


**TIRZEPATIDA E MODULAÇÃO DO SISTEMA DE RECOMPENSA: BASES FISIOPATOLÓGICAS E IMPLICAÇÕES NO TRANSTORNO POR USO DE SUBSTÂNCIAS**

**TIRZEPATIDE AND MODULATION OF THE REWARD SYSTEM: PHYSIOPATHOLOGICAL BASES AND IMPLICATIONS IN SUBSTANCE USE DISORDER**

 <https://doi.org/10.63330/aurumpub.049-028>

**José Monteiro Sobral Neto**

Medicina pela Universidade Tiradentes – campus Farolandia  
E-mail: josesobralneto01@gmail.com

**Giovane Rodrigues da Silva Nunes**

Faculdade de Medicina da USP  
E-mail: Giovane6543210@gmail.com

**Bruno Botazini Andrade Santos**

Médico  
E-mail: brunobotazinii@gmail.com

**Anna Larissa Morais Tavares**

Medicina, Afya Faculdade Porto Nacional-TO  
E-mail: Annalarissamt15@gmail.com

**Isabela Olinda Mendes**

Médica pela Universidade Nove de Julho – São Paulo SP  
E-mail: belamendes53@gmail.com

**RESUMO**

A tirzepatida, agonista duplo dos receptores de GLP-1 e GIP, tem demonstrado efeitos metabólicos robustos no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e obesidade. Evidências emergentes sugerem que agonistas incretínicos também modulam o sistema de recompensa cerebral, influenciando comportamentos aditivos. Esta revisão analisa criticamente os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na interação entre o eixo intestino-cérebro e os circuitos dopaminérgicos mesolímbicos, bem como a aplicabilidade potencial no transtorno por uso de substâncias (TUS). Apesar de resultados promissores em modelos pré-clínicos e estudos observacionais, a ausência de ensaios clínicos randomizados limita sua incorporação na prática clínica. A interpretação atual deve ser cautelosa, considerando o risco de vieses e mecanismos indiretos de ação.

**Palavras-chave:** Tirzepatida; GLP-1; GIP; Sistema de recompensa; Dependência química; Dopamina.

## ABSTRACT

Tirzepatide, a dual agonist of GLP-1 and GIP receptors, has demonstrated robust metabolic effects in the treatment of type 2 diabetes mellitus and obesity. Emerging evidence suggests that incretin agonists also modulate the brain's reward system, influencing addictive behaviors. This review critically analyzes the pathophysiological mechanisms involved in the interaction between the gut-brain axis and mesolimbic dopaminergic circuits, as well as its potential applicability in substance use disorder (SUD). Despite promising results in preclinical models and observational studies, the absence of randomized clinical trials limits its incorporation into clinical practice. Current interpretation should be cautious, considering the risk of biases and indirect mechanisms of action.

**Keywords:** Tirzepatide; GLP-1; GIP; Reward system; Substance dependence; Dopamine.

## 1 INTRODUÇÃO

O transtorno por uso de substâncias (TUS) é uma condição neuropsiquiátrica crônica e recidivante, de etiologia multifatorial, caracterizada por alterações neuroadaptativas persistentes nos circuitos de recompensa, motivação e controle inibitório. Do ponto de vista fisiopatológico, destaca-se a disfunção do sistema dopaminérgico mesolímbico particularmente nas conexões entre a área tegmental ventral, o núcleo accumbens e o córtex pré-frontal, associada a fenômenos de sensibilização ao estímulo, redução da responsividade dopaminérgica basal e remodelamento sináptico dependente de glutamato. Esses processos culminam em aumento da saliência motivacional da substância, prejuízo do controle executivo e manutenção do comportamento compulsivo, mesmo diante de consequências adversas.

Tradicionalmente, as estratégias terapêuticas concentram-se na modulação direta de sistemas neurotransmissores centrais, incluindo vias dopaminérgicas, glutamatérgicas, GABAérgicas e opioides, por meio de abordagens farmacológicas e psicossociais. No entanto, esse modelo centrado exclusivamente no sistema nervoso central tem se mostrado incompleto para explicar a complexidade do comportamento aditivo.

