

Análise da eficácia da Tirzepatida como agente terapêutico para perda de peso em pacientes com Obesidade

Analysis of the effectiveness of Tirzepatide as a therapeutic agent for weight loss in patients with Obesity

DOI:10.34117/bjdv9n5-092

Recebimento dos originais: 10/04/2023

Aceitação para publicação: 08/05/2023

Francisco Kelton Araujo Lira

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Inta (UNINTA)

Endereço: R. Antônio Rodrigues Magalhães, Dom Expedito, Sobral - CE,

CEP: 62050-100

E-mail: institutokeltonlirasolucoes@gmail.com

Bruna Soares Gomes Heluy Farias

Pós-graduada em Nutrologia e Dermatologia

Instituição: Associação Brasileira de Nutrologia (ABRAN)

Endereço: R. Belo Horizonte, 976, Centro, Catanduva - SP, CEP: 15801-150

E-mail: brunaheluy@hotmail.com

Ádila Mitzi Oliveira Costa

Pós-graduada em Nutrologia

Instituição: Associação Brasileira de Nutrologia (ABRAN)

Endereço: R. Belo Horizonte, 976, Centro, Catanduva - SP, CEP: 15801-150

E-mail: adilamitzi@hotmail.com

Lennara Antônia de Alencar Carnib

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Uninovafapi (UNINOVAFAPI)

Endereço: Rua Vitorino Orthiges Fernandes, 6123, Uruguai, Teresina - PI,

CEP: 64073-505

E-mail: lennaracarnib@hotmail.com

Thalyta Alvenir Rocha Cidade

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Inta (UNINTA)

Endereço: R. Antônio Rodrigues Magalhães, Dom Expedito, Sobral - CE,

CEP: 62050-100

E-mail: thalytacidade@hotmail.com

Edisangela Mirella Severo Diniz

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Facid (UNIFACID)

Endereço: R. Veterinário Bugyja Brito, 1354, Horto, Teresina - PI, CEP: 64052-410

E-mail: edisangelafisio@outlook.com

Edvaldo Alves Diniz Junior

Graduado em Medicina

Instituição: Centro Universitário Uninovafapi (UNINOVAFAPI)

Endereço: Rua Vitorino Orthiges Fernandes, 6123, Uruguai, Teresina - PI,

CEP: 64073-505

E-mail: edvaldoa.diniz@hotmail.com

Tiara Vitalino Galvao

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade CEUMA

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: tiaravsilva@yahoo.com.br

Celina Rodrigues Maia Santos

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade CEUMA

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: celina.maia@hotmail.com

Mariana Escabin de Mello Franco

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade CEUMA

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: mariescabin@hotmail.com

Paulo Humberto Martins Costa

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Facid (UNIFACID)

Endereço: R. Veterinário Bugyja Brito, 1354, Horto, Teresina - PI, CEP: 64052-410

E-mail: paulo10058@gmail.com

Pedro Victor de Souza Jacó

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Facid (UNIFACID)

Endereço: R. Veterinário Bugyja Brito, 1354, Horto, Teresina - PI, CEP: 64052-410

E-mail: pvjaco@gmail.com

Francisca Leilivânia Souza Albuquerque

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade CEUMA

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: leilisvania_leilis@hotmail.com

Leord Holanda Rebouças de Deus

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Inta (UNINTA)

Endereço: R. Antônio Rodrigues Magalhães, Dom Expedito, Sobral - CE,

CEP: 62050-100

E-mail: leord.fisio@gmail.com

Antonio Helder Farias Linhares Filho

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Inta (UNINTA)

Endereço: R. Antônio Rodrigues Magalhães, Dom Expedito, Sobral - CE,
CEP: 62050-100

E-mail: helderfilho40@hotmail.com

Ana Valéria Brandão de Sá Costa

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade CEUMA

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: anavaleriabrandao@hotmail.com

Ana Flávia Furtado Mesquita

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Inta (UNINTA)

Endereço: R. Antônio Rodrigues Magalhães, Dom Expedito, Sobral - CE,
CEP: 62050-100

E-mail: anafurtadom@hotmail.com

Gabriella Mendes Justino

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Inta (UNINTA)

Endereço: R. Antônio Rodrigues Magalhães, Dom Expedito, Sobral - CE,
CEP: 62050-100

E-mail: gabriellamendesj@hotmail.com

Flavya Menezes de Menezes

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Inta (UNINTA)

Endereço: R. Antônio Rodrigues Magalhães, Dom Expedito, Sobral - CE,
CEP: 62050-100

E-mail: flavyamenezesadv@gmail.com

Lucas Sousa Cavalcante

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade CEUMA

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: lucass1cavalcante@gmail.com

Ana Glicya Ponte Carneiro

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Inta (UNINTA)

Endereço: R. Antônio Rodrigues Magalhães, Dom Expedito, Sobral - CE,
CEP: 62050-100

