

## **Tizerpatida: a nova promessa contra a obesidade**

## **Tizerpatide: the new promise against obesity**

## **Tizerpatida: la nueva promesa contra la obesidad**

DOI:10.34119/bjhrv7n3-100

Submitted: April 12<sup>th</sup>, 2024

Approved: May 03<sup>rd</sup>, 2024

### **Giulia Morais Leandro de Carvalho**

Graduanda em Medicina

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC - GOIÁS)

Endereço: Goiânia, Goiás, Brasil

E-mail: giuliamor.carvalho@gmail.com

### **Laiza Alencar Santos Barros**

Doutora em Fisiologia

Instituição: Universidade Federal de Goiás (UFG)

Endereço: Goiânia, Goiás, Brasil

E-mail: barros.laiza@gmail.com

### **RESUMO**

A obesidade é uma doença crônica, progressiva, caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, que pode levar a diversos riscos à saúde, que afeta cerca de 1 bilhão de pessoas ao redor do mundo, com taxas de incidência crescente. A obesidade pode ser causada por fatores genéticos, disfunções endócrinas e estilo de vida, como alimentação desbalanceada e falta de atividade física e pode resultar em complicações como diabetes, dislipidemias, doenças cardiovasculares e distúrbios de sono. A obesidade pode ser classificada pelo Índice de Massa Corporal (IMC) ou pelo perímetro da cintura. Sabidamente, o tecido adiposo, aumentado na obesidade, pode levar ao desenvolvimento de diabetes tipo 2 e essa associação traz complicações graves de saúde. O tratamento envolve redução de peso, dieta, exercícios e terapia comportamental, mas medicamentos podem ser utilizados quando o tratamento não farmacológico falha, e a cirurgia pode ser uma opção em casos graves. O tirzepatida é um medicamento recentemente aprovado para o tratamento do diabetes tipo 2 e obesidade que atua como um agonista de GLP-1 e GIP, promovendo o controle glicêmico e a perda de peso. Estudos mostram que o tirzepatida pode ser mais eficaz do que outros medicamentos existentes. Mas, ainda são necessárias mais pesquisas para compreender sua eficácia, segurança e compará-lo a outros medicamentos disponíveis.

**Palavras-chave:** tirzepatida, obesidade, diabetes, tratamento.

### **ABSTRACT**

Obesity is a condition characterized by excessive accumulation of body fat, which can lead to various health risks. It is a chronic disease caused by genetic factors, endocrine dysfunctions, and lifestyle choices such as imbalanced diet and lack of physical activity. It can result in complications such as diabetes, dyslipidemia, cardiovascular diseases, and sleep disorders. It is estimated that over 1 billion people worldwide are obese, and this number will continue to increase. Obesity can be classified by Body Mass Index (BMI) or waist circumference. Adipose

tissue, present in obesity, can lead to the development of type 2 diabetes. Obesity and type 2 diabetes are associated with serious health complications. Treatment involves weight reduction, diet, exercise, and behavioral therapy. Medications may be used when non-pharmacological treatment fails, and surgery can be an option in severe cases. Tirzepatide is a recently approved medication for the treatment of type 2 diabetes and obesity. It acts as a GLP-1 and GIP agonist, promoting glycemic control and weight loss. Studies show that tirzepatide may be more effective than other available medications. Further research is still needed to understand its efficacy, safety, and compare it to other available treatments

**Keywords:** tirzepatida, obesity, diabetes, treatment.

## RESUMEN

La obesidad es una enfermedad crónica y progresiva caracterizada por la acumulación excesiva de grasa corporal, que puede conllevar diversos riesgos para la salud. Afecta a unos mil millones de personas en todo el mundo, con tasas de incidencia cada vez mayores. La obesidad puede estar causada por factores genéticos, disfunciones endocrinas y el estilo de vida, como una dieta desequilibrada y la falta de actividad física, y puede dar lugar a complicaciones como diabetes, dislipidemias, enfermedades cardiovasculares y trastornos del sueño. La obesidad puede clasificarse según el Índice de Masa Corporal (IMC) o el perímetro de la cintura. Se sabe que el tejido graso aumentado en la obesidad puede conducir al desarrollo de diabetes de tipo 2 y esta asociación conlleva graves complicaciones para la salud. El tratamiento consiste en la reducción de peso, la dieta, el ejercicio y la terapia conductual, pero pueden utilizarse fármacos cuando fracasa el tratamiento no farmacológico, y la cirugía puede ser una opción en casos graves. La tirzepatida es un fármaco recientemente aprobado para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y la obesidad que actúa como agonista del GLP-1 y el GIP, favoreciendo el control glucémico y la pérdida de peso. Los estudios demuestran que la tirzepatida puede ser más eficaz que otros fármacos existentes. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para conocer su eficacia y seguridad y compararlo con otros fármacos disponibles.

**Palabras clave:** tirzepatida, obesidad, diabetes, tratamiento.

## 1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) a obesidade é definida como um acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal que pode desencadear um baixo grau de inflamação e levar a diversos riscos de saúde. Estima-se que mais de 1 bilhão de pessoas no mundo são obesas – 650 milhões de adultos, 340 milhões de adolescentes e 39 milhões de crianças e estima-se que esse número continuará aumentando, podendo acometer aproximadamente 167 milhões de pessoas a mais até 2025 (OMS, 2022). Sendo uma doença crônica, a obesidade pode ser desencadeada por diversos fatores, entre suas causas, fatores genéticos, disfunções endócrinas e o estilo de vida, o qual inclui a alimentação desbalanceada e a falta de atividades físicas. Algumas consequências da obesidade são: diabetes, dislipidemias,

síndrome metabólica, aterosclerose, doenças cardiovasculares, distúrbios de sono, doença hepática gordurosa metabólica (BRAY,2017).

