidade e as suas inúmeras complicações, incluindo doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2, impõem um fardo econômico considerável e constituem grandes contribuintes para a morbidade e mortalidade global. (JASTREBOFF *et al.*, 2022)

A Organização Mundial da Saúde (OMS) caracteriza a obesidade como o acúmulo de gordura anormal ou excessiva que ameaça o bem-estar. O papel de múltiplos fatores, particularmente o desequilíbrio entre a ingestão e o gasto energético, contribui para o aparecimento deste distúrbio.

Obesidade é uma doença grave, crônica, progressiva e recidivante. As intervenções no estilo de vida são uma pedra angular da gestão da obesidade. No entanto, manter a redução de peso alcançada através da restrição calórica baseada no estilo de vida é um desafio. Portanto, as diretrizes atuais recomendam medicamentos antiobesidade adjuvantes para promover a redução de peso, facilitar a manutenção do peso e melhorar os resultados de saúde em pessoas com obesidade. (ARONNE *et al.*, 2024)

Apesar da lógica do uso de medicamentos para potencializar a perda de peso, menos de 3% dos indivíduos obesos são tratados com medicamentos prescritos. As razões para esta baixa taxa de prescrição incluem a falta de formação na ciência acerca da obesidade, a preocupação com a sua segurança, a falta de recursos suficientes para apoiar o paciente e atitudes tendenciosas em relação à obesidade. (KUSHNER, 2018)

A recente aprovação da tirzepatida pela *Federal Drug Administration* (FDA) é um desenvolvimento significativo e potencialmente revolucionário no tratamento farmacológico da obesidade. Esse fármaco é o primeiro polipeptídeo insulino-trópico dependente de glicose (GIP) - agonista do receptor GLP-1, que inclui os efeitos de saciedade da sinalização do GLP-1, juntamente com os efeitos do glucagon, aumentando o gasto de energia, levando a uma perda de peso potencialmente maior do que o agonista de GLP-1 sozinho (ALSAMMAN e SABINA, 2024).

De acordo com Roux, *et al* (2023), a tirzepatida foi aprovada como um complemento à dieta e exercício para melhorar o controle glicêmico em adultos com Diabetes tipo 2. Ademais, segundo Garg, *et al* (2024), a tirzepatida facilita a perda de peso e melhora os resultados das doenças cardiovasculares. Dessa forma, essa medicação resulta em uma redução de peso clinicamente relevante, justificando suas investigações adicionais para o tratamento da obesidade.

Portanto, o presente estudo possui como objetivo analisar a efetividade e segurança da tirzepatida para o tratamento e controle da obesidade, a fim de ampliar as opções terapêuticas existentes, bem como auxiliar no manejo dessa comorbidade, implicando na redução dos riscos de morbimortalidade associados.

MÉTODOS

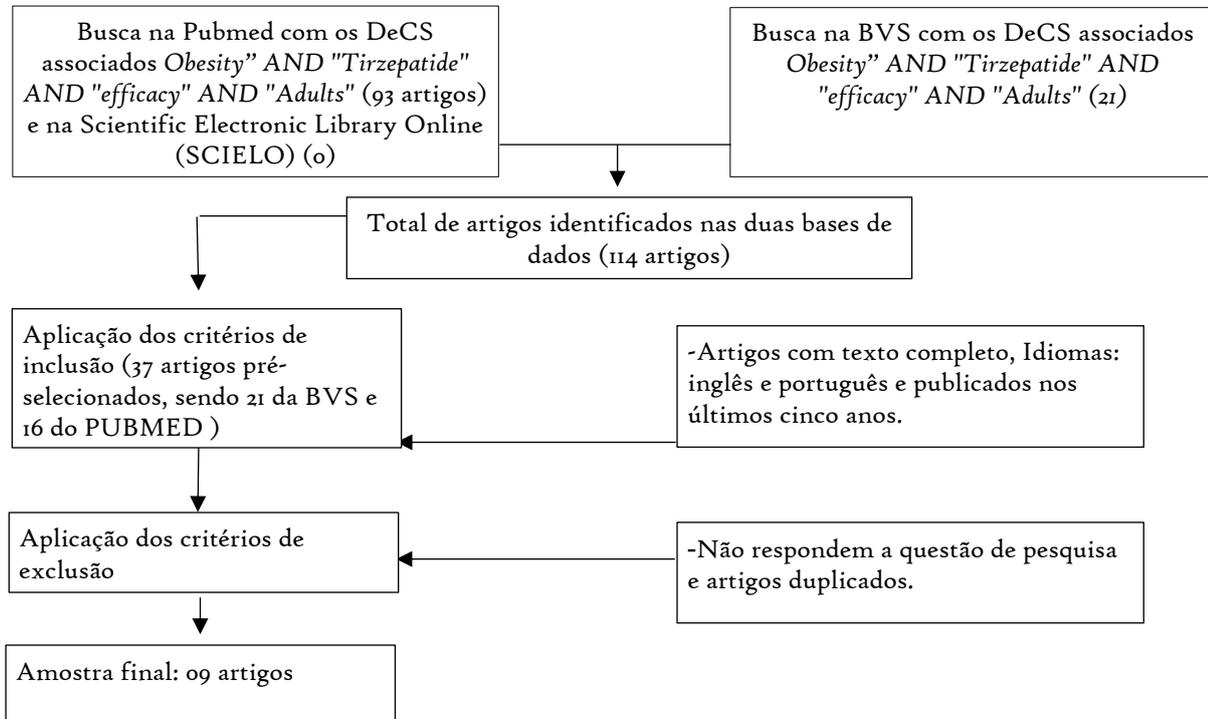
O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa, onde é feito um estudo com coleta de dados realizada a partir de fontes secundárias, por meio de levantamento bibliográfico. Para esse levantamento, realizou-se uma busca nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), National Library of Medicine (PUBMED) e Scientific Electronic Library Online (SciELO).