E-mail: glicynha8440@hotmail.com

Maria da Glória Ponte Carneiro

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Inta (UNINTA)

Endereço: R. Antônio Rodrigues Magalhães, Dom Expedito, Sobral - CE,
CEP: 62050-100

E-mail: glorinha8440@hotmail.com

Denise Francisca dos Santos

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade CEUMA

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: denise-20v@hotmail.com

Maria Clara Sobral de Almeida

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Cesmac

Endereço: R. da Harmonia, Farol, Maceió - AL, CEP: 57081-350

E-mail: clara.sobral@hotmail.com

Glenda Maria Gomes Lopes

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Cesmac

Endereço: R. da Harmonia, Farol, Maceió - AL, CEP: 57081-350

E-mail: lopesglenda14@gmail.com

Vítor Sidrone Mendonça

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Inta (UNINTA)

Endereço: R. Antônio Rodrigues Magalhães, Dom Expedito, Sobral - CE,
CEP: 62050-100

E-mail: sidronevitor@gmail.com

Klezer Catunda Martins Filho

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Inta (UNINTA)

Endereço: R. Antônio Rodrigues Magalhães, Dom Expedito, Sobral - CE,
CEP: 62050-100

E-mail: klezerfilhoadv@hotmail.com

David Sandro Araújo Rodrigues

Graduado em Engenharia Civil e Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Inta (UNINTA)

Endereço: R. Antônio Rodrigues Magalhães, Dom Expedito, Sobral - CE,
CEP: 62050-100

E-mail: david.sandro@hotmail.com

Yasmin Francy de Sá Maia

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: yasmin_francy@hotmail.com

David Matteucci Bezerra Fialho

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: david_matteucci@hotmail.com

André Ricardo Lauande Carvalho Costa

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: andrerlauande@gmail.com

Fabiana Garcia Porto Fonseca Neves

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: fabianaporto11@gmail.com

Matheus Neves Farias

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: mfarias2102@gmail.com

Lívia Victória Carvalho de Lima

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: liviavictoriac@gmail.com

Tayana Conde da Cunha

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: tayanaconde@gmail.com

Plínio Cesar Lobo Pereira

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: pliniolobo@gmail.com

Maria do Perpétuo Socorro Raposo Martins Costa

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: R. Anapurus, 1, Renascença II, São Luís - MA, CEP: 65075-120

E-mail: socorro.martins26@gmail.com

Isabelle Lucilla Padilla Costa

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade Anhembí Morumbi (UAM)

Endereço: R. Casa do Ator, 275, Vila Olímpia, São Paulo - SP, CEP: 04546-001

E-mail: isabellepadilla@me.com

RESUMO

A obesidade e o diabetes são doenças crônicas que afetam milhões de pessoas em todo o mundo, sendo consideradas epidemias crescentes. O tratamento da obesidade envolve uma abordagem multifacetada, incluindo mudanças no estilo de vida e intervenções farmacológicas. Nesse contexto, a tirzepatida, uma terapia combinada de dois medicamentos que atuam em diferentes vias metabólicas para reduzir o apetite e promover a perda de peso em pacientes com obesidade, tem se destacado como uma opção terapêutica promissora. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia e segurança da tirzepatida como agente terapêutico para perda de peso em pacientes com obesidade. Para isso, foram selecionados quatro artigos que avaliaram o uso da tirzepatida em pacientes com obesidade, publicados entre 2018 e 2023, nas bases de dados PubMed (Medline), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *Cochrane Library*. Os resultados indicam que a tirzepatida é uma terapia promissora e segura para perda de peso em pacientes com obesidade. Todos os estudos relataram perda de peso significativa em pacientes tratados com essa terapia, variando de 8,6% a 16,0% do peso corporal inicial. Além disso, a tirzepatida também apresentou efeitos benéficos em outros parâmetros metabólicos, como redução da glicemia e melhora da função hepática. Efeitos adversos foram relatados em menor frequência e gravidade em comparação com outras terapias para perda de peso. Em resumo, a tirzepatida é uma terapia combinada de dois medicamentos que tem demonstrado eficácia e segurança para a perda de peso em pacientes com obesidade, de acordo com os resultados de quatro estudos avaliados nesta pesquisa. Essa terapia pode ser uma opção terapêutica válida para pacientes com obesidade. No entanto, é importante destacar a necessidade de mais pesquisas para avaliar sua eficácia e segurança a longo prazo e sua aplicabilidade em diferentes populações. Portanto, é fundamental que o tratamento seja realizado com acompanhamento médico e que cada caso seja avaliado individualmente.

Palavras-chave: Obesidade, perda de peso, Tirzepatida, terapia combinada, segurança.