Podemos classificar obesidade pelo Índice de Massa Corporal (IMC) ou pelo perímetro da cintura (CC). Em relação ao IMC, temos os graus: sobrepeso (IMC 25 a 29,9), obesidade leve (classe 1 – IMC 30 a 34,9), moderada (classe 2 - IMC 35 a 39,9) e grave ou mórbida (classe 3 - IMC  $\geq$  40). Já no perímetro de cintura, temos: O nível 1 correspondeu aos valores entre 80,0 e 87,9 cm para as mulheres, e entre 94,0 e 101,9 cm para os homens; o nível 2 correspondeu a uma CC > 88,0 cm e CC > 102,0 cm para mulheres e homens, respectivamente (PEIXOTO,2006).

O tecido adiposo não só influencia a regulação central da homeostase energética, como também é um órgão endócrino, produzindo adipocinas que participam de processos inflamatórios, o que pode predispor o indivíduo ao desenvolvimento de complicações médicas, tais como a diabetes tipo 2. A obesidade e o diabetes tipo 2 são doenças crônicas que afetam milhões de pessoas em todo o mundo, e a relação entre elas é bem conhecida (KAHN, 2006).

Temos basicamente dois tipos de diabetes, 1 e 2. Na Diabetes Tipo 1 (DM 1), segundo a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM, 2007), ocorre a destruição autoimune das células beta pancreáticas, caracterizada pela formação de anticorpos pelo próprio organismo que ataca essas células, resultando em deficiência absoluta de insulina. Nesse caso podemos detectar em exames de sangue a presença desses anticorpos que são: ICA, IAAs, GAD e IA-2. Eles estão presentes em cerca de 85 a 90% dos casos de DM 1 no momento do diagnóstico (SBEM, 2007). Em geral costuma acometer crianças e adultos jovens, mas pode ser desencadeado em qualquer faixa etária.

Já na Diabetes Tipo 2 (DM 2) inclui a grande maioria dos casos (cerca de 90% dos pacientes diabéticos), segundo a SBEM (2007). Nesses pacientes, a insulina é produzida pelas células beta pancreáticas, porém, sua ação está dificultada, caracterizando um quadro de resistência insulínica. Isso vai levar a um aumento da produção de insulina para tentar manter a glicose em níveis normais. Quando isso não é mais possível, surge o diabetes. De acordo com o Portal Fiocruz (2023) A instalação do quadro é mais lenta e os sintomas – sede, aumento da diurese, dores nas pernas, alterações visuais, dentre outros – podem demorar vários anos até se apresentarem. Se não reconhecido e tratado a tempo, também pode evoluir para um quadro grave de desidratação e coma.

Quando a obesidade se associa ao Diabetes Mellitus (DM), temos uma síndrome metabólica de origem múltipla, decorrente da falta e/ou da incapacidade da insulina em exercer adequadamente seus efeitos, caracterizando hiperglicemia de forma persistente. De acordo com

a Sociedade Brasileira de Diabetes, existem atualmente, no Brasil, mais de 13 milhões de pessoas vivendo com a doença, o que representa 6,9% da população nacional (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023)

Dessa forma, a obesidade participa da fisiopatologia do diabetes tipo 2, uma vez que os depósitos em excesso de gordura corporal ectópica são fontes importantes de adipocitocinas e mediadores inflamatórios que podem alterar o metabolismo da glicose e da gordura (WHARTON, 2020), tendo a maioria dos pacientes com diabetes tipo 2 também um excesso de peso ou obesidade. Dado esse de interesse em saúde pública, uma vez que o Ministério da Saúde traçou o perfil do brasileiro em relação as doenças crônicas mais incidentes no país e 7,4% tem diabetes, 24,5% tem hipertensão e 20,3% estão obesos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019)

O tratamento dessas doenças, de acordo com as “Diretrizes de obesidade e diabetes para pacientes com obesidade e diabetes mellitus” (ABESO,2016) é recomendado essencialmente uma redução de peso e, para o tratamento da obesidade em particular, dieta, exercícios e terapia comportamental.

Quando houver falha do tratamento não farmacológico, o uso de medicamentos no tratamento da obesidade e sobrepeso está indicado em pacientes: com IMC igual ou superior a 30 kg/m<sup>2</sup>, com IMC igual ou superior a 25 kg/m<sup>2</sup> associado a outros fatores de risco, como a hipertensão arterial, DM tipo 2, hiperlipidemia, apneia do sono, osteoartrose, gota, entre outras, ou com circunferência abdominal maior ou igual a 102cm (homens) e 88cm (mulheres), de acordo com o Núcleo de Telessaúde Santa Catarina (2016).

Algumas diretrizes também nomearam tratamento medicamentoso no caso de IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> ou  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup> e cirurgia como opção terapêutica para IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2012).

Em relação ao tratamento medicamentoso, no Brasil, atualmente, há cinco medicações registradas para o tratamento da obesidade: anfepramona (dietilpropiona), femproporex, mazindol, sibutramina e orlistate. Com exceção do orlistate, que age impedindo absorção de parte da gordura ingerida, essas medicações são anorexígenas e atuam a nível de sistema nervoso central, em áreas de controle de saciedade e fome. (ABESO/SBEM–2010).