Foram aplicados, para busca dos artigos, os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) em inglês juntamente com o operador booleano AND para auxiliar na interligação dos descritores, sendo eles "Obesity" AND "Tirzepatide" AND "efficacy" AND "Adults". A busca resultou em um total de 114 estudos, sendo 93 da PUBMED, 21 da BVS e o da SciELO.

Para inclusão dos artigos foram analisadas e incluídas as pesquisas que se encontravam no tema proposto, com textos completos, respeitando os idiomas inglês e português e estivessem entre os últimos 5 anos, sendo um total de 37 artigos. Entretanto, para melhor aproveitamento e seleção dos estudos, foram excluídos os artigos duplicados ou que não respondiam a pergunta-

chave, resultando em um total de 9 artigos. A etapa descrita está presente no fluxograma elaborado abaixo (Tabela 1).

Tabela 1: Fluxograma de pré-seleção e seleção da amostra final



Fonte: Dados de pesquisa: PUBMED, BVS e SCIELO (2019-2024).

A análise com a leitura dos artigos selecionados na amostra final, buscou-se entendimento do tema central a partir de análise, interpretação e discussão dos resultados obtidos. Além disso, foi realizada uma leitura comparativa entre os estudos e, por fim, apresentaram-se propostas para estudos posteriores.

RESULTADOS

No quadro 1, verificam-se dados gerais sobre os nove estudos que norteiam esta revisão integrativa. As publicações foram realizadas entre os anos de 2022 e 2024, todas escritas na língua inglesa, sendo majoritariamente dos Estados Unidos da América, seguido pelo Reino Unido e por último a Coreia do Sul. As pesquisas foram publicadas nos periódicos: *Expert Opinion on Pharmacotherapy* publicado por Taylor & Francis Group, *The New England Journal of Medicine*, *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, *The Lancet*, *Obesity Reviews* e *International Journal of Obesity*, todos os expostos equivalente à 11,1% (n= 01), enquanto que *Diabetes, Obesidade e Metabolismo* (22,2%, n= 02) e *Obesity* (11,1% n= 01) publicados por John Wiley & Sons Ltd, sendo o primeiro de maior prevalência. Os estudos dividem-se em ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado de fase 3 (33,3%; n= 03), revisões de

literatura (22,2% n= 02), artigo de revisão (11,1% n= 01), revisão narrativa (11,1% n= 01), meta-análise de em rede de ensaios clínicos randomizados (11,1% n= 01) e análise post hoc de ensaio clínico (11,1% n= 01).

Quadro 1: Caracterização geral dos artigos selecionados para compor a RIL.

