

AVALIAÇÃO DO EFEITO DA TIRZEPATIDA NA PERDA DE PESO: REVISÃO SISTEMÁTICA

Karla Scorsatto dos Santos¹, Rafaela Cabeda¹, Raphaela Arend Mendes², Bruno Vinícius Fauth³
Jeovany Martinez-Mesa^{1,2}

RESUMO

A obesidade é uma condição relacionada à inflamação crônica que leva a uma série de complicações de saúde. O objetivo deste estudo foi sistematizar as evidências de perda de peso com o uso de Tirzepatida, um novo AR do GLP-1 e GIP no tratamento farmacológico da obesidade. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura realizada em dezembro de 2023. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados das bases de dados "PubMed" e "Web of Science", envolvendo uma população com 18 anos ou mais, comparando a Tirzepatida com outros tratamentos para obesidade ou placebo, e fornecendo informações sobre redução de peso. Um total de 17 artigos foram incluídos na revisão. Dentre os resultados, foram observadas reduções de até 6 a 25,3% no peso corporal com o uso de doses de Tirzepatida variando de 1 a 15 mg, em um período de acompanhamento que variou de 24 a 88 semanas. Conclui-se que a Tirzepatida é eficaz no tratamento da obesidade devido aos seus efeitos na perda de peso. As maiores reduções de peso foram observadas com doses mais altas durante um uso mais longo.

Palavras-chave: Obesidade. Perda de peso. Tirzepatida. Revisão sistemática.

ABSTRACT

Evaluation of the effect of tirzepatide on weight loss: a systematic review

Obesity is a condition related to chronic inflammation that leads to a series of health complications for patients. The aim of this study was to systematize the evidence of weight loss with the use of Tirzepatide, a novel GLP-1 RAs and GIP in pharmacological treatment for obesity. This is a systematic literature review conducted in December 2023. Randomized clinical trials from the "PubMed" and "Web of Science" databases were included, involving a population aged 18 years and older, comparing Tirzepatide with other treatments for obesity or placebo, and providing information on weight reduction. A total of 17 articles were included in the review. Among the results, reductions of up to 6 - 20.8% in body weight were observed with the use of Tirzepatide doses ranging from 1 – 15 mg, over a follow-up period ranging from 24 to 88 weeks. It is concluded that Tirzepatide is effective for the treatment of obesity due to its weight loss effects. The greatest weight reductions were observed with higher doses over a longer duration of use.

Key words: Obesity. Weight Loss. Tirzepatide. Systematic Review.

1 - Escola de Medicina, Atitus Educação, Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil.

2 - Programa de Pós-graduação de Psicologia, Atitus Educação, Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil.

3 - Escola de Medicina, Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil.

Email dos autores:

karlascorsatto@hotmail.com

rafaela.cabeda@icloud.com

raphaarend@yahoo.com.br

bvfauth@hotmail.com

jeovanyymm@gmail.com

Autor correspondente

Jeovany Martinez-Mesa

jeovanyymm@gmail.com

INTRODUÇÃO

A obesidade é considerada um problema de saúde pública global (James e colaboradores, 2018; World Health Organization, 2023) e é definida como uma condição crônica e multifatorial caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, classificada como doença crônica primária (Wang e colaboradores, 2023; Lorenzo e colaboradores, 2019).

A prevalência da obesidade e do excesso de peso tem aumentado globalmente nos últimos anos e pode ser considerada um problema global com implicações tanto para os indivíduos como para o sistema de saúde (World Health Organization, 2023; Wang e colaboradores, 2023).

A obesidade aumenta o risco de desenvolver diabetes mellitus, esteatohepatite não alcoólica, doenças cardiovasculares, demência, câncer, apneia do sono, entre outras condições (Blüher, 2019).

Atualmente, o tratamento da obesidade é baseado em três pilares: mudanças no estilo de vida, tratamento farmacológico e procedimentos cirúrgicos (Perdomo e colaboradores, 2023; Katzmarzyk, 2023).

Em relação ao tratamento farmacológico, os análogos do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (ARs do GLP-1) destacam-se como uma opção promissora para perda de peso sustentada ao longo do tempo (Nauck e colaboradores, 2021; World Health Organization, 2023).

Existem vários medicamentos para AR GLP-1 disponíveis no mercado. A tirzepatida é um novo AR GLP-1 e polipeptídeo insulino-trópico dependente de glicose (GIP) com efeitos no controle do diabetes, bem como na perda de peso e no controle da esteatohepatite não alcoólica (Lin e colaboradores, 2023; Willard e colaboradores, 2020; Tan e colaboradores, 2023).