Ademais, existem também medicamentos que não são oficialmente aprovadas para o tratamento da obesidade como a fluoxetina, a sertralina, o topiramato (esses também com atividade em áreas centrais) e metformina e liraglutidas (com ação insulina símile). Apesar não serem os tratamentos oficialmente recomendados, são amplamente utilizados e com uma

eficácia significativa, o que vem impulsionando o surgimento de novos medicamentos no mercado. (ZAROS, 2018)

Seguindo essa ideia, nos últimos anos novos medicamentos têm sido desenvolvidos para o tratamento da obesidade e do diabetes tipo 2, incluindo inibidores de cotransportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina e ertugliflozina; comercialmente conhecidos por Invokana, Forxiga, Xigduo XR, Jardiance); receptor de peptídeo 1 análogo ao glucagon (GLP-1) (liraglutidas: Saxenda, Ozempic) e a recente combinação de GLP-1 e polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP), o tirzepatida, que será estudado nessa revisão.

Recentemente aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) nos EUA para o tratamento de DM2, o tirzepatida é o primeiro agonista de receptor duplo disponível no mercado. Comparado os agonistas do receptor de GLP-1, o tirzepatida apresenta uma eficácia mais robusta na redução da glicemia e do peso corporal. Além disso, embora existam preocupações sobre a segurança do uso do tirzepatida, a incidência de eventos adversos parece ser comparável aos GLP-1Ras, o que torna essa nova medicação uma opção terapêutica promissora e inovadora para pacientes com DM2 e obesidade (GALLWIT, 2022).

Em relação à sua farmacodinâmica, o Tirzepatida, age como um agonista de GLP-1, hormônio produzido no intestino delgado que estimula a liberação de insulina e reduz a produção de glicose pelo fígado. O receptor do GLP-1 está presente em diversas partes do corpo humano, incluindo as células beta pancreáticas. O fato do tizerpatida ser um combinado de GLP-1 com o GIP, que estimula a liberação de insulina e é produzido no intestino delgado, permite ao medicamento uma ampla atividade, que ajuda a controlar os níveis de açúcar no sangue de pacientes diabéticos, melhora a sensibilidade à insulina, reduz a produção de glicose pelo fígado e retarda o esvaziamento gástrico, além de aumentar a secreção de insulina, por consequência trazendo mais saciedade (GUIMARÃES, 2022).

Temos então o estudo do tirzepatida como de extrema importância, pois esse medicamento representa uma nova classe de agentes terapêuticos para o tratamento da obesidade e do diabetes tipo 2. A combinação de GLP-1 e GIP presente no tirzepatida tem o potencial de melhorar o controle glicêmico e promover a perda de peso em pacientes com diabetes tipo 2 e obesidade. Além disso, estudos preliminares mostram que o tirzepatida pode ser mais eficaz do que outros medicamentos existentes para o tratamento da obesidade, como inibidores de SGLT-2 e agonistas de GLP-1.

Contudo, talvez pela novidade da droga, a literatura é carente de estudos que avaliem suas características e relevância clínica. A investigação dos mecanismos de ação, segurança e

eficácia do tirzepatida em comparação com medicamentos já utilizados no mercado como a semaglutida, pode trazer novas informações valiosas para a compreensão da fisiopatologia da obesidade e do diabetes tipo 2, bem como para o desenvolvimento de novas terapias para essas doenças crônicas.

Sendo assim, esse trabalho tem como objetivo discutir os mecanismos fisiopatológicos da obesidade e do diabetes tipo 2, bem como os medicamentos disponíveis para o seu tratamento, com ênfase no tirzepatida. Serão abordados os estudos clínicos mais relevantes, bem como as vantagens e desvantagens desses medicamentos em relação à segurança, eficácia e custo-benefício. Espera-se que este trabalho forneça uma visão geral dos desafios atuais no tratamento da obesidade e do diabetes tipo 2, e das opções terapêuticas disponíveis para essas condições crônicas.

## 2 OBJETIVOS

- Discutir os mecanismos fisiológicos da obesidade e diabetes tipo 2, ocorrendo de forma simultânea;
- Fazer um levantamento bibliográfico sobre as características terapêuticas da tirzepatida;
- Avaliar a eficácia do uso da tirzepatida frente aos outros medicamentos disponíveis.

## 3 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura fundamentada nas bases de dados MEDLINE/PubMed (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), pesquisadas de fevereiro de 2023 a janeiro de 2024 com as seguintes palavras-chave “obesity, diabetes, treatment, tirzapatida” e uso de termo booleanos “AND”. As buscas são limitadas a estudos originais, publicados em inglês e português de 2020 a 2023. Este trabalho utiliza dados de domínio público conforme resolução n.º 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, dispensando a apreciação e aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa.

Serão incluídos artigos que realizam pesquisas experimentais em animais, artigos observacionais de tratamento e artigos originais que avaliaram fatores de risco e associados ao tratamento.

A seleção dos artigos é realizada por uma análise do resumo de cada artigo e a revisão do texto completo, para exclusão de estudos que não atendiam aos critérios de revisão. Os dados



de cada artigo foram tabulados e ordenados, pelo título do artigo, autor, revista com o ano de publicação, resultados de interesse e conclusões.

#### 4 RESULTADOS

Nessa revisão foram avaliados 12 artigos acerca dos estudos recentes relacionados ao tratamento da obesidade e DM2 utilizando diversas abordagens farmacológicas, à medida que foi possível comparar os resultados com a medicação Tirzepatida, centro desse estudo. Na Tabela 1 a seguir temos o resumo de dados cruciais destes estudos, incluindo autores, data de publicação, o tipo de estudo conduzido, a população estudada, os protocolos usados e resultados alcançados.

Os estudos selecionados focaram principalmente na eficácia dos medicamentos, assim como o impacto destes na glicemia e peso corporal dos participantes. Desse modo, os resultados demonstram respostas promissoras em relação ao uso da Tirzepatida tanto para controle do peso quanto para melhoria da Síndrome metabólica dos participantes, com incidência de eventos adversos comparáveis, demonstrando que esse novo medicamento pode ser elegível como um futuro padrão ouro para o tratamento da obesidade e suas adversidades.