Autores (Ano)	Título	Idioma e País	Periódico	Tipo de Estudo
Tarazi <i>et al.</i> (2021)	Combined medical strategies for the management of type 2 diabetes mellitus and obesity in adults	Inglês, Reino Unido	Expert Opinion on Pharmacotherapy publicado por Taylor & Francis Group.	Revisão da literatura.
De Block <i>et al.</i> (2022)	Tirzepatide for the treatment of adults with type 2 diabetes: An endocrine perspective	Inglês, EUA	<i>Diabetes, Obesidade e Metabolismo</i> publicado por John Wiley & Sons Ltd.	Artigo de revisão.
Jastreboff <i>et al.</i> (2022)	Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity	Inglês, EUA	The New England Journal of Medicine.	Ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado de fase 3.
Alzhezi <i>et al.</i> (2022)	Comparative effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the management of obesity in adults without diabetes: A network meta-analysis of randomized clinical trials	Inglês, EUA	Obesity Reviews	Meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados.
Sinha <i>et al.</i> (2023)	Efficacy and Safety of Tirzepatide in Type 2 Diabetes and Obesity Management	Inglês, Coreia do Sul	Journal of Obesity & Metabolic Syndrome.	Revisão da literatura.
Roux <i>et al.</i> (2023)	Tirzepatide for the treatment of obesity: Rationale and design of the SURMOUNT clinical development program	Inglês, EUA	Obesity publicado por John Wiley & Sons Ltd.	Ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo.
Garvey <i>et al.</i> (2023)	Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial	Inglês, Reino Unido	The Lancet.	Ensaio clínico de fase 3, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo.
Hankosky <i>et al.</i> (2024)	Tirzepatide reduces the predicted risk of atherosclerotic cardiovascular disease and improves cardiometabolic risk factors in adults with obesity or overweight: SURMOUNT-1 post hoc analysis	Inglês, EUA	<i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> publicado por John Wiley & Sons Ltd.	Análise post hoc de ensaio clínico.
Vidal <i>et al.</i> (2024)	What is the evidence regarding the safety of new obesity pharmacotherapies	Inglês, Reino Unido	International Journal of Obesity.	Revisão narrativa.

1938

Fonte: Dados de pesquisa selecionados, (2019-2024).

No quadro 2, estão descritos os principais resultados nas pesquisas. Aponta-se que em alguns estudos (N=4; 44,4%) os benefícios da tirzepatida estão intrinsecamente relacionados à melhora cardiometabólica, bem como a reduções nos parâmetros comumente associados a um risco elevado, tais como pressão arterial, adiposidade visceral e triglicéridos circulantes. Além

disso em pesquisas (N=03;33,3%), foi evidenciado a superioridade da tirzepatida em relação aos outros incretinomiméticos, reduzindo seu balanço basal, peso, circunferência abdominal e melhorando a glicemia do paciente. Ademais, forma vista algumas contraindicações e efeitos adversos, como o acometimento gastrointestinal (N=4;44,4%)