O presente estudo tem como objetivo avaliar as evidências da literatura a respeito do uso da Tirzepatida no tratamento farmacológico da obesidade com finalidade de perda de peso. Métodos

O presente estudo é uma revisão sistemática da literatura que foi pré-registrada no PROSPERO sob o número de registro CRD42023443170.

A revisão foi conduzida de acordo com as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

(PRISMA) e aderindo aos critérios ROBIS para minimizar o risco de viés em estudos de revisão sistemática.

A pergunta de pesquisa formulada utilizando a metodologia PICO está alinhada com os rigorosos padrões defendidos pela Cochrane Collaboration. Nesta investigação, a população (P) consiste em adultos diagnosticados com obesidade, a intervenção (I) envolve tratamento com Tirzepatida, a comparação (C) abrange ensaios clínicos que comparam a Tirzepatida com outros tratamentos para obesidade ou placebos, e o desfecho (O) centra-se na eficácia da Tirzepatida em termos de perda de peso.

Precisamente, a pergunta de pesquisa colocada foi: "Em adultos diagnosticados com obesidade, qual é a eficácia do tratamento com Tirzepatida em comparação com outros tratamentos para obesidade ou placebos em termos de perda de peso?"

Esta formulação da pergunta de pesquisa fornece um quadro claro para a revisão sistemática das evidências disponíveis sobre a eficácia da Tirzepatida no gerenciamento do peso entre indivíduos com obesidade. Ela destaca a importância de discernir a eficácia comparativa da Tirzepatida em relação aos tratamentos existentes ou placebos, contribuindo assim para a base de evidências que orienta a tomada de decisões clínicas na gestão da obesidade.

A população de interesse compreendia adultos com obesidade, com ou sem diabetes tipo 2, que receberam Tirzepatida como intervenção, sendo o desfecho a redução do peso corporal

As bases de dados PubMed e Web of Science foram pesquisadas. A estratégia de busca incluiu o uso dos termos abertos "Tirzepatide" e "Obesity", com restrição apenas a ensaios clínicos. A busca foi conduzida durante o mês de dezembro de 2023.

A estratégia de busca identificou 55 artigos. Os artigos localizados foram importados para a plataforma Rayyan, e a seleção foi realizada por três revisores cegos (KSS, RC e JMM). Após a revisão dos títulos e resumos, 17 estudos foram incluídos na revisão e lidos na íntegra.

A Figura 1 apresenta detalhes do processo de inclusão e exclusão de artigos. Outras estratégias para buscar possíveis novos artigos que possam não ter sido identificados na busca inicial nas bases de dados incluíram a revisão das seções de bibliografia dos artigos

localizados e a busca por protocolos de ensaios clínicos na plataforma clinicaltrial.gov. Nenhum novo artigo foi localizado utilizando essas estratégias.