ABSTRACT

Obesity and diabetes are chronic diseases that affect millions of people around the world and are considered to be growing epidemics. The treatment of obesity involves a multifaceted approach, including lifestyle changes and pharmacological interventions. In this context, tirzepatide, a combined therapy of two drugs that act on different metabolic pathways to reduce appetite and promote weight loss in obese patients, has emerged as a promising therapeutic option. The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of tirzepatide as a therapeutic agent for weight loss in obese patients. For this, four articles

were selected that evaluated the use of tirzepatide in patients with obesity, published between 2018 and 2023, in the PubMed (Medline), Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Cochrane Library databases. The results indicate that tirzepatide is a promising and safe therapy for weight loss in patients with obesity. All studies reported significant weight loss in patients treated with this therapy, ranging from 8.6% to 16.0% of baseline body weight. In addition, tirzepatide also had beneficial effects on other metabolic parameters, such as lowering blood glucose and improving liver function. Adverse effects were reported at a lower frequency and severity compared to other weight loss therapies. In summary, tirzepatide is a two-drug combination therapy that has demonstrated efficacy and safety for weight loss in patients with obesity, according to the results of four studies evaluated in this research. This therapy may be a valid therapeutic option for patients with obesity. However, it is important to highlight the need for further research to assess its long-term efficacy and safety and its applicability in different populations. Therefore, it is essential that the treatment is carried out with medical supervision and that each case is evaluated individually.

Keywords: Obesity, weight loss, Tirzepatide, combined therapy, security.

1 INTRODUÇÃO

A prevalência de obesidade e diabetes é um problema global crescente, especialmente nos países desenvolvidos, e é referida como as epidemias gêmeas. A obesidade é um fator de risco importante para várias doenças crônicas, como diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e certos tipos de câncer (LAVIE *et al.*, 2018). Como tal, são necessárias abordagens avançadas de tratamento.

A tirzepatida é uma terapia combinada de duas drogas que agem em diferentes vias metabólicas para reduzir o apetite e promover a perda de peso em pacientes com obesidade. Em 2020, a tirzepatida foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos como uma nova opção terapêutica para a perda de peso em pacientes com obesidade (FDA, 2020).

No entanto, a eficácia da tirzepatida como agente terapêutico para perda de peso em pacientes com obesidade ainda é incerta. Embora alguns estudos tenham relatado uma perda de peso significativa em pacientes tratados com tirzepatida, outros estudos não mostraram diferença significativa em relação ao placebo ou a outras terapias para perda de peso (ROSENSTOCK *et al.*, 2021; WILDING *et al.*, 2021).

Vários estudos foram realizados para avaliar a eficácia e segurança da tirzepatida em pacientes com obesidade. Um estudo randomizado controlado de 40 semanas com 2.430 pacientes com sobrepeso ou obesidade demonstrou que a tirzepatida levou a uma perda de peso significativamente maior em comparação com o placebo (FRIAS *et al.*,

2021).

Além disso, a tirzepatida também pode melhorar a saúde metabólica dos pacientes, reduzindo a glicemia em jejum e melhorando os níveis de lipídios (WILDING *et al.*, 2021). No entanto, é importante avaliar a sua eficácia e a segurança em estudos clínicos randomizados e controlados antes de recomendar seu uso clínico generalizado.

Uma revisão sistemática recente avaliou a eficácia e a segurança da tirzepatida em comparação com outras terapias para perda de peso em pacientes com obesidade. Os autores concluíram que a tirzepatida é uma terapia promissora e segura para a perda de peso em pacientes com obesidade, mas que são necessários mais estudos para avaliar sua eficácia a longo prazo e seu impacto na mortalidade e morbidade (ZHOU *et al.*, 2021).

Portanto, o objetivo desta revisão sistemática é avaliar a eficácia da tirzepatida como agente terapêutico para perda de peso em pacientes com obesidade.

2 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica sistemática, de natureza quantitativa, cuja abordagem segue os fundamentos de metodologia científica propostos por Köche (2016), a qual utilizou as plataformas PubMed (Medline), *Scientific Eletronic Library On-line* (SciELO) e *Cochrane Library* como bases de dados para a seleção dos artigos científicos.

Foram utilizadas literaturas publicadas com recorte temporal de 2018 a 2023, na língua inglesa, que abordavam sobre a eficácia da tirzepatida como agente terapêutico para perda de peso em pacientes com obesidade. Para catalogar, analisar e gerenciar os artigos selecionados, foi utilizado o software Mendeley® versão 2.64.0 e, em seguida, as principais informações foram sintetizadas em uma planilha por meio do software Microsoft® Excel®.

Os descritores utilizados seguiram a descrição dos termos DeCS (Descritores em Saúde) e *Medical Subject Headings* (MeSH), com os operadores booleanos “OR” e “AND”, conforme o Quadro 1.

Quadro 1. Estratégia de busca do estudo.