Quadro 2: Principais Resultados dos estudos selecionados na pesquisa

Autores (Ano)	Principais Resultados
Tarazi <i>et al.</i> (2021)	A utilização de antidiabéticos redutores de peso, medicamentos antiobesidade e procedimentos endobariátricos ou cirúrgicos, isoladamente ou em combinação, pode ajudar a alcançar melhores desfechos clínicos em pacientes com obesidade e DM2. Dentre os agentes em desenvolvimento, o bimagrumab e a tirzepatida, são opções promissoras de farmacoterapia que podem alterar os padrões de cuidados para o manejo de doenças cardiometabólicas. Sendo a tirzepatida o é mais avançado em desenvolvimento e o de maior eficácia tanto para perda de peso e controle glicêmico em pacientes com DDM2.
De block <i>et al.</i> (2022)	O programa de ensaios clínicos SURPASS 1-5 de Fase 3 foi concebido para avaliar a eficácia e a segurança da tirzepatida injetada uma vez por semana por via subcutânea (5, 10 e 15 mg), como monoterapia ou terapêutica combinada, num amplo espectro de pessoas com diabetes tipo 2. A utilização de tirzepatida em estudos clínicos foi associada a reduções acentuadas da hemoglobina glicada (-1,87 a -2,59%, -20 a -28 mmol/mol) e do peso corporal (-6,2 a -12,9 kg), bem como a reduções nos parâmetros comumente associados a um risco cardiometabólico elevado, tais como pressão arterial, adiposidade visceral e triglicéridos circulantes. No SUPRASS-2, essas reduções foram maiores do que com o agonista do receptor de GLP-1 semaglutida 1 mg. A tirzepatida foi bem tolerada, com baixo risco de hipoglicemia quando usada sem insulina ou secretagogos de insulina e mostrou um perfil de segurança geralmente semelhante à classe de agonistas do receptor de GLP-1, atuando tanto na eficácia do uso no tratamento da obesidade quanto da diabetes
Jastreboff <i>et al.</i> (2022)	O ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado de fase 3, SURMOUNT-1, avaliou a eficácia e a segurança da tirzepatida em 2539 adultos com obesidade ou sobrepeso que não tinham diabetes. O estudo avaliou a administração de tirzepatida subcutânea uma vez por semana (5 mg, 10 mg, ou 15 mg) ou placebo durante 72 semanas, incluindo um período de aumento da dose de 20 semanas. A porcentagem de participantes que tiveram redução de peso de 5% ou mais foi de 85% , 89% e 91% com 5 mg, 10 mg e 15 mg de tirzepatida, respectivamente, e 35% com placebo; 50% e 57% dos participantes nos grupos de 10 mg e 15 mg tiveram uma redução no peso corporal de 20% ou mais, em comparação com 3% no grupo placebo (P<0,001 para todas as comparações com placebo). Melhoras em todas as medidas cardiometabólicas pré-especificadas foram observadas com tirzepatida. Os eventos adversos mais comuns com tirzepatida foram gastrointestinais, e a maioria foi leve a moderada em gravidade, ocorrendo principalmente durante o aumento da dose. Os eventos adversos causaram a descontinuação do tratamento em 4,3%, 7,1%, 6,2% e 2,6% dos participantes que receberam doses de 5 mg, 10 mg e 15 mg de tirzepatida e placebo, respectivamente.
Alkhezi <i>et al.</i> (2022)	Foram analisados sete ECRs com mais de 12.300 pacientes, incluindo pacientes com índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m2, ou IMC ≥ 27 kg/m2 com comorbidades. A tirzepatida semanal 10 e 15 mg resultou em mais perda de peso do que a semaglutida semanal 2,4 mg, a semaglutida diária 0,4 mg ou a liraglutida 3 mg. A tirzepatida e a semaglutida semanal demonstraram resultados comparáveis, mas com chances significativamente maiores de atingir perda de peso de ≥5%-20% em comparação com o liraglutido. GLP-1RAs desencadearam mais eventos adversos gastrointestinais do que placebo, sem diferença entre eles. Embora todos os GLP-1RAs levem a uma redução de peso significativa, a tirzepatida foi associada a melhores desfechos de eficácia, embora tenha um perfil de segurança comparável. Os principais desfechos de eficácia avaliados foram a mudança média na perda de peso real e percentual e a proporção de pacientes com perda de peso de ≥5%-20%. Os principais desfechos de segurança avaliados incluem náuseas, vômitos, diarreia, constipação, perda de apetite, pancreatite, distúrbios relacionados à vesícula biliar e abstinência devido a eventos adversos.
Sinha <i>et al.</i>	Durante o período de tratamento de até 104 semanas, uma vez por semana, a tirzepatida 5 a 15 mg