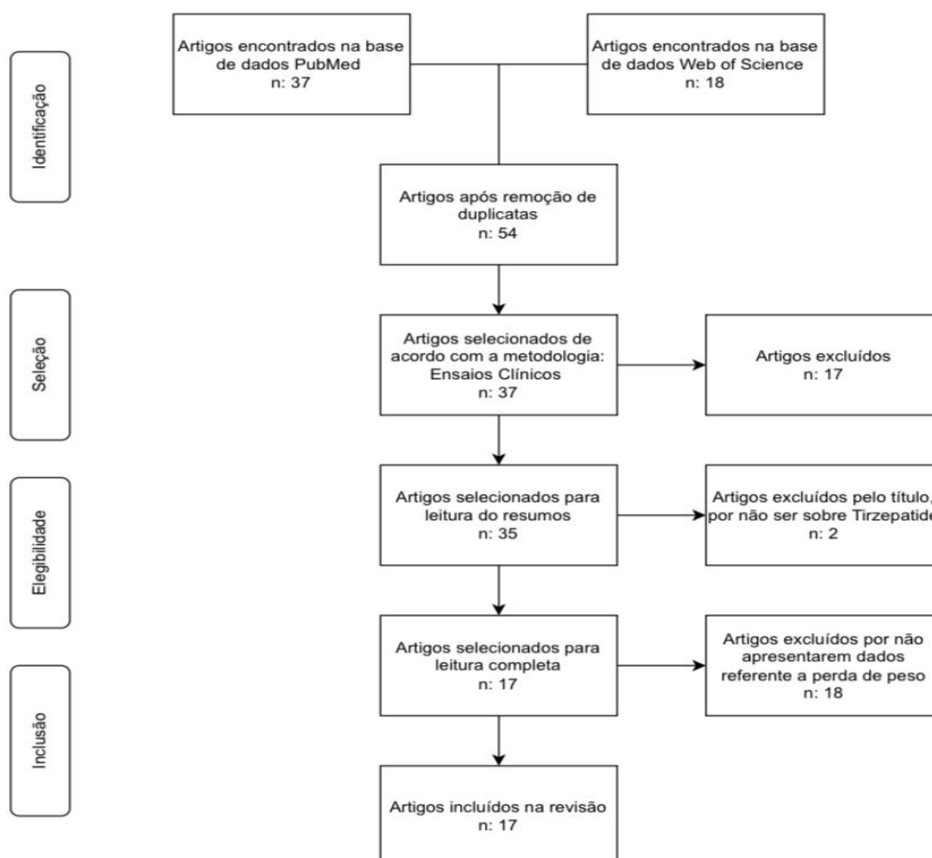


Figura 1 - Fluxograma dos estudos selecionados para revisão.

A avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos incluídos nesta revisão sistemática foi realizada usando a ferramenta RoB2 da Cochrane.

Esta abordagem padronizada permitiu uma análise completa de várias dimensões de viés, incluindo randomização, ocultação de alocação, cegamento de participantes e avaliadores, entre outros.

Resultados detalhados dessa avaliação estão disponíveis na Figura 2, que representa graficamente o perfil de risco de viés de cada estudo. Pode-se observar que, no geral, a probabilidade de viés nos estudos foi baixa (Figura 2).

	Randomisation process	Deviations from the intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall
Frias J.P, et al. 2018	+	+	+	+	+	+
Frias J.P, et al. 2020	+	+	+	+	+	+
Ludvik B , et al. 2021	+	+	+	+	+	+
Rosenstock J, et al. 2021	+	+	+	+	+	+
Frias J.P, et al. 2021	+	!	+	+	+	!
Jastreboff A.M, et al. 2022	+	+	+	+	+	+
Yabe D, et al. 2022	+	+	+	+	+	+
Kadowaki T, et al. 2022	+	+	+	+	+	+
Inagaki N, et al. 2022	+	+	+	+	+	+
Dahl D, et al. 2022	+	+	+	+	+	+
Heise T, et al. 2023	+	+	+	+	+	+
Kiyosue A, et al. 2023	+	+	+	+	+	+
Feng P, et al. 2023	+	+	+	+	+	+
Gao L, et al. 2023	!	+	+	+	+	!
Garvey W.T, et al. 2023	+	+	+	+	+	+
Aronne L.J, et al. 2023	+	+	+	+	+	+
Wadden T.A, et al. 2023	+	+	+	+	+	+

RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta os artigos incluídos na revisão (n=17), descritos de acordo com o ano de publicação, autor, país, método, população e a porcentagem de redução do peso corporal com o uso de Tirzepatida.

O primeiro estudo conduzido com Tirzepatida foi em 2018, nos EUA, e o número de ensaios clínicos vem aumentando desde

então. A maioria dos estudos incluídos foi publicada em 2023 (7/17) e em 2022 (5/17). Quase metade foi conduzida em múltiplos países (8/17) (Tabela 1).

A maioria dos estudos foi duplo-cego (11/17), randomizada (17/17) e de fase 3 (12/17). A população estudada consistiu em adultos com diabetes tipo 2 não controlado (11/17), principalmente com IMC ≥ 25 kg/m² (Tabela 1).

Quanto à perda de peso descrita, ela variou dependendo da dosagem de Tirzepatida administrada. Quando administrada em doses de 15 mg semanais, as reduções de peso variaram de 6-20%. Dosagens menores resultaram em menores perdas de peso (5 mg, redução entre 5–15%, e com 10 mg entre 6–19%) (Tabela 1).

Quanto ao tempo de acompanhamento dos participantes em cada estudo, ele foi altamente variável, variando de 12 a 88 semanas de acompanhamento. Aqueles que acompanharam por um período mais longo, acima de 52 semanas, relataram maiores reduções de peso (8/17) (Tabela 1).

Tabela 1 - Características dos artigos incluídos avaliando a redução de peso com Tirzepatide.