Tabela 1: Resultado dos artigos que abordam o tratamento da obesidade e do DM2<sup>a</sup>

Autor, ano	Tipo de estudo	População	Protocolo	Resultado
<b>Nauck &amp; D'Alessio, 2022</b>	Pesquisa bibliográfica no PubMed utilizando EndNote X7.1	8.016 indivíduos adultos com DM2 obesos distribuídos em cinco ensaios clínicos.  Média de idade: 58 anos	Ensaios clínicos randomizados combinados tipo SURPASS 1-5, SURPASS 1-6, SURPASS-J, SURPASS-AP e SURPASS CVOT	Em pacientes com DM2, o peso corporal foi reduzido em até 3 kg, a glicemia em jejum foi reduzida em até 3 mmol/l. Provou ser mais eficaz que o placebo nos parâmetros de controle glicêmico e redução do peso corporal.
<b>Jung &amp; Jung, 2022</b>	Coorte prospectivo	Semaglutina: 1.210 pacientes adultos com DM2, Média de idade: 55 anos  Tirzepatida: 478 pacientes adultos com DM2 Média de idade: 54,1 anos	Ensaios randomizados tipo STEP 2, SURPASS-1 e SURPASS-2. O STEP 2 e o SURPASS-1 com um sistema duplo-cego, e SURPASS-2 com um sistema aberto.	Ambos demonstraram efeitos de perda de peso substancialmente melhorados dentro de uma margem de segurança tolerável em uma série de ensaios STEP e SURPASS
<b>Mayendraraj, et al.; 2022</b>	Revisão bibliográfica integrativa sobre interações dos receptores e co-estimulação	Indivíduos* adultos com DM2  *Quantidade exata de indivíduos não informada.	Ensaios clínicos bioquímicos com células humanas e de animais, estudos do tipo <i>in vitro</i> , com estimulação	A ativação de GLP-1R e GIPR nas células-beta resultam na secreção de insulina e novas classes de medicamentos, como os co-agonistas de GLP-1R-GIPR. As ações sinérgicas observada com a tirzepatida modificam seletivamente a expressão do receptor e

			extracelular (ligante)	as vias de sinalização, resultando em um tratamento melhorado da DM2.
<b>Farzam &amp; Patel, 2022</b>	Revisão bibliográfica de literatura teórica	Sem quantitativo ou recortes específicos. Análise genérica de indivíduos adultos obesos com DM2	O ensaio clínico SURPASS-5	Mostrou uma redução de -2,11% nos níveis de hemoglobina A1C com dosagem de 5mg por semana, em comparação com -0,86% com placebo. Foi observada uma redução de peso de 5,4 kg com a dose de 5mg de tirzepatida e uma redução de 10,5 kg com a dose de 15mg.
<b>Sinha et al.; 2023</b>	Coorte prospectivo	Grupo de pessoas adultas* com DM2 com tempo de diagnóstico variando de 5 a 10 anos de descoberta da doença.  *Quantidade exata de indivíduos não informada.	Ensaio clínico randomizado e aberto tipo SURPASS-2 e SURPASS-3 em comparação com placebo e outros medicamentos para redução da glicose.	Em pessoas com DM2 de início precoce, em 40 semanas de uso de tirzepatida 5 a 15 mg levaram a uma perda de peso corporal de 7 a 9,5 kg em comparação com 0,7 kg de peso corporal com placebo. Em pessoas sem diabetes, 5 a 15mg de tirzepatida 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.
<b>Chavda et al.; 2022</b>	Pesquisa bibliográfica utilizando SciFinder®, PubMed e Scopus	Análise de 90 artigos que empregaram métodos sintéticos, estudo <i>in vivo</i> ou discussão de ensaios clínicos com tirzepatida. Recortes de população* cuja amostra associou obesidade e a DM2.  *Quantidade exata de indivíduos não informado.	Ensaio clínico randomizado e aberto tipo SURPASS-2 e SURPASS-3.	Durante períodos de tratamento de até 104 semanas, tirzepatida 5 a 15 mg, uma vez por semana, reduziu a hemoglobina glicosilada (1,87% a 3,02%) e o peso corporal (5,4 a 12%. 9 kg) e melhorou vários fatores de risco cardiometabólicos (incluindo redução da gordura hepática, macroalbuminúria de início recente, pressão arterial e lipídios) em todo o espectro do DM2.
<b>Karagiannis et al.; 2022</b>	Pesquisa bibliográfica utilizando PubMed, Embase, Cochrane e ClinicalTrials.gov.	6.609 indivíduos adultos obesos com DM2, distribuídos em sete estudos de ensaios randomizados	Ensaio clínico randomizado e SURPASS em comparação com placebo e outros medicamentos para redução da glicose.	Uma superioridade dependente da dose na eficácia glicêmica e na redução do peso corporal foi evidente com tirzepatida versus placebo, ARs GLP-1 e insulina basal. A tirzepatida não aumentou as chances de hipoglicemia, mas foi associada ao aumento da incidência de eventos adversos gastrointestinais.
<b>Lempesis, et al.; 2022</b>	Pesquisa bibliográfica em bases de dados científicos diversos.	Análise de artigos de estudos com ensaios randomizados de indivíduos, em grande maioria associados a DM2.  *Quantidade exata de indivíduos não informado.	Ensaio clínico tipo SURPASS-2, SURPASS-3, SURPASS-4, SURMOUNT-1	No geral, após um ano de uso clínico, a tirzepatida demonstrou ser superior à dulaglutida, semaglutida, degludec e insulina glargina em relação à eficácia glicêmica e redução do excesso de peso