(2023)	<p>reduziu a hemoglobina glicosilada (1,87% a 3,02%), o peso corporal (5,4 a 12,9 kg) e melhorou múltiplos fatores de risco cardiometabólicos (incluindo redução da gordura hepática, macroalbuminúria de início recente, pressão arterial e lipídeos) em todo o espectro do DM2. A tirzepatida proporcionou melhor eficácia do que o placebo e outros medicamentos comumente usados para reduzir a glicose, como semaglutida 1 mg, dulaglutida, insulina degludec e glargina. Todas as doses de tirzepatida foram bem toleradas, com perfil de efeitos colaterais semelhante aos análogos do receptor de GLP-1. Em pessoas sem diabetes, tirzepatida 5 a 15 mg uma vez por semana para o tratamento da obesidade (SURMOUNT-1) resultou em reduções substanciais no peso corporal (16,5% a 22,4%) ao longo de 72 semanas. Dessa forma, o programa SURPASS e o estudo SURMOUNT-1 sugerem que a tirzepatida está marcando uma nova era no tratamento do DM2 e/ou obesidade por meio do agonismo duplo dos hormônios intestinais.</p>
Roux <i>et al.</i> (2023)	<p>Na justificativa e desenho do programa de desenvolvimento clínico SURMOUNT 1-5, foram apontados que dentre os estudos, a média da idade foi de 44,9 a 54,2 anos com IMC de 36,1 a 38,9. A maioria dos participantes era do sexo feminino (50,7%-69,7%) e branca (70,6%-82,6%). No SURMOUNT-1, 40,6% dos participantes tinham pré-diabetes no início do estudo e as médias de triglicerídeos e HbA1c foram maiores no SURMOUNT-2, enquanto outros níveis lipídicos, circunferência da cintura e pressão arterial foram geralmente semelhantes entre os estudos. Em todos os ensaios SURMOUNT, a porcentagem relativamente alta de participantes hispânicos ou latinos é esperada, dada a participação de países da América Central e do Sul nos ensaios. No geral, a proporção de homens (30%-49%) é alta em comparação com outros estudos de controle crônico do peso, provavelmente devido ao limite de inscrição feminina nos ensaios SURMOUNT em 70%. A eficácia da tirzepatida para controle crônico do peso em pessoas com DM2 está sendo avaliada no estudo SURMOUNT-2. Também destaca que o SURMOUNT-3 tem uma duração fixa de 12 semanas, permitindo que os participantes completem o programa intensivo de modificação do estilo de vida e potencialmente percam além de 5% do peso corporal, sendo possível capturar um efeito mais completo da intervenção no estilo de vida avaliando os benefícios dos medicamentos antiobesidade pode ser avaliado com mais precisão. Ademais, no SURMOUNT-4, um período de 36 semanas de tratamento com tirzepatida oferece aos participantes o potencial de alcançar uma redução de peso substancial antes da retirada aleatória da tirzepatida. A pesquisa além de destacar a importância do estudo SURMOUNT para determinar se a administração concomitante de medicamentos anti-hiperglicêmicos tem impacto nos desfechos em pessoas com DM2, também postula que a tirzepatida, por meio de ações diretas e indiretas, terá impacto significativo nas complicações relacionadas à obesidade.</p>
Garvey <i>et al.</i> ,(2023)	<p>Uma análise do estudo SURMOUNT-2, um ensaio randomizado de 72 semanas em 1514 adultos que vivem com obesidade e diabetes tipo 2, demonstra que uma vez por semana tirzepatida 10 mg e 15 mg proporcionaram redução substancial e clinicamente significativa no peso corporal limiares de 5% ou mais, com um perfil de segurança semelhante a outras terapias baseadas em incretinas para controle de peso. Os eventos adversos mais frequentes com tirzepatida foram gastrointestinais, incluindo náuseas, diarreia e vômitos e foram maioritariamente leve a moderados em termos de gravidade, com poucos eventos que levaram à interrupção do tratamento (<5%). Eventos adversos graves foram relatados por 68 (7%) participantes em geral e dois óbitos ocorreram na tirzepatida Grupo de 10 mg, mas os óbitos não foram considerados relacionados ao tratamento do estudo por o investigador.</p>
Hankosky <i>et al.</i> (2024)	<p>Em uma análise post hoc SURMOUNT-1, conclui-se que os grupos tratados com tirzepatida demonstraram reduções nas variáveis cardiometabólicas ao longo de 72 semanas. Em participantes sem história de DCVA (N = 2461), o escore de risco mediano basal foi baixo e não diferiu entre os grupos (1,5%-1,6%). A mudança relativa no risco desde o início até à semana 72 foi maior para a tirzepatida (-23,5% a -16,4%) do que para o placebo (12,7%; P < 0,001). A mudança relativa entre os participantes com risco basal intermediário a alto foi significativamente maior para tirzepatida (P < 0,05). Os participantes de risco intermediário a alto demonstraram mudança relativa semelhante, mas maior redução do risco absoluto em comparação com a população geral.</p>
Vidal <i>et al.</i> (2024)	<p>A revisão narrativa, trata das evidências sobre a segurança da liraglutida, semaglutida e tirzepatida derivadas de ensaios clínicos randomizados conduzidos em adultos que vivem com obesidade, concluindo que, os dados disponíveis suportam um equilíbrio favorável de eficácia versus segurança para análogos do receptor de hormônio intestinal no tratamento desses indivíduos. No entanto, tendo em vista que os ensaios clínicos randomizados visaram, principalmente, a eficácia desses medicamentos, os dados sobre as questões de segurança podem ter sido insuficientes. A pesquisa também destaca que o uso de agonista do receptor de GLP-1 tem sido associado a um risco aproximadamente 1,4 vezes maior de doenças da vesícula biliar e das vias biliares,</p>

especialmente quando usado em doses mais elevadas e por maior duração. Entretanto, a associação desse medicamentos com a ocorrência de pancreatite aguda é motivo de controvérsia.