Ano-Autor	País	Desenho do estudo	População	Porcentagem de redução do peso corporal com Tirzepatida
2018 Frias e colaboradores	USA, PL, PR, SK	Randomizado duplo-cego, fase 2b controlada pelo comparador por 26 semanas.	555 adultos (com idades entre 18 e 75 anos) tinham diabetes tipo 2 por pelo menos 6 meses, HbA1c (7,0-10,5), IMC 23-50 kg/m ²	TZP 1 mg/semana → 0,4% PPC TZP 5 mg/semana → 5,1% PPC TZP 10 mg/semana → 9,3% PPC TZP 15 mg/semana → 12,6% PPC DGT (1,5 mg/semana) → 3% PPC Placebo → 0,4% PPC *Resultados após 26 semanas.
2020 Frias e colaboradores	USA	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo por 12 semanas	111 adultos tinham diabetes tipo 2 por pelo menos 6 meses, HbA1c 7,0–10,5, IMC 23–45 kg/m ²	ZP 12 mg/semana → 5,9% PPC TZP 15 mg/semana → 6,1% PPC TZP 15 mg/dose, 2 doses/semana → 6,4% PPC Placebo → 0,5% PPC *Resultados após 12 semanas
2021 Ludvik e colaboradores	USA, AR, GR, HU, IT, PL, PR, RO, KR, ES, TW, UA, AT	Estudo aberto, de grupo paralelo, multicêntrico, multinacional, de fase 3, controlado por 52 semanas	1.947 adultos (idade ≥18 anos) tinham diabetes tipo 2, HbA1c 7,0–10,5, metformina isolada ou combinada com um inibidor de SGLT2 por pelo menos 3 meses, IMC ≥ 25 kg/m ² e peso estável (±5) durante o últimos 3 meses.	TZP 5 mg/week → 10.3% PPC TZP 10 mg/week → 13.7% PPC TZP 15 mg/week → 16% PPC Insulin degludec → 2.4% BWI *Results after 52 weeks
2021 Rosenstock e	JP, MX, USA, IN	Randomizado duplo-cego, ensaio de fase 3,	705 adultos (com idade ≥18 anos)	TZP 5 mg/semana → 7,9% PPC

colaborado- res		controlado placebo por semanas	por 40	tinham diabetes tipo 2, HbA1c 7,0–9,5, IMC ≥ 23 kg/m ² e estável peso (sem alteração fora de 5%) durante os 3 anos anteriores Meses	TZP 10 mg/semana → 9,3% PPC TZP 15 mg/semana → 11% PPC A redução do placebo foi de 0,9% PPC *Resultados após 40 semanas
2021 Frías, J.P.	USA, AR, AU, BR, CA, IL, MX, GB	Aberto, paralelo, randomizado, ensaio de fase 3, ativo-controlado por 40 semanas	grupo	1.879 adultos (com idade ≥ 18 anos) tinham diabetes tipo 2, inadequadamente controlado com metformina em uma dose de pelo menos 1500 mg/d, HbA1c 7,0–10,5, IMC ≥ 25 kg/m ² , peso estável (± 5) nos últimos 3 meses	TZP 5 mg/semana → 8,5% PPC TZP 10 mg/semana → 11% PPC TZP 15 mg/semana → 13,1% PPC Semaglutida 5 mg/semana → 6,7% PPC *Resultados após 40 semanas
2022 Jastreboff e colaborado- res	USA, BR, AR, IN, MX, JP, TW, CN, RU	Duplo-cego, randomizado, ensaio controlado de fase 3 por 72 semanas		2.539 adultos (idade ≥ 18 anos), IMC ≥ 30 kg/m ² ou IMC ≥ 27 kg/m ² ou mais e pelo menos um complicação relacionada ao peso	TZP 5 mg/semana → 15% PPC TZP 10 mg/semana → 19,5% PPC TZP 15 mg/semana → 20,9% PPC Placebo → 3,1% PPC *Resultados após 72 semanas
2022 Yabe e colaborado- res	JP	Multicêntrico, randomizado, duplo-cego, fase paralela 3, controlado ativamente por 52 semanas		636 adultos (idade ≥ 20 anos) tinham diabetes tipo 2, HbA1c 7,0–10,0, IMC ≥ 27 kg/m ² , sendo medicação anti-hiperglicêmica oral (OAM)-ingênuo ou em monoterapia com OAM exceto tirzepatida e disposição para descontinuar a medicação	TZP 5 mg/semana → 6,2% PPC TZP 10 mg/semana → 10,1% PPC TZP 15 mg/semana → 10,3% PPC DGT 0,75 mg/semana → 0,8% PPC *Resultados após 52 semanas
2022 Kadowaki e	JP	Multicêntrico, aberto,	grupo	484 adultos (com idade ≥ 20 anos)	TZP 5 mg/semana → 5,1% PPC