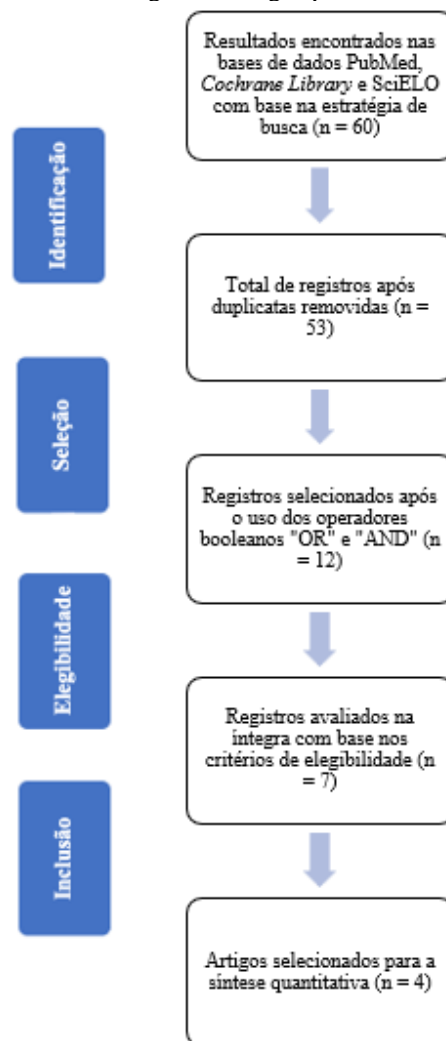
Base de dados	Termos de busca	Quantidade encontrada
PubMed	((("Tirzepatide"[MeSH] OR "LY3298176") AND ("Obesity"[MeSH] OR "Overweight"[MeSH] OR "Waist Circumference"[MeSH] OR "Adiposity"[MeSH] OR "Body Mass Index"[MeSH] OR "Weight Loss"[MeSH] OR "Anti-Obesity Agents"[MeSH]) AND ("Weight Reduction"[MeSH] OR "Body Weight Changes"[MeSH] OR "Weight Loss"[MeSH] OR "Weight Control"[MeSH] OR "Body Composition"[MeSH]))	57

Cochrane Library	((("Tirzepatide" OR "LY3298176") AND ("Obesity" OR "Overweight" OR "Waist Circumference" OR "Adiposity" OR "Body Mass Index" OR "Weight Loss" OR "Anti-Obesity Agents")) AND ("Weight Reduction" OR "Body Weight Changes" OR "Weight Loss" OR "Weight Control" OR "Body Composition"))	0
SciELO	((("Tirzepatide" OR "LY3298176") AND ("Obesidade" OR "Sobrepeso" OR "Circunferência da Cintura" OR "Adiposidade" OR "Índice de Massa Corporal" OR "Perda de Peso" OR "Agentes Anti-Obesidade")) AND ("Redução de Peso" OR "Alterações de Peso Corporal" OR "Perda de Peso" OR "Controle de Peso" OR "Composição Corporal"))	3

Fonte: Autores (2023).

Nesta revisão, foram inclusos artigos que empregavam métodos sintéticos, estudo *in vivo* ou discussão de ensaios clínicos. Os critérios de exclusão utilizados foram: Documentos de projetos de dissertação, resumos em eventos, editoriais, artigos que não cumpriam os critérios de inclusão, relatos de casos e duplicatas, conforme a Figura 1, baseada no *checklist* PRISMA (identificação, seleção, elegibilidade e inclusão).

Figura 1. *Flowchart* da filtragem de artigos para a confecção do estudo.



Fonte: Autores (2023).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A escolha dos artigos a serem utilizados nesta revisão foi realizada por meio da leitura do título, resumo e, por fim, da leitura do artigo na íntegra, sendo realizada uma análise criteriosa e substancial dos artigos, fundamentada nos critérios de inclusão e exclusão supracitados.

De acordo com o mecanismo de busca, foram encontrados 60 resultados, sendo eles na base de dados PubMed (Medline), *Cochrane Library* e SciELO. Desses, 48 artigos foram excluídos com base nos critérios de exclusão para a pesquisa e, além disso, não abordavam o tema de forma objetiva.

Foram analisados, conforme os critérios de elegibilidade, 12 artigos, dentre os quais 5 foram excluídos. Sendo assim, 7 artigos foram avaliados na íntegra e, em seguida, 4 atenderam os objetivos esperados. Todos os quatro artigos escolhidos foram expostos na Tabela 1, seguindo a ordem de ano de sua publicação.

Tabela 1. Artigos selecionados nas bases de dados PubMed (Medline), *Cochrane Library* e SciELO.