Fonte: Dados de pesquisa selecionados, (2019-2024).

DISCUSSÃO

A partir da análise dos resultados desta pesquisa observou-se a eficácia do uso da teriparatida no tratamento da obesidade em adulto, sendo uma terapia nova implementada pela indústria farmacêutica, buscando a melhor terapêutica para o paciente.

Dentre os fármacos análogos usados para intervenção no sobrepeso ou obesidade, destacam-se os análogos de GLP-1, medicamentos incretinomiméticos que atuam em diversas áreas, como cérebro, coração e ilhotas pancreáticas. Diversos ensaios clínicos comprovam sua efetividade no tratamento da obesidade e do diabetes tipo II, sendo seus principais agentes a semaglutida, a liraglutida e o novo fármaco, a tirzepatida. Embora a tirzepatida ainda esteja em estudo e em fase de aplicação em diversos setores da saúde no Brasil, em outros países ela já é uma das medicações mais eficazes no tratamento crônico e de manutenção da obesidade, exemplificada no seu grau mais leve (ALKHEZI ET AL., 2022).

No mesmo estudo de Alkhezi et al. (2022), sete ensaios clínicos randomizados com mais de 12.300 pacientes compararam a eficácia de novos agonistas de GLP-1RAs, como a tirzepatida, semaglutida e a liraglutida no tratamento da obesidade. A tirzepatida, em doses de 10 a 15 mg, mostrou maior perda de peso em comparação com a semaglutida (2,4 mg semanal) e a liraglutida (3 mg diária), embora em outros estudos possuíam resultados quase igualitários. Também apresentou uma chance significativa de perda de peso a longo prazo sem efeito rebote, caso feito o tratamento de maneira adequada e sem suspensão brusca, possuindo ainda um melhor perfil de segurança e desfechos positivos em comparação com outros análogos.

Seguindo o raciocínio, durante o período de tratamento de até 104 semanas, uma vez por semana, a tirzepatida de 5 a 15 mg reduziu a hemoglobina glicosilada (1,87% a 3,02%), o peso corporal (5,4 a 12,9 kg) e melhorou múltiplos fatores de risco cardiometabólicos (incluindo redução da gordura hepática, macroalbuminúria de início recente, pressão arterial e lipídeos) em todo o espectro do DM2 e da obesidade. Foi visto então, que esse medicamento em estudo usado na obesidade, é eficaz na redução da glicose com maior eficácia a outros medicamentos comumente usados como semaglutida 1 mg, dulaglutida, insulina degludec e glargina. Embora sua eficácia foi comprovada em outros registros já mostrados, alguns estudos resultaram em reduções substanciais no peso corporal (16,5% a 22,4%) ao longo de 72 semanas (SINHA et al., 2023).

Outro estudo realizado por Roux et al. (2023), é feito através do desenvolvimento de um programa chamada *Surmount*, que inclui quatro ensaios globais, na qual avalia a eficácia e segurança da antidiabéticos. Tal estudo, foi criado para demonstrar se a tirzepatida administrada por via subcutânea uma vez por semana é eficaz em pacientes com ou sem diabetes, como um complemento à intervenção no estilo de vida para controle crônico do peso. É postulado ainda que a medicação, por meio de ações diretas

e indiretas, impactará significativamente as complicações relacionadas à obesidade, oferecendo aos participantes o potencial de alcançar uma redução de peso substancial antes da sua retirada aleatória ou programada.

Ainda em relação a pesquisas no estudo SURMOUNT-1, no estudo dirigido por Hankosky *et al.* (2024), foi avaliado variáveis cardiometabólicas até a semana 72. A tirzepatida mostrou melhorias no perfil de risco cardiovascular em 6,9% dos participantes, comparado a 2,9% no grupo placebo, com os tratados tendo 2,2 vezes mais chances de melhorar suas categorias de risco até a semana 24. Além disso, houve redução no perfil de risco aterosclerótico, especialmente em participantes com maior risco de Doenças ateroscleróticas cardiovasculares (ASCVD) na linha de base.

Em outra pesquisa, o qual avaliou a eficácia e a segurança da tirzepatida em 2539 adultos com obesidade ou sobrepeso que não tinham diabetes, através da administração de tirzepatida subcutânea uma vez por semana (5 mg, 10 mg, ou 15 mg) ou placebo durante 72 semanas, incluindo um período de aumento da dose de 20 semanas, mostrou que a porcentagem de participantes que tiveram redução de peso de 5% ou mais foi de 85%, 89% e 91% com 5 mg, 10 mg e 15 mg de tirzepatida. Pontuando mais uma vez, a evidência de uma melhora significativa em todas as medidas cardiometabólicas dos pacientes (JASTREBOFF *et al.*, 2022).