colaborado- res		paralelo, randomizado, fase 3 controlado por 52 semanas	tinham diabetes tipo 2, HbA1c 7,0 - 10,0, IMC $\geq$ 23 kg/m ² , recebendo monoterapia anti- hiperglicêmica oral e peso corporal estável ($\pm$ 5%) por pelo menos 3 meses	TZP 10 mg/semana $\rightarrow$ 10,1% PPC TZP 15 mg/semana $\rightarrow$ 13,2% PPC *Resultados após 52 semanas
2022 Inagaki e colaborado- res	JP	Ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego, paralelo, fase 3, controlado ativamente por 52 semanas	821 adultos (idade $\geq$ 20 anos) com diabetes tipo 2, HbA1c 7,0–10,0, IMC $\geq$ 23 kg/m ² , estável peso ($\pm$ 5) durante 3 meses	TZP 5 mg/semana $\rightarrow$ 7,8% PPC TZP 10 mg/semana $\rightarrow$ 11% PPC TZP 15 mg/semana $\rightarrow$ 13,9% PPC DGT 0,75 mg/semana $\rightarrow$ 0,7% PPC *Resultados após 52 semanas
2022 Dahl e colaborado- res	USA, JP, CZ, DE, PL, PR, SK, ES	Randomizado, fase 3, dupla cego, paralelo, multicêntrico, controlado por placebo por 40 semanas.	475 adultos tinham diabetes tipo 2, HbA1c 7,0–10,5, IMC $\geq$ 23 kg/m ² , insulina glargina (>20 UI/d ou >0,25 UI/kg/d) com ou sem metformina	TZP 5 mg/semana $\rightarrow$ 6,8% PPC TZP 10 mg/semana $\rightarrow$ 8,6% PPC TZP 15 mg/semana $\rightarrow$ 11,4% PPC Placebo $\rightarrow$ 1,7% APC . *Resultados após 40 semanas
2023 Heise e colaborado- res	USA	Estudo randomizado, duplo-cego, de braços paralelos, controlado por 28 semanas	117 adultos com diabetes tipo 2	TZP 15 mg/semana de TZP $\rightarrow$ 11,8% PPC SGT 1 mg/semana $\rightarrow$ 7,3% PPC Placebo $\rightarrow$ 0% PPC . *Resultados após 28 semanas
2023 Kiyosue e colaborado- res	JP, KOR, TW	Multicêntrico, randomizado, grupo paralelo, ensaios de fase 3 controlado por 52 semanas	1.117 adultos com diabetes tipo 2, HbA1c 7,0–11,00, IMC $\geq$ 23 kg/m ²	TZP 5 mg/semana IMC <25 $\rightarrow$ 2% PPC IMC $\geq$ 25 $\rightarrow$ 11,4% PPC TZP 10 mg/semana IMC <25 $\rightarrow$ 2% PPC IMC $\geq$ 25 $\rightarrow$ 11,2% PPC TZP 15 mg/semana IMC <25 $\rightarrow$ 8,8% peso corporal IMC $\geq$ 25 $\rightarrow$ 12% PPC *Resultados após 52 semanas
2023 Feng e colaborado- res	CN	Estudo randomizado, fase 1, duplo-cego, dose múltipla, controlado	24 adultos (com idades entre 20 e 70 anos), com diabetes tipo 2	TZP 10 mg/semana $\rightarrow$ 6,2% PPC (no 16ª semana)

		por placebo por 24 semanas	controlado apenas por dieta e exercício ou estável por ≥ 3 meses em tratamento com um único anti-hiperglicêmico oral medicamento	TZP 15 mg/semana $\rightarrow$ 9,5% PPC (no 24 ^a semana) Placebo resulta em PPC de 5% (no dia 24 semana) *Resultados após 24 semanas
2023 Gao e colaboradores	KOR, CN, AU, IN	Randomizado, fase 3, ensaio aberto, controlado por 40 semanas	917 adultos (idade ≥ 18 anos) com diabetes tipo 2 não controlados com metformina (com ou sem sulfonilureia)	TZP 5 mg/semana $\rightarrow$ 6,5% PPC TZP 10 mg/semana $\rightarrow$ 9,3% PPC TZP 15 mg/semana $\rightarrow$ 9,4% PPC Insulina Glargina $\rightarrow$ 2,1% APC *Resultados após 40 semanas
2023 Garvey e colaboradores	USA	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, fase 3 e controlado por 72 semanas	1.514 adultos (idade ≥ 18 anos), IMC ≥ 27 kg/m ² e HbA1c 7,0–10,00	TZP 10 mg/semana $\rightarrow$ 12,8% PPC TZP 15 mg/semana $\rightarrow$ 14,7% PPC Placebo $\rightarrow$ 3,2% PPC *Resultados após 72 semanas
2023 Aronne e colaboradores	AR, BR, TW, USA	Randomizado, um estudo de fase 3 randomizado, controlado por placebo, de retirada duplo-cego, controlado por 88 semanas	670 adultos (idade ≥ 18 anos), IMC ≥ 30 kg/m ² ou IMC ≥ 27 kg/m ² e pelo menos 1 complicação relacionada ao peso	TZP 2,5 mg/semana, com aumento de 2,5 a cada 4 semanas $\rightarrow$ 20,9% PPC *Resultados após 36 semanas TZP 10 mg/semana ou 15 mg (máximo dose tolerada pelo paciente) $\rightarrow$ 25,3% PPC Placebo $\rightarrow$ 9,9% PPC Até a 36 ^a semana, todos os pacientes usaram TZP; depois disso, foram randomizados e divididos em grupo que continuou recebendo a medicação e grupo controlado por placebo *Resultados após 88 semanas