Estudo	Tipo do estudo	Objetivo	Observações
RYAN (2021)	Revisão bibliográfica	Examinar quatro antidiabéticos e especular sobre como atuarão na obesidade	O objetivo da perda ponderal é a melhoria da saúde, e os fármacos estudados buscam reduzir o excesso de tecido adiposo anormal, com preservação óssea e muscular e, ao mesmo tempo, oferecer qualidade da perda ponderal.
JUNG; JUNG (2022)	Revisão bibliográfica	Comparar a eficácia da perda de peso, controle glicêmico e segurança da tirzepatida e semaglutida	Esses agentes terapêuticos permitem que boa parcela dos usuários alcance perda ponderal suficiente para aliviar as doenças metabólicas associadas à obesidade.
CHAVDA <i>et al.</i> (2022)	Revisão bibliográfica	Apresentar uma visão geral sobre a tirzepatida como um agente terapêutico superior para o tratamento de diabetes ou obesidade	A tirzepatida demonstrou resultados promissores em termos de redução de hemoglobina glicada (HbA1c) e de perda ponderal. A vantagem de uma administração semanal da dose favorece a adesão do paciente.

JASTREBOFF *et al.* Ensaio clínico randomizado (2022)

Avaliar a eficácia da tirzepatida uma vez por semana para o tratamento da obesidade

Pacientes com obesidade sujeitos às doses terapêuticas semanais de 5 mg, 10 mg ou 15 mg de tirzepatida obtiveram perda ponderal substancial e sustentada.

Fonte: Autores (2023).

A obesidade é uma complexa doença crônica baseada na adiposidade, cujo tratamento visa tanto às complicações relacionadas ao peso quanto à adiposidade, com a finalidade de assegurar melhoria geral da saúde e qualidade de vida dos pacientes. Nesse âmbito, é primordial que as tomadas de decisões clínicas por parte da equipe médica se fundamentem nas recomendações baseadas em evidências, ao levar em consideração a triagem, diagnóstico, avaliação, seleção de terapia, metas de tratamento e individualização dos cuidados (JASTREBOFF *et al.*, 2022; RYAN, 2021).

Por conseguinte, o propósito é propiciar a assistência de alta qualidade e fornecer uma abordagem racional e científica para o gerenciamento que otimize os resultados de saúde e segurança a partir da introdução de medicamentos aprovados para o tratamento do sobrepeso ou obesidade em adultos pela *Food and Drug Administration* (FDA), principalmente àqueles que não conseguem perder peso suficiente apenas com as intervenções no estilo de vida (RYAN, 2021; JUNG; JUNG, 2022).

3.1 SEMAGLUTIDA E A TIRZEPATIDA

No estudo descrito por RYAN (2021), cujo propósito foi discutir os impactos clínicos desses novos medicamentos, foi constatado que não só é benéfico introduzir medicamentos antiobesidade apenas para perda ponderal, mas sim, melhorar a sua qualidade, através do controle das comorbidades, diretamente ligadas à obesidade, a causa raiz.

Nesse sentido, quatro compostos foram analisados: setmelanotide, bimagrumab, semaglutida, e tirzepatida, sendo os dois últimos, de interesse, análogos do peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1). Ademais, o último, com dupla ação, também funciona como polipeptídeo insulínico dependente de glicose, ou polipeptídeo inibidor gástrico (GIP) e pode ser mais eficaz do que os agonistas do receptor GLP-1 considerados tradicionais, ao tratar a obesidade associada ou não ao diabetes mellitus (RYAN, 2021).

3.1.1 Semaglutida

É um análogo de GLP-1 aprovado pela FDA em 2021, cujos resultados se mostraram satisfatórios, ao levar em consideração a quantidade de peso perdida no decorrer de quatro estudos de fase 3 publicados denominados “STEP” (*Semaglutide treatment effect in people with obesity*), nos quais foram discutidas a eficácia, segurança e tolerabilidade da aplicação semanal de 2,4 mg de semaglutida nesses pacientes (RYAN, 2021).

3.1.1.1 step i

Desse modo, o STEP I incluiu aproximadamente 2 mil adultos com índice de massa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou IMC $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ associado a uma comorbidade, sendo 70% portadores de uma comorbidade e quase 50% pré-diabéticos, embora nenhum diabético (RYAN, 2021).

Assim, RYAN (2021) pontuou que tanto o grupo placebo quanto o da semaglutida de 2,4 mg receberam uma intervenção de estilo de vida com uma dieta deficitária de 500 kcal/dia, além de recomendações para aumentar a atividade física para 2,5 horas semanais. Ademais, percebeu-se haver melhorias significantes nos fatores de risco cardiometabólicos e maior aumento no funcionamento físico no grupo da semaglutida, em comparação com o placebo.

3.1.1.2 step ii

Apresentou, por outro lado, questionamentos em relação à perda de peso quando comparado com o STEP I, haja vista que foi uma quantidade consideravelmente menor de peso perdido e que, portanto, poderia enviesar o estudo. Nele, participaram, também, pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e não havia quaisquer abordagens personalizadas para a prevenção da hipoglicemia e, em aproximadamente 92% dos pacientes participantes do estudo, houve uso de biguanida, sendo que o protocolo exigia uma redução de 50% da dose desse medicamento no início do estudo (RYAN, 2021).