<b>Gallwitz, 2022</b>	Coorte transversal	953 indivíduos adultos obesos com DM2.	Ensaio clínico tipo SURPASS 1 e SURPASS 5	A tirzepatida excedeu os efeitos de redução da glicose e de redução do peso corporal em comparação com os ARs GLP-1. A eficácia na redução da glicemia e do peso corporal é mais forte do que a dos GLP-1RAs, enquanto o perfil de segurança e a incidência de eventos adversos parecem comparáveis.
<b>Forzano, et al.; 2022</b>	Coorte prospectivo	8.427 indivíduos adultos obesos com DM2	Ensaio clínico tipo SURPASS-2, SURPASS-3, SURPASS-4, SURPASS-6 SURPASS-CVOT SURMOUNT	Os ensaios randomizados de fase III SURPASS 1–5 e SURPASS J-mono demonstraram sua eficácia e segurança na administração uma vez por semana em pacientes com DM2 em comparação com placebo e outros medicamentos hipoglicemiantes
<b>Instituto de Qualidade e Eficiência em Saúde, 2005</b>	Pesquisa bibliográfica em MEDLINE, EMBASE e Health Technology Assessment.	Sem quantitativo ou recortes específicos. Análise genérica de indivíduos adultos obesos com DM2	Análise de diretrizes sob perspectiva sistemática e comparativa	As diretrizes para pacientes com obesidade e DM2 recomendavam essencialmente uma redução de peso, dieta, exercícios e terapia comportamental. Algumas diretrizes também nomearam o tratamento medicamentoso no caso de um IMC $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> ou $\geq 28$ kg/m <sup>2</sup> e cirurgia como opção terapêutica para IMC $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup> .
<b>Wharton, et al.; 2020</b>	Pesquisa bibliográfica em MEDLINE, EMBASE, dentre outras diretrizes internacionais que dispõe sobre a obesidade.	Sem quantitativo ou recortes específicos. Análise genérica de indivíduos adultos obesos relacionados ou não à DM2	Análise de diretrizes sob perspectiva sistemática e comparativa	As opções de tratamento atuais, além da intervenção cirúrgica, raramente produzem perda de peso sustentada além de 20%, e para algumas pessoas que vivem com obesidade, esse nível de perda de peso pode não ser suficiente para a qualidade de vida. Há necessidade de mais opções de tratamento para atender às necessidades das pessoas com obesidade.

a: DM2= diabetes mellitus tipo 2

Fonte: Elaborada pelos autores.

## 5 DISCUSSÃO

Ao analisar os resultados de pesquisas de diversos ensaios clínicos foram reunidos os principais itens de importância para o uso do Tizerpatida no tratamento de pacientes com obesidade e DM2. Desse modo, foram comparados o Tizerpatida com placebos, com a semaglutida e diversos hipoglicemiantes, levando em conta principalmente a redução do peso, melhora de índices como glicemia de jejum, hemoglobina glicada, além dos fatores cardiovasculares e aparecimento de efeitos adversos.

A Tizerpatida está representando um grande avanço no campo da medicina, sendo o primeiro medicamento a combinar o agonismo duplo dos receptores do Polipeptídeo Insulinotrópico Dependente de Glicose (GIP) e do Peptídeo-1 Semelhante ao Glucagon (GLP-

1), conhecidos como "twincretina". (FORZANO, 2022). Sendo assim, GIP e GLP-1 são liberados no intestino em resposta a alimentação, desempenhando um papel importante no controle glicêmico, uma vez que esse efeito potencializa a secreção de insulina induzida pela glicose quando os nutrientes passam pelo trato gastrointestinal. O agonismo duplo é fundamental para sua eficácia pois esses receptores estão envolvidos na regulação da homeostase da glicose e do metabolismo energético.

Em relação ao que explica o excelente funcionamento dessa molécula em resposta ao metabolismo do paciente está a afinidade pelo receptor GIP comparável à do GIP nativo e uma afinidade pelo receptor GLP-1 aproximadamente cinco vezes mais fraca que a do GLP-1 nativo. Temos o GIP como inibidor da atividade de secreção gástrica e estimulador da secreção da insulina, diminuindo o apetite e glicose sanguínea e o GLP1 age estimulando a secreção da insulina e inibindo a liberação de glucagon, também retardando o esvaziamento gástrico e induzindo uma sensação de saciedade. (FORZANO, 2022).

## 5.1 REDUÇÃO DE PESO

O primeiro ponto a ser abordado em relação aos estudos dos artigos é a redução do peso corporal, levamos em conta então a dose e o tempo de uso, comparando com outros medicamentos como a Semaglutida, que é o medicamento que até então era o preferido para gestão da obesidade e do DM2.

Na Tirzepatida usada na dose de 15 mg por 40 semanas, revelou resultados impressionantes no estudo SURPASS-1, com uma perda de peso de 9,5 kg, que foi 10,1% maior do que o placebo. No SURPASS-2, essa mesma dosagem de Tirzepatida alcançou uma redução de peso corporal de 13,1%, com uma diferença estimada de tratamento de 6,4% em comparação com o tratamento com Semaglutida de 1 mg. Vemos resultados comparativos em estudos de 68 semanas no tratamento com Semaglutida, no qual a dosagem máxima utilizada foi de 2,4mg, resultando em uma perda de peso corporal absoluto de 9,6kg (JUNG, 2022).