2023 Wadden e colaborado- res	USA, AR, BR	Duplo-cego, ensaio controlado por placebo, randomizado e controlado por 72 semanas	579 adultos, IMC ≥30 ou ≥27 kg/m ² , pelo menos um complicação relacionada à obesidade (excluindo diabetes), que alcançaram ≥5,0% de redução de peso após uma intervenção intensiva de estilo de vida de 12 semanas	TZP 10 mg/semana ou 15 mg (máximo dose tolerada pelo paciente) → 18,4% PPC Placebo → 2,5% PPC *Resultados após 72 semanas
--	----------------	---	--	--

PPC: perda de peso corporal. APC: Aumento do peso corporal. TZP: tirzepatida. DGT: dulaglutida. TGS: semaglutida

DISCUSSÃO

Os resultados da presente revisão indicam que o uso de Tirzepatida, um agonista duplo de GLP-1 e GIP, promove perda de peso tanto em pacientes com diabetes tipo 2 quanto entre aqueles sem a doença. Outro ponto importante é que, quanto mais tempo a medicação é usada, maior é a perda de peso.

Recentemente, uma revisão e meta-análise de 10 ensaios clínicos sobre o uso de Tirzepatida foi publicada, concluindo que o uso da medicação reduz o peso corporal, mas que futuros estudos precisam observar os efeitos gastrointestinais de seu uso (Lin e colaboradores, 2023). Nossa revisão incluiu um número maior de artigos, especialmente os mais recentes.

Uma medicação predecessora da Tirzepatida é a Semaglutida, um agonista de GLP-1, que resulta em uma perda de peso média de 10% (Rubino e colaboradores, 2021).

A Tirzepatida demonstra resultados superiores em termos de perda de peso, dado que a droga é um agonista duplo de GLP-1 e GIP, o que provavelmente explica a maior redução de peso observada.

A cirurgia bariátrica normalmente resulta em uma redução média de peso corporal de 22% (O'Brien e colaboradores, 2019).

Nossos resultados indicam que a Tirzepatida pode alcançar a mesma porcentagem se usada por períodos mais longos e em doses mais altas.

Assim, o uso de Tirzepatida pode oferecer uma oportunidade de perda de peso para pacientes com alto risco cirúrgico ou

aqueles que optam por não se submeter à cirurgia por razões pessoais. Outro aspecto a ser avaliado em estudos futuros seria a velocidade da perda de peso e se a maior velocidade observada em pacientes pós-bariátricos seria menos benéfica a longo prazo do que a perda de peso gradual e programada que poderia ser alcançada com uma medicação como a Tirzepatida.

Tirzepatida foi aprovada pelo FDA para o tratamento do diabetes tipo 2 e para perda de peso. No entanto, no Brasil, a ANVISA aprovou seu uso apenas para o tratamento do diabetes tipo (Food and Drug Administration, 2022; Food and Drug Administration, 2023; Brazilian Health Regulatory Agency, 2023).

No Brasil, a prevalência de sobrepeso na população é de quase 50%, e a proporção de pessoas com algum grau de obesidade é de cerca de 30%, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Portanto, encontrar evidências que levem à aprovação de medicamentos para o tratamento clínico da obesidade é de grande importância.

Outro aspecto importante a ser pesquisado no futuro em relação ao uso da Tirzepatida é sua indicação e segurança em indivíduos com menos de 18 anos e seu uso em pacientes grávidas com obesidade.

Atualmente, não há evidências nesses grupos populacionais. Também é necessário investigar o que acontece quando os pacientes param de usar a medicação em relação ao ganho de peso.