É fato que reduzir ou interromper as secretagogas de insulina quando os pacientes entram no equilíbrio energético negativo por meio de restrição alimentar não apenas evita hipoglicemia sintomática, mas porque até mesmo a hipoglicemia leve estimula a ingestão de alimentos, frustrando os esforços de restrição alimentar (RYAN, 2021).

3.1.1.3 step iii

Foram fornecidas, como substitutas de uma refeição, 1.000 a 1.200 kcal/dia por 8 semanas, considerada uma dieta de baixa caloria. Houve progressão da dieta após as 8 semanas, pelo restante das 68 semanas subsequentes (1.200 a 1.800 kcal/dia), com alimentos convencionais. Em relação à atividade física, esta progrediu para um máximo de 200 minutos semanais (RYAN, 2021).

A perda média de peso neste estudo com placebo reflete a maior intensidade da intervenção do estilo de vida, sendo que os participantes tratados com placebo perderam em média 5,7% na semana 68, maior do que a perda da população do STEP I (2,4%). A mudança radical no estilo de vida pode ser um fator decisivo para a diferença da perda ponderal entre ambos os estudos (RYAN, 2021).

3.1.1.4 step iv

Foi projetado para mostrar o impacto a longo prazo (48 semanas) da continuação da semaglutida após atingir a dose de 2,4 mg a partir da vigésima semana. Durante um período de escalonamento de dose ao longo de 16 semanas, todos os participantes receberam semaglutida e, em seguida, a dose foi continuada por 4 semanas. Dos 902 indivíduos que se inscreveram, 806 (92%) atingiram a dose de 2,4 mg e foram randomizados para placebo ou continuaram a administração da dosagem proposta (RYAN, 2021).

A população que continuou a semaglutida após a randomização manteve a perda ponderal e atingiu um platô na semana 60 até a semana 68 e, finalmente, alcançando uma perda de peso de 17,4% desde o início do tratamento. Em comparação, aqueles que receberam placebo gradualmente recuperaram peso. No STEP IV, a perda de peso com semaglutida 2,4 mg foi associada a melhorias nos fatores de risco cardiometabólicos (RYAN, 2021).

3.1.1.5 Efeitos adversos

Em todos os STEP, os eventos mais relatados foram distúrbios gastrointestinais leves a moderados e transitórios, incluindo náuseas, vômitos, diarreia e constipação intestinal, os quais ocorreram mais em participantes que receberam a semaglutida do que os que receberam placebo. As doenças de vias biliares (principalmente colelitíase) foram mais relatadas nos STEP I e III. Ademais, a pancreatite aguda foi encontrada em pequena quantidade nos STEP I, II e IV (3, 1 e 1, respectivamente) (RYAN, 2021).

3.1.1.6 Mecanismo de ação

A semaglutida é um análogo do peptídeo semelhante a glucagon 1 e tem 94% de homologia com sua sequência peptídica. Sua meia-vida é de 165 horas, em comparação com a do receptor GLP-1 nativo, a qual dura somente 1 a 2 minutos, o que permite sua administração por via subcutânea uma vez por semana (RYAN, 2021).

3.1.2 Tirzepatida

É uma molécula única com dupla ação, é tanto análogo de GLP-1 quanto um GIP considerado o mais potente estudado até o momento para controle do diabetes mellitus tipo 2 e para a perda de peso inicial e de manutenção. Em um ensaio clínico, foi notada perda média de peso de até 12% na vigésima sexta semana a uma dose de 15 mg/dia, com potentes efeitos na glicemia dos pacientes estudados (RYAN, 2021).

Em um ensaio clínico randomizado duplo-cego (n = 2.400), a população estudada possuía comorbidades e obesidade, mas não diabetes mellitus. A dose mais alta ofertada da tirzepatida (15 mg) produziu 13,1% de perda ponderal ao longo de 40 semanas e 8,5% de perda de peso na dose de 5 mg (RYAN, 2021).

Nesse sentido, nota-se a importância da dose no efeito desejado da perda de peso. Além de se observar de perto a segurança e eficácia do medicamento nos pacientes obesos, os efeitos de alterações no apetite, lipólise e catabolismo devem ser investigados de perto, tendo em vista o mecanismo de ação combinado de GLP-1 e GIP, o qual pode desenvolver efeitos ainda desconhecidos (RYAN, 2021).

Com isso, é primordial que os medicamentos forneçam não apenas a perda de peso, mas que os efeitos indesejados sejam os menores possíveis para a garantia de uma qualidade da perda ponderal.

3.1.2.1 Mecanismo de ação

É um agonista de receptor duplo do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) e GLP-1. É um peptídeo sintético de 39 aminoácidos, cuja estrutura é baseada na do GIP nativo. Uma porção diácida de gordura de 20 carbonos de tirzepatida aumenta sua meia-vida para 5 dias, permitindo a injeção uma vez por semana, seguindo a mesma linha de raciocínio da semaglutida. Sob outra perspectiva, a coadministração de GIP e GLP-1 possui efeitos sinérgicos na redução do peso corporal, consumo de alimentos e massa gorda (RYAN, 2021).