Ainda sobre o ensaio clínico randomizado, realizado por Jastreboff *et al.* (2022), o uso da terapêutica também promoveu a mudança da pressão arterial sistólica, na qual apresentou níveis de insulina, lipídios em jejum e o IMC reduzidos, ainda assim, na semana 72 a maioria (95,3%) dos participantes com pré-diabetes no início do estudo havia revertido para normoglicemia. Outrossim, ocorreu um aumento da predisposição física, mudança na composição corporal acompanhada por maiores melhorias em relação a todos os fatores de risco cardiovasculares e metabólicos medidos, além de redução percentual na massa gorda aproximadamente três vezes maior do que a redução na massa magra.

Entretanto, mesmo que os estudos demonstram não apenas segurança, mas também benefícios cardiovasculares potenciais com certos análogos do receptor GLP-1, é recomendável monitorar regularmente a frequência cardíaca durante o tratamento com análogos do receptor GLP-1 e interromper o tratamento se um aumento sustentado na frequência cardíaca for observado. Com base nessas descobertas, as últimas diretrizes de consenso ADA/EASD 2022 para T₂DM recomendam a tirzepatida como um tratamento com eficácia muito alta para ajudar as pessoas a atingir as metas glicêmicas e de peso, no entanto, esses dados expostos sobre os resultados cardiovasculares com a tirzepatida são atualmente limitados em comparação com outros medicamentos redutores de glicose com ações cardioprotetoras conhecidas (VIDAL *et al.*,2024; SINHA *et al.*,2023).

Em contrapartida, ao analisar os efeitos e a segurança do uso da tirzepatida no tratamento da obesidade,foi relatado que o devido fármaco apresenta efeitos adversos gastrointestinais desfavoráveis, como: Náusea, vômito, diarreia e constipação, iniciado durante o tratamento ou após longos períodos de uso, podendo também está relacionado a dose aplicada para determinado tratamento. Outros sintomas

como astenia, fadiga, mal-estar, dor abdominal ou tontura, relaciona-se também aos análogos do GLP-1 e Glucagon, embora categorizado como quadros leves a moderado. Ademais, outras incidências como insuficiência renal, alterações psicológicas e hipersensibilidade da pele também são relatadas, mas em pequena escala (VIDAL *et al.*, 2024).

Sendo assim, foram propostas estratégias para mitigação dos efeitos gastrointestinais, tendo em vista o efeito benéfico do fármaco sobre a obesidade. Tais estratégias se resumem à modificações da dose, baixando a mesma para o máximo tolerado, além de terapia sintomática e nutricional. Além disso, em algumas pesquisas foi visto o risco aumentado para colelitíase e colecistite, em decorrência da relação do endógeno do GIP, onde atua a tirzepatida, na qual está envolvido com a motilidade da vesícula biliar e conseqüentemente seu possível acometimento (VIDAL *et al.*, 2024; ALKHEZI *et al.*, 2022).

Ainda sobre o ensaio clínico feito por Vidal *et al.* (2024) é denotado que a hipoglicemia durante o uso da tirzepatida possui uma recorrência diminuída em relação aos outros fármacos utilizados tanto para a diabetes quanto para a obesidade, embora possa ocorrer tal efeito, no devido estudo não aparenta ser uma preocupação ao uso da medicação. Ademais, ao ser analisado sobre o risco cardiovascular, embora esses ensaios não tenham sido especificamente projetados para avaliar de forma definitiva a segurança cardiovascular, não foi observado nenhum impacto negativo significativo sobre eventos cardiovasculares dentro de suas limitações.