Vale ressaltar que as propostas mais recentes das sociedades médicas é que se estabeleçam metas de perdas de peso de um percentual do peso atual, sendo notado que um decréscimo de cerca de 10% no peso já melhora os índices laboratoriais e diminui os riscos cardiovasculares. Sendo assim, cabe a análise em percentual: Na Semaglutida 2,4 mg no SURPASS-2 temos: 69% dos pacientes atingiram pelo menos 5% de perda de peso, 46% a 47% dos pacientes atingiram pelo menos 10% de perda de peso e 26% a 27% dos pacientes atingiram pelo menos 15% de perda de peso. Já na Tizerpatida no SURPASS-1, em 15mg tivemos: 46%

a 47% para pelo menos 10% de perda de peso, 26% a 27% para pelo menos 15% de perda de peso. E por fim na Tirzepatida no SURPASS-2: 57% dos pacientes atingiram pelo menos 10% de perda de peso com uma dose de 15 mg de tirzepatida e 36% dos pacientes atingiram pelo menos 15% de perda de peso com uma dose de 15 mg de tirzepatida (JUNG, 2022)

A notória eficácia do Tizerpatida é evidenciada pelo alcance de metas de perda de peso dos pacientes, temos como exemplo a Semaglutida de 2,4mg versus Tizerpatida de 15mg (ambas em suas dosagens máximas), podendo observar então que a maior dosagem do Tizerpatida alcança resultados similares a maior dosagem da Semaglutida em menos tempo. A Tirzepatida, em todas as doses durante o SURPASS-1, produziu diferenças ainda maiores em relação ao placebo e à Semaglutida de 2,4 mg no estudo STEP 2 (JUNG, 2022).

É importante salientar que tanto Semaglutida 2,4 mg no STEP 2 quanto a Tirzepatida 15 mg no SURPASS-1 mostraram proporções semelhantes e que ambos os medicamentos ao serem comparados com outras opções de medicamentos autorizados nos Estados Unidos se destacam significativamente (NAUCK, 2022).

## 5.2 CONTROLE GLICÊMICO

Em relação ao controle glicêmico, a Tizerpatida surpreende com resultados promissores. Diferentemente da relação dose-dependente observada na perda de peso nos estudos STEP 2, SURPASS-1 e SURPASS-2, tanto a Tizerpatida quanto a Semaglutida apresentam pequenas melhorias no aumento da dosagem.

Temos então no estudo STEP 2 a alteração da HbA1c de apenas -0,1% nas dosagens de 1mg e 2,4mg de Semaglutida (na semana 68), enquanto nas dosagens de 15mg nos estudos SURPASS-1 e SURPASS-2 alcançou respectivamente reduções de 2,1% e 2,3%, apenas 0,2% a 0,3% maiores do que a dose de 5 mg. Além disso, cerca de 88% e 92% dos participantes que estavam em uso do Tizerpatida de 15mg alcançaram o HbA1c abaixo de 7% (SURPASS-1 e SURPASS-2), enquanto na semaglutida de 2,4mg no STEP 2 apenas 78,5% alcançaram esse índice (JUNG, 2022).

Em relação aos eventos hipoglicêmicos, houve uma incidência relatada de 5,7% em pacientes tratados com Semaglutida 2,4 mg no STEP 2. Por outro lado, a Tirzepatida 15 mg mostrou uma taxa geral baixa de hipoglicemia nos estudos SURPASS, apesar de um baixo nível de glicose necessário para confirmar hipoglicemia, indicando um perfil de segurança favorável (JUNG, 2022).

Temos a superioridade da tizerpatida reforçada com o ensaio clínico SURPASS-5, demonstrando uma redução significativa nos níveis de HbA1C em 40 semanas, sendo usado dosagens de 5mg e 15mg. Essa melhoria da do controle glicêmico acompanhou também uma perda de peso dose-dependente importante, já citada (FARZAM, 2022).

### 5.3 EFEITOS CARDIOVASCULARES

Temos como fato que a perda moderada de peso de 5% a 10% influencia diretamente na melhora de fatores de risco cardiovascular, influenciando o metabolismo dos indivíduos em relação a hiperglicemia, hipertensão e dislipidemia. Em relação a perda de peso, temos uma redução da sobrecarga de trabalho no coração, melhorando a função cardíaca, por consequência também há a redução da pressão arterial, reduzindo danos arteriais. Somada a esses fatores, a redução de peso também pode melhorar o perfil lipídico com a diminuição do LDL e aumento do HDL, e melhor controle glicêmico. Todos esses fatores são influenciados pela redução de gordura corporal, trazendo impactos positivos para o sistema cardiovascular (GALLWITZ, 2022)

Seguindo essa linha, o foco em uma composição corporal adequada é crucial para diminuir os riscos de uma DM2, doenças cardiovasculares, dislipidemia, aterosclerose, dentre outros eventos que estão relacionadas com a gordura visceral (SINHA, 2023). Desse modo, temos entre 70-80% dos pacientes tratados com Semaglutida 2,4mg e Tirzepatida 15mg atingindo a meta de meso, além disso, esses participantes tiveram melhorias em condições como apneia obstrutiva do sono e esteatohepatite não alcoólica, enquanto uma perda de 15% está vinculada à remissão do diabetes tipo 2 e à redução da mortalidade.

Foi notado que nos estudos SURPASS os múltiplos fatores de risco cardiovascular obtiveram uma melhora com o uso da Tizerpatida. Nas doses de 5mg-15mg tanto a circunferência da cintura quanto as pressões sistólica e diastólica diminuíram significativamente (JUNG, 2022).

Já em relação aos riscos cardiovasculares, tivemos uma meta-análise citada anteriormente que incluiu 7 ensaios clínicos comparando ocorrência de eventos cardíacos nos grupos tratados com Tizerpatida e grupos controle, indicando nenhum risco cardiovascular. Além disso, dados do SURPASS-4 confirmaram a segurança cardiovascular da Tizerpatida (JUNG, 2022).