CONCLUSÃO

A Tirzepatida, um agonista de GLP-1 e GIP, é eficaz para o tratamento clínico da obesidade em pacientes com e sem diabetes tipo 2, em termos de perda de peso significativa e sustentada durante o uso da medicação, podendo ser considerada uma opção à cirurgia bariátrica.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflito de interesse com a pesquisa e nem com os seus resultados.

REFERÊNCIAS

- 1-Aronne, L.J.; Sattar, N.; Horn, D.B. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. Vol. 331. Num. 1. 2024. p. 38-48. doi:10.1001/jama.2023.24945.
- 2-Bluher, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. Vol. 15. Num. 5. 2019. p. 288-298. doi:10.1038/s41574-019-0176-8.
- 3-Brazil. Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa). Mounjaro® (tirzepatida): novo registro. Published September 25th, 2023. Accessed December 15, 2023. Available online: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/mounjaro-r-tirzepatida-novo-registro>.
- 4-Dahl, D.; Onishi, Y.; Norwood, P. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. Vol. 327. Num. 6. 2022. p. 534-545. doi:10.1001/jama.2022. 0078.
- 5-Feng, P.; Sheng, X.; Ji, Y. A Phase 1 Multiple Dose Study of Tirzepatide in Chinese Patients with Type 2 Diabetes. *Adv Ther*. Vol. 40. Num. 8. 2023. p. 3434-3445. doi:10.1007/s12325-023-02536-8.
- 6-Frias, J.P.; Nauck, M.A.; Van, J. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet*. Vol. 392. Num. 10160. 2018. p. 2180-2193. doi:10.1016/S0140-6736(18)32260-8.
- 7-Frias, J.P.; Nauck, M.A.; Van, J. Efficacy and tolerability of tirzepatide, a dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in patients with type 2 diabetes: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate different dose-escalation regimens. *Diabetes Obes Metab*. Vol. 22. Num. 6. 2020. p. 938-946. doi:10.1111/dom.13979.
- 8-Frias, J.P., Davies, M.J., Rosenstock, J. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. Vol. 385. Núm. 6. p.503-515. 2021. doi:10.1056/NEJMoa2107519.
- 9-Gao, L.; Lee, B.W.; Chawla, M. Tirzepatide versus insulin glargine as second-line or third-line therapy in type 2 diabetes in the Asia-Pacific region: the SURPASS-AP-Combo trial. *Nat Med*. Vol. 29. Num. 6. 2023. p. 1500-1510. doi:10.1038/s41591-023-02344-1.
- 10-Garvey, W.T.; Frias, J.P.; Jastreboff, A.M. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. Vol. 402. Num. 10402. 2023. p. 613-626. doi:10.1016/S0140-6736(23)01200-X.
- 11-Heise, T.; DeVries, J.H.; Urva, S. Tirzepatide Reduces Appetite, Energy Intake, and Fat Mass in People With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. Vol. 46. Num. 5. 2023. p. 998-1004. doi:10.2337/dc22-1710.
- 12-Inagaki, N.; Takeuchi, M.; Oura, T.; Imaoka, T.; Seino, Y. Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy compared with dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (SURPASS J-mono): a double-blind, multicentre, randomized, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Vol. 10. Num. 9. 2022. p. 623-633. doi:10.1016/S2213-8587(22)00188-7.
- 13-James, W.P.T. Obesity: A Global Public Health Challenge. *Clin Chem*. Vol. 64. Num. 1. 2018. p. 24-29. doi:10.1373/clinchem.2017.273052.

14-Jastreboff, A.M.; Aronne, L.J.; Ahmad, N.N.; e colaboradores. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. Vol. 387. Num. 3. 2022. p. 205-216. doi:10.1056/NEJ Moa2206038.

15-Kadowaki, T., Chin, R., Ozeki, A., Imaoka, T., Ogawa, Y. Safety and efficacy of tirzepatide as an add-on to single oral antihyperglycaemic medication in patients with type 2 diabetes in Japan (SURPASS J-combo): a multicentre, randomized, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Vol. 10. Num. 9. 2022. p. 634-644. doi:10.1016/S2213-8587(22)00187-5.

16-Katzmarzyk, P.T. Addressing Obesity: Implementing Evidence-Based Lifestyle Prevention and Treatment Strategies in Clinical Practice. *Med Clin North Am*. Vol. 107. Num. 6. 2023. p. 1025-1034. doi:10.1016/j.mcna.2023.06.011.

17-Kiyosue, A.; Dunn, J.P.; Cui, X.; e colaboradores. Safety and efficacy analyses across age and body mass index subgroups in East Asian participants with type 2 diabetes in the phase 3 tirzepatide studies (SURPASS programme). *Diabetes Obes Metab*. Vol. 25. Num. 4. 2023. p. 1056-1067. doi:10.1111/dom.14952.