3.2 COMPARAÇÃO ENTRE A EFICÁCIA DA TIRZEPATIDA E SEMAGLUTIDA

No estudo desenvolvido por JUNG; JUNG (2022), os tópicos da comparação foram a eficácia da perda de peso, do controle glicêmico e da segurança de ambas as medicações. O embasamento para o estudo foram os ensaios SURPASS-1, SURPASS-2 e STEP II, sendo o último o único que envolveu indivíduos obesos com diabetes mellitus tipo 2. Nos ensaios, respectivamente, foram avaliados o placebo *versus* tirzepatida 5, 10 e 15 mg, semaglutida 1 mg *versus* tirzepatida 5, 10 e 15 mg e placebo *versus* semaglutida 1, 2 e 4 mg.

3.2.1 Possíveis obstáculos do estudo

Os autores pontuam que, atualmente, existem vieses na comparação direta entre os estudos randomizados STEP e SURPASS, tendo em vista que os três estudos não foram sintetizados na mesma base metodológica, visto que o STEP II e SURPASS-1 adotaram o ensaio clínico duplo-cego, enquanto o SURPASS-1, um ensaio controlado aberto (JUNG; JUNG, 2022).

Ademais, enquanto no STEP II o tratamento com semaglutida por 68 semanas foi permitido por 52 semanas com uma dose completa de 2,4 mg após a titulação gradual, em SURPASS-1 e 2, a tirzepatida, em uma dose de 15 mg, foi administrada por apenas 20 semanas, uma duração inadequada para atingir um platô para redução de peso.

As diferenças nas características de base dos participantes também precisam ser examinadas. Os pacientes em SURPASS-1 aparentavam estar em melhores condições do que aqueles em STEP II ou SURPASS-2, com uma duração mais curta de diabetes mellitus tipo 2, menor peso corporal médio, menor nível médio de hemoglobina glicada (HbA1c) e menor nível de glicose plasmática em jejum (JUNG; JUNG, 2022).

Ademais, os antidiabéticos usados antes da inclusão do estudo eram diferentes. No STEP II, houve possibilidade de combinações de, no máximo, três antidiabéticos orais, enquanto nenhum foi permitido em SURPASS-1, e apenas a metformina foi permitida no SURPASS-2 dentro de 3 meses após a adesão ao estudo (JUNG; JUNG, 2022).

Por mais que se tenha notado uma evidente redução do peso corporal por ambos os agentes terapêuticos, ainda é necessária uma comparação direta dos dois medicamentos. Além disso, uma investigação mais aprofundada sobre seus efeitos na composição corporal, comorbidades cardiometabólicas, bem como sua relação custo-eficácia, permitirá a utilização personalizada (JUNG; JUNG, 2022).

Nesse sentido, mais ensaios clínicos randomizados do tipo duplo-cego e meta-análises associadas a revisões sistemáticas acerca dessa temática devem ser confeccionados, tendo em vista que se trata de um assunto atual e com algumas controvérsias, as quais, ao serem elucidadas, poderão favorecer o mercado de tratamento antiobesidade, com melhora da qualidade de vida dos pacientes.

3.3 A TIRZEPATIDA COMO UM AGENTE TERAPÊUTICO SUPERIOR

Tirzepatida é o primeiro agente incretinomimético que funciona como um agonista duplo para as principais incretinas humanas: GLP-1 e GIP. Além de estimular o receptor da incretina, é responsável por reduzir o peso corporal e por garantir benefício cardiorrenal, devido à sua farmacologia (CHAVDA *et al.*, 2022).

Nesse sentido, trata-se de um agente terapêutico promissor contra a obesidade e o diabetes mellitus tipo 2, já que fornece uma eficácia glicêmica impressionante. Além disso, é o primeiro medicamento eficaz a ter demonstrado perda de peso corporal notável em um estudo de fase 3 em pacientes com DM2. Sob outra perspectiva, CHAVDA *et al.* (2022) afirmam a superioridade da sua eficácia terapêutica em relação à semaglutida, a julgar por uma melhor taxa total de secreção de insulina e na sensibilidade à insulina.

Por outro prisma, a adesão do paciente à droga é favorecida, vide sua vantagem de dose administrada uma vez por semana. Entretanto, é necessário que haja uma individualização da decisão da terapia medicamentosa, ainda mais após a avaliação dos prós e contras, visto que efeitos colaterais associados à tirzepatida foram encontrados, a maioria relacionada ao trato gastrointestinal, como náuseas, vômitos e diarreia. Assim, mais pesquisas em terapêuticas de peptídeos sintéticos ganharão um impulso crescente a partir de agora (CHAVDA *et al.*, 2022).