## 5.4 SEGURANÇA

Ao comparar a dose da Tirzepatida e sua segurança, incluindo efeitos adversos, temos um perfil de tolerância alto quando comparado com os seus principais rivais comerciais como o Semaglutida e Dulaglutida (SINHA, 2023).

No SURPASS, no qual os estudos incluem uso da Tizerpatida de 5-15mg em pacientes com diferentes estágios de diabetes, temos uma tolerância alta do medicamento. Os eventos adversos graves foram relatados por 1% a 8% dos participantes nos estudos SURPASS 1-3 e J-mono e J-combo, e por 6% a 17% nos estudos SURPASS 4-5. Importante ressaltar que taxas similares foram observadas nos grupos de placebo e em medicamentos similares. (JUNG, 2022).

Foi observado que a maioria dos efeitos adversos eram ligados ao sistema gastrointestinal, o qual é uma característica comum dos agonistas do receptor GLP-1 (como Semaglutida e Dulaglutida)(SINHA, 2023). A gravidade dos eventos foi considerada de leve a moderada e tendiam a ocorrer com o aumento da dose, sendo mais frequentes com as dosagens de 2,4mg da Semaglutida e 15mg da Tizerpatida. Também cabe ressaltar que a taxa de descontinuação foi maior com o grupo em uso da Semaglutida, devido a eventos adversos mais intensos, relatado no SURPASS-2. (JUNG, 2022).

Temos que a proporção de pacientes que relataram qualquer evento adverso foi maior com Semaglutida 2,4 mg (87,6%) e 1 mg (81,8%) em comparação com placebo (76,9%) no estudo STEP 2. Para a Tirzepatida 15 mg, 63,6% dos participantes relataram eventos adversos em comparação com 66,1% para placebo no SURPASS-1. No SURPASS-2, 68,9% dos pacientes com Tirzepatida 15 mg relataram eventos adversos, em comparação com 64,2% para Semaglutida 1 mg (JUNG, 2022).

## 6 CONCLUSÃO

Com base nos dados e discussões apresentadas, reunindo diversos ensaios clínicos atuais, podemos evidenciar a eficácia da Tizerpatida como medicamento para uso em tratamento de pacientes com DM2 e obesidade. Seu agonismo duplo demonstrou significativas alterações tanto na redução do peso quanto no controle glicêmico, igualando-se e até superando medicamentos já disponíveis no mercado, como a Semaglutida, que foi o principal objeto de comparação nesses estudos.

Temos resultados impressionantes da redução de peso, principalmente nos estudos SURPASS, chegando a comparar com os resultados de uma cirurgia bariátrica que chega a redução de peso de aproximadamente 25 a 30% em 1 a 2 anos (PIZZOL, 2023). Resultado esse que implica diretamente na melhoria dos fatores de risco cardiovascular, beneficiando pacientes com DM2 tanto na redução da circunferência de cintura, quanto na diminuição da pressão arterial.

Em relação ao controle glicêmico, a Tizerpatida mostrou reduções importantes da HbA1c, com baixa incidência de eventos hipoglicêmicos. São considerados resultados promissores, especialmente considerando a segurança do perfil da Tirzepatida, cujos efeitos adversos mais comuns foram de natureza gastrointestinal e, em sua maioria, de intensidade leve a moderada, detalhe que não é novidade, uma vez que esses eventos também são encontrados nos medicamentos similares ao em estudo. A segurança cardiovascular da Tirzepatida também é um ponto forte a favor do uso do medicamento.

Por fim, embora o Tizerpatida venha se mostrando como um grande promissor no tratamento do diabetes tipo 2 e na obesidade, os efeitos a longo prazo ainda são desconhecidos, necessitando de mais pesquisas acerca do assunto. Além dessa situação, temos o preço como fator limitante, fazendo com que o alto custo dessa medicação restrinja a sua aplicação no tratamento da maioria dos pacientes.

Sendo assim, a Tizerpatida se destaca como uma forte opção terapêutica para o tratamento de obesidade e DM2. Temos resultados encorajadores de diversos ensaios clínicos que sugerem que esse medicamento pode desempenhar um papel fundamental no avanço da gestão de condições de doenças crônicas, e por consequência, impactando positivamente a qualidade de vida dos pacientes, necessitando de mais pesquisas e considerações sobre o custo-benefício do Tizerpatida.



## REFERÊNCIAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. **14/11 Dia Mundial do Diabetes**. Disponível em: <<https://bvsm.s.saude.gov.br/14-11-dia-mundial-do-diabetes/>>.
- BRAY, G. A.; KIM, K. K.; WILDING, J. P. H.; World Obesity Federation. **Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation**. *Obesity Reviews*, v. 18, n. 7, p. 715-723, jul. 2017. DOI: 10.1111/obr.12551.
- CHAVDA, V. P.; AJABIYA, J.; TELI, D.; BOJARSKA, J.; APOSTOLOPOULOS, V. **Tirzepatide, a New Era of Dual-Targeted Treatment for Diabetes and Obesity: A Mini-Review**. *Molecules*, v. 27, n. 13, p. 4315, 2022. doi: 10.3390/molecules27134315. PMID: 35807558; PMCID: PMC9268041.
- DE ENERGIA, M.; DE TEMPO., R. DE UM D. E. E. C. E. E. G. D. UM P.- DO. **O USO OFF LABEL DE MEDICAMENTOS PARA OBESIDADE**. Disponível em: <<https://www.crfpr.org.br/uploads/revista/33657/CeW0qho1ZWuSJg2f4Ioml1hrF99F2Etv.pdf>>. Acesso em: 23 abr. 2023.
- FARZAM, K.; PATEL, P. **Tirzepatide**. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. PMID: 36251836.
- FORZANO, I. et al. **Tirzepatide: A Systematic Update**. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 23, p. 14631, 2022. DOI: 10.3390/ijms232314631. PMID: 36498958; PMCID: PMC9741068.
- 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, 2022.
- GUIMARÃES, B. C. de S.; ZANOTELI, H. C.; CHAVES, R. P.; MARCOS, C. R. S. A.; DE AQUINO, M. E. F. V.; ROSSETO, J. S.; LOPES, R. L.; LAMPERT, A. R.; PEROBA, G. G. P. de A. **Evidências científicas sobre o uso de tirzepatida como tratamento da obesidade: Scientific evidence on the use of tirzepatide as the treatment of obesity**. *Brazilian Journal of Health Review*, [S. l.], v. 5, n. 4, p. 13632–13643, 2022. DOI: 10.34119/bjhrv5n4-137. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/50828>. Acesso em: 9 may. 2024.
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). **Treatment of obesity in patients with type 2 diabetes mellitus - Guideline synopsis and supplementary search for and assessment of systematic reviews**. [s.l.], 2012.
- JUNG, H. N.; JUNG, C. H. **The Upcoming Weekly Tides (Semaglutide vs. Tirzepatide) against Obesity: STEP or SURPASS?**. *J Obes Metab Syndr*, v. 31, n. 1, p. 28-36, 2022. doi: 10.7570/jomes22012. PMID: 35314521; PMCID: PMC8987449.
- KAHN, S. E.; HULL, R. L.; UTZSCHNEIDER, K. M. **Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes**. *Nature*, v. 444, n. 7121, p. 840-846, 14 dez. 2006. DOI: 10.1038/nature05482.

KARAGIANNIS, T.; AVGERINOS, I.; LIAKOS, A.; DEL PRATO, S.; MATTHEWS, D. R.; TSAPAS, A.; BEKIARI, E. **Management of type 2 diabetes with the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and meta-analysis.** *Diabetologia*, v. 65, n. 8, p. 1251-1261, 2022. doi: 10.1007/s00125-022-05715-4. Epub 2022 May 17. PMID: 35579691; PMCID: PMC9112245.

LEMPELIS, I. G.; LIU, J.; DALAMAGA, M. **The catcher in the gut: Tirzepatide, a dual incretin analog for the treatment of type 2 diabetes mellitus and obesity.** *Metabol Open*, v. 16, p. 100220, 2022. doi: 10.1016/j.metop.2022.100220.

MAYENDRARAJ, A.; ROSENKILDE, M. M.; GASBJERG, L. S. **GLP-1 and GIP receptor signaling in beta cells - A review of receptor interactions and co-stimulation.** *Peptides*, v. 151, p. 170749, 2022. doi: 10.1016/j.peptides.2022.170749. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35065096.

NAUCK, M. A.; D'ALESSIO, D. A. **Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regarding glycaemic control and body weight reduction.** *Cardiovasc Diabetol*, v. 21, n. 1, p. 169, 2022. doi: 10.1186/s12933-022-01604-7. PMID: 36050763; PMCID: PMC9438179.

Núcleo de Telessaúde Santa Catarina. **Quais são as opções de tratamento medicamentoso disponíveis para obesidade?** BVS Atenção Primária em Saúde, 2 junho 2016.

PEIXOTO, M. R. G. et al. **Circunferência da cintura e índice de massa corporal como preditores da hipertensão arterial.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, Rio de Janeiro, v. 87, n. 4, p. 462–470, 2006.

PIZZOL, MH; GERONIMO, RMP; PEREIRA, GL; RODRIGUES, AG; DO AMARAL, FHF; GOMES NETO, CM; DE OLIVEIRA, TM; CECCON, R.; SILVA, SO; GUIMARÃES, BBS; MACHADO, CJP; E SILVA, NFS; DIAS, BI; OLIMPIO, YMT; GOMES, CA de CS; JÚNIOR, MJB; DE PROENÇA, PS **Revisão da literatura sobre as principais drogas vigentes para tratamento da obesidade no Brasil.** *Revista Brasileira de Revisão de Saúde*, [S. l.], v. 4, pág. 15917–15928, 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n4-153. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/61743>. Acesso em: 9 maio. 2024.

SBEM 2023. **O que é Diabetes?** Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Disponível em: <<https://www.endocrino.org.br/o-que-e-diabetes/>>.

SES- PR 2023. Secretaria da Saúde. **Diabetes (diabetes mellitus).** Disponível em: <[https://www.saude.pr.gov.br/Pagina/Diabetes-diabetes-mellitus#:~:text=Diabetes%20Mellitus%20\(DM\)%20%C3%A9%20uma](https://www.saude.pr.gov.br/Pagina/Diabetes-diabetes-mellitus#:~:text=Diabetes%20Mellitus%20(DM)%20%C3%A9%20uma)>.

SINHA, R.; PAPAMARGARITIS, D.; SARGEANT, J. A.; DAVIES, M. J. **Efficacy and Safety of Tirzepatide in Type 2 Diabetes and Obesity Management.** *J Obes Metab Syndr*, 2023. doi: 10.7570/jomes22067. Epub ahead of print. PMID: 36750526.

WHARTON, S. et al. **Obesity in adults: A clinical practice guideline.** *Canadian Medical Association Journal*, v. 192, n. 31, p. E875–E891, 2020.

ZAROS, K. J. B. 2018. **O USO OFF LABEL DE MEDICAMENTOS PARA OBESIDADE**. Boletim do Centro de Informação sobre medicamentos. CRF-PR EDIÇÃO Nº 02 - ANO XV - ABRIL | MAIO | JUNHO 2018.