Nesse contexto, evidências recentes apontam para o papel integrativo do eixo intestino-cérebro na regulação do comportamento motivacional e hedônico. Hormônios incretínicos, especialmente o peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1), exercem efeitos centrais relevantes por meio de receptores amplamente distribuídos em áreas-chave do sistema de recompensa, modulando a neurotransmissão dopaminérgica, a atividade GABAérgica e a sinalização glutamatérgica. Além disso, esses peptídeos participam da integração entre estado energético, homeostase metabólica e tomada de decisão, influenciando processos como craving, impulsividade e reforço comportamental.

Nesse cenário, a tirzepatida um agonista duplo dos receptores de GLP-1 e do polipeptídeo insulínico

dependente de glicose (GIP) emerge como um agente com potencial ação neuroendócrina ampliada. Para além de seus efeitos metabólicos já estabelecidos, como melhora da resistência insulínica, redução ponderal e modulação do esvaziamento gástrico, há plausibilidade biológica de que a tirzepatida interfira nos circuitos centrais de recompensa, possivelmente atenuando a resposta hedônica a estímulos aditivos. Contudo, é fundamental destacar que a contribuição específica da via do GIP nesse contexto permanece pouco elucidada, e os efeitos observados podem refletir, ao menos em parte, mecanismos indiretos relacionados à regulação energética e à redução global da impulsividade.

## **2 METODOLOGIA**

Trata-se de um estudo qualitativo, de caráter descritivo-analítico, conduzido sob a forma de revisão narrativa da literatura, com o objetivo de analisar os efeitos da tirzepatida na modulação do sistema de recompensa, com ênfase nas bases fisiopatológicas e nas possíveis implicações no transtorno por uso de substâncias.

A busca bibliográfica foi realizada em abril de 2026, nas bases de dados PubMed, LILACS, SciELO e Latindex, complementada por outras fontes relevantes. O recorte temporal contemplou publicações dos últimos 15 anos, visando incorporar evidências contemporâneas e atualizadas.

Foram utilizados descritores controlados e não controlados, de forma isolada ou combinada, incluindo: tirzepatida, GLP-1, GIP, sistema de recompensa, dependência química e dopamina. Como critérios de inclusão, foram selecionados estudos que apresentassem tais termos no título, nas palavras-chave ou no resumo, com pertinência direta ao tema proposto. Foram excluídas publicações duplicadas, estudos que não abordassem a temática de interesse e literatura cinzenta, como dissertações e teses.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas: inicialmente, procedeu-se à triagem por meio da leitura de títulos e resumos; posteriormente, os artigos potencialmente elegíveis foram submetidos à leitura na íntegra. Ao final do processo, 10 estudos foram incluídos na análise.

Os artigos selecionados foram organizados conforme características metodológicas, tipo de estudo e população/amostra, sendo analisados quanto à consistência teórica, delineamento, ano de publicação, idioma e principais achados, com o objetivo de sintetizar criticamente a evidência disponível.

## **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **3.1 BASES NEUROBIOLÓGICAS DO SISTEMA DE RECOMPENSA**

O sistema de recompensa cerebral é constituído por um conjunto integrado de estruturas corticolímbicas, com destaque para a área tegmental ventral (VTA), o núcleo accumbens (NAc) e o córtex pré-frontal (PFC), além de conexões relevantes com a amígdala e o hipocampo. Esse circuito mesocorticolímbico é fundamental para a codificação de estímulos reforçadores, aprendizagem associativa

e tomada de decisão orientada por recompensa.

Do ponto de vista neuroquímico, a liberação de dopamina no núcleo accumbens — especialmente em sua porção shell, representa o principal mediador do reforço positivo e da atribuição de saliência motivacional aos estímulos. A ativação dopaminérgica é modulada por aferências glutamatérgicas corticais e límbicas, bem como por interneurônios GABAérgicos, configurando um sistema dinâmico de regulação excitatória e inibitória.

As substâncias de abuso promovem hiperestimulação desse circuito por diferentes mecanismos farmacológicos, resultando em aumento suprafisiológico da neurotransmissão dopaminérgica. Esse processo desencadeia: amplificação da saliência motivacional (“incentive salience”), fortalecimento do condicionamento associativo entre estímulo e recompensa, indução de neuroplasticidade mal-adaptativa, incluindo alterações na densidade e morfologia de espinhas dendríticas, além de modificação da expressão gênica (ex.:  $\Delta$ FosB)

Com a exposição crônica, ocorre uma transição neuroadaptativa caracterizada por redução da responsividade dopaminérgica basal (hipofunção do sistema de recompensa) e comprometimento do controle inibitório mediado pelo córtex pré-frontal.