3.4 EFICÁCIA DA TIRZEPATIDA UMA VEZ POR SEMANA PARA CONTROLE DA OBESIDADE

No ensaio clínico randomizado com duração de 72 semanas, proposto por JASTREBOFF *et al.* (2022), foi possível observar diversos pontos fortes, como a natureza global do estudo, grande amostra (n = 2.539) e alta taxa de conclusão (86% dos participantes), mesmo durante a pandemia da COVID-19.

Segundo os autores, adultos com obesidade submetidos à terapia semanal obtiveram redução média de peso de 19,5% e 20,9% com doses de 10 mg e 15 mg de tirzepatida, respectivamente, em comparação com uma redução de peso de 3,1% com

placebo, sendo assim, um fármaco de alta eficácia para perda de peso em comparação com outros medicamentos antiobesidade, como a semaglutida de 2,4 mg, com 12,4% (JASTREBOFF *et al.*, 2022).

Vale salientar, no entanto, que nenhuma comparação direta desses ensaios pode ser feita, já que as populações e os projetos dos ensaios diferiram. Por fim, foi visto que 36,2% dos participantes do grupo de tirzepatida de 15 mg atingiram o ponto final de redução de peso de 25% ou mais (JASTREBOFF *et al.*, 2022).

Efeitos desejáveis relacionados a fatores de risco cardiovasculares e metabólicos, incluindo a circunferência da cintura, pressão arterial sistólica e diastólica, níveis insulínicos em jejum, lipídios e enzimas hepáticas foram alcançados, sendo estes muito superiores em comparação ao placebo (JASTREBOFF *et al.*, 2022).

Além disso, quase todos os participantes tratados que possuíam pré-diabetes tornaram-se normoglicêmicos, com evidente redução do risco de cardiovascular, nefropatia, doença hepática gordurosa não alcoólica e diabetes tipo 2 (JASTREBOFF *et al.*, 2022).

4 CONCLUSÃO

Em conclusão, a tirzepatida tem se mostrado uma opção terapêutica promissora para pacientes com obesidade. Os resultados dos estudos avaliados nesta revisão sistemática indicam que a tirzepatida pode levar a uma perda significativa de peso em pacientes com obesidade, bem como a melhorias nos níveis de glicose no sangue e fatores de risco cardiovascular.

Além disso, a tirzepatida apresenta vantagens em relação a outras terapias disponíveis, como a dosagem semanal e o potencial de melhorar a adesão do paciente ao tratamento. Os estudos SURPASS e STEP, que compararam a tirzepatida com outras terapias, incluindo semaglutida, também sugerem que a tirzepatida pode ser uma opção terapêutica superior para a perda de peso em pacientes com obesidade.

No entanto, apesar desses resultados promissores, mais pesquisas são necessárias para avaliar a eficácia e segurança da tirzepatida em longo prazo, bem como seu efeito em diferentes populações e em combinação com outras terapias.

REFERÊNCIAS

CHAVDA, Vivek P. et al. Tirzepatide, a new era of dual-targeted treatment for diabetes and obesity: a mini-review. **Molecules**, v. 27, n. 13, p. 4315, 2022.

FRIAS, J. P. et al. Efficacy and Safety of Tirzepatide Versus Placebo and Semaglutide in Adults With Overweight or Obesity: a 40-Week Randomized Phase 2 Study. **Diabetes Care**, v. 44, n. 4, p. 917–926, 2021.

JASTREBOFF, Ania M. et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. **New England Journal of Medicine**, 2022.

JUNG, Han Na; JUNG, Chang Hee. The Upcoming Weekly Tides (Semaglutide vs. Tirzepatide) against Obesity: STEP or SURPASS?. **Journal of Obesity & Metabolic Syndrome**, v. 31, n. 1, p. 28, 2022.

KÖCHE, José Carlos. **Fundamentos de metodologia científica**. Editora Vozes, 2016.

LAVIE, C. J. et al. Obesity and Cardiovascular Diseases: Implications Regarding Fitness, Cardiorespiratory Health, and Cardiovascular Risk. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 61, n. 2, p. 142–150, 2018.

RYAN, Donna H. Next generation antiobesity medications: setmelanotide, semaglutide, tirzepatide and bimagrumab: what do they mean for clinical practice?. **Journal of Obesity & Metabolic Syndrome**, v. 30, n. 3, p. 196, 2021.

UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. FDA approves Wegovy for chronic weight management. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-wegovy-chronic-weight-management>. Acesso em: 19 fev. 2023.

WILDING, J. P. H. et al. Tirzepatide in Combination With Multiple Oral Antidiabetic Medications in Adults With Type 2 Diabetes: a Dose-Ranging Study. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 23, n. 2, p. 373-381, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and Overweight. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 19 fev. 2023.

ZHOU, X. et al. Efficacy and Safety of Tirzepatide in the Treatment of Obesity: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Obesity Reviews**, v. 22, n. 11, e13366, 2021.