18-Lorenzo, A.; Gratteri, S.; Gualtieri, P.; Cammarano, A.; Bertucci, P.; Di Renzo, L. Why primary obesity is a disease? *J Transl Med*. Vol. 17. Num. 1. 2019. p. 169. doi:10.1186/s12967-019-1919-y.

19-Lin, F.; Yu, B.; Ling, B. Weight loss efficiency and safety of tirzepatide: A Systematic review. *PLoS One*. Vol. 18. Num. 5. 2023.

20-Ludvik, B.; Giorgino, F.; Jodar, E. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomized, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet*. Vol. 398. Num. 10300. 2021. p. 583-598. doi:10.1016/S0140-6736(21)01443-4.

21-Nauck, M.A.; Quast, D.R.; Wefers, J.; Meier, J.J. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab*. Num. 46. 2021. p. 101102. doi:10.1016/j.molmet.2020.101102.

22-O'Brien, P.E.; Hindle, A.; Brennan, L.; e colaboradores. Long-Term Outcomes After Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis of Weight Loss at 10 or More Years for All Bariatric Procedures and a Single-Centre Review of 20-Year Outcomes After Adjustable Gastric Banding. *Obes Surg*. Vol. 29. Num. 1. 2019. p. 3-14. doi:10.1007/s11695-018-3525-0.

23-Perdomo, C.M.; Cohen, R.V.; Sumithran, P.; Clement, K.; Fruhbeck, G. Contemporary medical, device, and surgical therapies for obesity in adults. *Lancet*. Vol. 401. Num. 10382. 2023. p. 1116-1130. doi:10.1016/S0140-6736(22)02403-5.

24-Rosenstock, J.; Wysham, C.; Frias, J.P. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomized, phase 3 trial. *Lancet*. Vol. 398. Num. 10295. 2021. p. 143-155. doi:10.1016/S0140-6736(21)01324-6.

25-Rubino, D.; Abrahamsson, N.; Davies, M. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. Vol. 325. Num. 14. 2021. p. 1414-1425. doi:10.1001/jama.2021.3224.

26-Tan, B.; Pan, X.H.; Chew, H.S.J. Efficacy and safety of tirzepatide for treatment of overweight or obesity. A systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. Vol. 47. Num. 8. 2023. p. 677-685. doi:10.1038/s41366-023-01321-5.

27-U.S. Food and Drug Administration FDA. FDA Approves New Medication for Chronic Weight Management. Published November 8th, 2023. Accessed January 28, 2024. Available online: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-medication-chronic-weight-management>.

28-U.S. Food and Drug Administration FDA. FDA Approves Novel, Dual-Targeted Treatment for Type 2 Diabetes. Published May 13th, 2022. Accessed 28/01/2024. Available online: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-novel-dual-targeted-treatment-type-2-diabetes>.

29-Wadden, T.A.; Chao, A.M.; Machineni, S. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med.* Vol. 29. Num. 11. 2023. p. 2909-2918. doi:10.1038/s41591-023-02597-w.

30-Wang, J.Y.; Wang, Q.W.; Yang, X.Y. GLP-1 receptor agonists for the treatment of obesity: Role as a promising approach. *Front Endocrinol.* Num. 14. 2023. p. 1085799. doi:10.3389/fendo.2023.1085799.

31-Wang, Y.; Beydoun, M.A.; Min, J.; Xue, H.; Kaminsky, L.A.; Cheskin, L.J. Has the prevalence of overweight, obesity and central obesity levelled off in the United States? Trends, patterns, disparities, and future projections for the obesity epidemic. *Int J Epidemiol.* Vol. 49. Num. 3. 2023. p. :810-823. doi:10.1093/ije/dyz273.

32-Willard, F.S.; Douros, J.D.; Gabe, M.B. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. *JCI Insight.* 2020; Vol. 5. Num. 17. doi:10.1172/jci.insight.140532.

33-World Health Organization. World health statistics 2023: monitoring for health for the SDGS, sustainable development goals. Accessed 29/01/2024. Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240074323>.

34-Yabe, D.; Kawamori, D.; Seino, Y.; Oura, T.; Takeuchi, M. Change in pharmacodynamic variables following once-weekly tirzepatide treatment versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (SURPASS J-mono substudy). *Diabetes Obes Metab.* Vol. 25. Num. 2. 2023. p. 398-406. doi:10.1111/dom.14882.

Recebido para publicação em 08/07/2024
Aceito em 03/02/2025