Paralelamente, há recrutamento de sistemas de estresse, particularmente envolvendo o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e neurotransmissores como o fator liberador de corticotrofina (CRF) na amígdala estendida.

Esse processo é compatível com a Teoria do Processo Oponente, na qual a fase inicial de reforço positivo (euforia) é progressivamente substituída por um estado predominante de reforço negativo, em que o consumo da substância passa a ser motivado pela evitação de sintomas disfóricos, estresse e abstinência. Esse deslocamento representa um marco crítico na consolidação da dependência e na cronificação do transtorno.

### 3.2 EIXO INTESTINO-CÉREBRO E INCRETINAS

O peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) é um hormônio incretínico sintetizado predominantemente pelas células L do intestino delgado distal, em resposta à ingestão de nutrientes, e também por neurônios do núcleo do trato solitário (NTS) no tronco encefálico. Seus receptores (GLP-1R) apresentam ampla distribuição no sistema nervoso central, incluindo regiões-chave do circuito de recompensa, como a área tegmental ventral (VTA), o núcleo accumbens (NAc), o córtex pré-frontal, além do hipotálamo e da amígdala.

No sistema nervoso central, o GLP-1 exerce efeitos neuromodulatórios complexos, incluindo: modulação da neurotransmissão dopaminérgica mesolímbica, com redução da liberação de dopamina no NAc em resposta a estímulos reforçadores, aumento do tônus inibitório GABAérgico, particularmente na

VTA, contribuindo para a atenuação da excitabilidade de neurônios dopaminérgicos, regulação da sinalização glutamatérgica, influenciando processos de plasticidade sináptica e aprendizado associativo e modulação da resposta hedônica e da “incentive salience”, impactando diretamente o comportamento de busca por recompensa

Adicionalmente, o GLP-1 participa da integração entre homeostase energética e comportamento motivacional, influenciando mecanismos como saciedade, controle do apetite e impulsividade.

A sinalização do GLP-1 ocorre por múltiplas vias complementares, incluindo: via endócrina (humoral), com ação de GLP-1 circulante que atravessa áreas com permeabilidade aumentada da barreira hematoencefálica, via neural aferente, principalmente por meio do nervo vago, conectando o trato gastrointestinal ao tronco encefálico e produção central direta por neurônios do NTS, com projeções para diversas regiões encefálicas

Esse arranjo funcional configura um eixo intestino-cérebro altamente integrado, no qual sinais metabólicos periféricos modulam circuitos centrais de recompensa e tomada de decisão. No entanto, é importante ressaltar que, embora haja plausibilidade biológica consistente, a magnitude e a especificidade desses efeitos no comportamento aditivo humano ainda não estão completamente estabelecidas, sendo parte dos achados derivados de modelos experimentais.

### 3.3 MECANISMOS DE AÇÃO DA TIRZEPATIDA NO SISTEMA DE RECOMPENSA

#### 3.3.1 Modulação dopaminérgica

A ativação dos receptores do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1R) na área tegmental ventral (VTA) promove modulação inibitória da atividade dos neurônios dopaminérgicos mesolímbicos, predominantemente por meio do aumento do tônus GABAérgico local. Esse efeito decorre da facilitação da atividade de interneurônios inibitórios e da modulação de aferências sinápticas excitatórias, resultando em redução da frequência de disparo dos neurônios dopaminérgicos e consequente diminuição da liberação de dopamina no núcleo accumbens.

Adicionalmente, a sinalização via GLP-1R pode interferir na neurotransmissão glutamatérgica aferente à VTA, atenuando a excitabilidade neuronal e impactando mecanismos de plasticidade sináptica dependentes de recompensa. Esse conjunto de efeitos contribui para a redução da saliência motivacional de estímulos reforçadores e da resposta hedônica associada, influenciando comportamentos de busca e consumo.