Em contrapartida, embora a maioria das pessoas com obesidade de graus mais elevados tente intervenções no estilo de vida, apenas aproximadamente 20% a 40% alcançaram uma redução de peso duradoura e clinicamente significativa, sem efeitos tão pronunciados a longo prazo. Isso mostra que a cirurgia metabólica ainda é uma das terapias mais eficazes em pacientes com obesidade mórbida e obesidade tipo 2, aumentando sua sobrevida e reduzindo os riscos cardiovasculares. A farmacoterapia, incluindo o uso de tirzepatida, emerge como terapia de escolha em pacientes com obesidade leve ou grau 1, oferecendo uma redução de peso e melhoria da glicemia adequadas para o tratamento e reversão da patologia clínica. Logo, a utilização de antidiabéticos que também reduzem o peso, seja isoladamente ou em combinação, pode ainda contribuir para alcançar melhores desfechos clínicos em pacientes com obesidade e DM2 (SINHA *et al.*, 2023;)

Ainda assim, o estudo vigente apresenta algumas limitações, como a impossibilidade de selecionar artigos pagos e o fato de que o tema, embora crucial, possui um número limitado de estudos, devido a sua recenticidade de pesquisas. Isso ressalta a necessidade de um maior aprofundamento e disseminação da relevância do tema para avanços terapêuticos e atualizações na área da saúde. Apesar dessas limitações, os benefícios do estudo são claros, proporcionando insights valiosos que podem contribuir significativamente para a melhoria dos tratamentos disponíveis.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Assim, com base na avaliação dos estudos e nos resultados obtidos sobre a eficácia da tirzepatida, um análogo de GIP e GLP-1, no tratamento da obesidade, observou-se sua superioridade em relação a outros incretinomiméticos, alcançando uma taxa de redução de peso superior a 5% e melhorando a saúde cardiometabólica do paciente, reduzindo os riscos cardiovasculares e ateroscleróticos pré-existentes. Apesar do alto custo, é uma terapia de escolha para o tratamento da obesidade, principalmente nos casos mais leves que não precisam de cirurgia. No entanto, é importante considerar algumas preocupações e avisos, como a contraindicação em gestantes, pacientes com neoplasias endocrinometabólicas ou histórico familiar dessas condições, além de reações adversas gastrointestinais, risco de pancreatite, doenças hepáticas e a necessidade de evitar a interrupção abrupta do uso, em decorrência do risco de abstinência.

Portanto, recomenda-se a realização de novas pesquisas e estudos sobre o uso da tirzepatida na terapêutica da obesidade, visando contribuir para uma melhor qualidade de vida e oferecer alternativas de tratamento mais eficazes para esses pacientes.

REFERÊNCIAS

1944

ALKHEZI, Omar S. et al. Comparative effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the management of obesity in adults without diabetes: a network meta-analysis of randomized clinical trials. **Obesity Reviews**, v. 24, n. 3, p. e13543, 2023.

ARONNE, L. J. et al. Continued treatment with tirzepatide for maintenance of weight reduction in adults with obesity: The SURMOUNT-4 randomized clinical trial. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 331, n. 1, p. 38-48, 2024.

DE BLOCK, Christophe et al. Tirzepatide for the treatment of adults with type 2 diabetes: an endocrine perspective. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 25, n. 1, p. 3-17, 2023.

GARG, S. K. et al. Efficacy and safety of tirzepatide in overweight and obese adult patients with type 1 diabetes. **Diabetes technology & therapeutics**, v. 26, n. 6, p. 367-374, 2024.

GARVEY, W. Timothy et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. **The Lancet**, v. 402, n. 10402, p. 613-626, 2023.

HANKOSKY, Emily R. et al. Tirzepatide reduces the predicted risk of atherosclerotic cardiovascular disease and improves cardiometabolic risk factors in adults with obesity or overweight: SURMOUNT-1 post hoc analysis. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 26, n. 1, p. 319-328, 2024.

JASTREBOFF, A. M. et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. **The New England journal of medicine**, v. 387, n. 3, p. 205–216, 2022.

KUSHNER, R. F. Weight loss strategies for treatment of obesity: Lifestyle management and pharmacotherapy. **Progress in cardiovascular diseases**, v. 61, n. 2, p. 246–252, 2018

LE ROUX, C. W. et al. Tirzepatide for the treatment of obesity: Rationale and design of the SURMOUNT clinical development program. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, v. 31, n. 1, p. 96–110, 2023.

SABINA, M.; ALSAMMAN, M. M. Pulse of progress: A systematic review of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in cardiovascular health. **Cardiology research**, v. 15, n. 1, p. 1–11, 2024.

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.

TARAZI, Mohamad Sirri et al. Combined medical strategies for the management of type 2 diabetes mellitus and obesity in adults. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 22, n. 16, p. 2199–2220, 2021.

VIDAL, Josep et al. What is the evidence regarding the safety of new obesity pharmacotherapies. **International Journal of Obesity**, p. 1–10, 2024.