Do ponto de vista molecular, a ativação do GLP-1R — um receptor acoplado à proteína G está associada ao aumento de AMPc intracelular e à ativação de vias de sinalização como PKA, com repercussões na excitabilidade neuronal e na expressão gênica. No entanto, é importante destacar que a magnitude desses efeitos em humanos ainda não está completamente estabelecida, e parte significativa das

evidências deriva de modelos experimentais, o que limita a extrapolação direta para o contexto clínico.

### **3.3.2 Redução do valor hedônico**

Evidências experimentais indicam que agonistas do receptor de GLP-1 exercem efeitos moduladores sobre componentes distintos do processamento de recompensa, reduzindo tanto o “wanting” (motivação/incentive salience) quanto o “liking” (valor hedônico subjetivo). Essa dissociação conceitual, bem estabelecida na neurobiologia da recompensa, sugere que tais fármacos atuam não apenas sobre o impulso de busca, mas também sobre a experiência prazerosa associada ao estímulo.

No nível neurobiológico, esses efeitos são mediados principalmente pela atenuação da neurotransmissão dopaminérgica mesolímbica, especialmente no núcleo accumbens, além da modulação de circuitos opioides endógenos e de vias glutamatérgicas envolvidas no reforço condicionado. Adicionalmente, há evidências de que agonistas de GLP-1 influenciam a atividade de regiões corticais, como o córtex pré-frontal e o córtex orbitofrontal, implicadas na avaliação de recompensa, tomada de decisão e controle inibitório.

Do ponto de vista comportamental, esses mecanismos se traduzem em redução do consumo de alimentos altamente palatáveis, diminuição do craving e menor resposta a pistas associadas à recompensa (cue reactivity). Em modelos pré-clínicos, efeitos semelhantes foram observados em relação à busca por substâncias psicoativas, incluindo álcool, nicotina e estimulantes.

Entretanto, é necessária cautela na interpretação desses achados, uma vez que parte da redução do consumo pode estar relacionada a efeitos inespecíficos, como náusea, saciedade precoce e desconforto gastrointestinal, que interferem no comportamento ingestivo de forma indireta. Além disso, a robustez desses efeitos em humanos, especialmente no contexto de transtornos por uso de substâncias, ainda carece de validação em ensaios clínicos controlados.

### **3.3.3 Papel do GIP**

A participação do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) na modulação dos circuitos centrais de recompensa permanece insuficientemente caracterizada do ponto de vista fisiopatológico. Embora receptores de GIP (GIPR) tenham sido identificados em regiões do sistema nervoso central — incluindo áreas hipotalâmicas e possivelmente estruturas mesolímbicas —, a evidência disponível ainda não permite definir com clareza um papel funcional direto na regulação da motivação e do comportamento hedônico.

Do ponto de vista teórico, propõe-se que o GIP possa exercer efeitos indiretos por meio da integração da homeostase energética central, influenciando sinais de saciedade, balanço energético e sensibilidade insulínica cerebral. Nesse contexto, a ativação concomitante de GLP-1R e GIPR, como ocorre com a

tirzepatida, poderia resultar em efeito sinérgico na modulação neuroendócrina global, com repercussões secundárias sobre circuitos motivacionais.

Entretanto, essa hipótese permanece predominantemente especulativa. Até o momento, não há evidências robustas, especialmente em estudos clínicos ou de neuroimagem funcional que demonstrem uma ação direta e relevante do GIP sobre o circuito dopaminérgico mesolímbico, particularmente na área tegmental ventral e no núcleo accumbens. Além disso, estudos pré-clínicos apresentam resultados heterogêneos, e a distinção entre efeitos centrais primários e consequências indiretas da melhora metabólica ainda não está bem estabelecida.

Dessa forma, a contribuição do GIP no contexto da modulação do sistema de recompensa deve ser interpretada com cautela, sendo necessária investigação adicional para elucidar seu papel específico e sua relevância clínica no comportamento aditivo.

### 3.4 EVIDÊNCIAS EXPERIMENTAIS E CLÍNICAS

#### 3.4.1 Estudos pré-clínicos

Estudos pré-clínicos em modelos animais têm demonstrado que agonistas do receptor de GLP-1 exercem efeitos consistentes na modulação de comportamentos aditivos. Em paradigmas experimentais de autoadministração, esses fármacos promovem redução significativa do consumo voluntário de álcool, bem como diminuição da autoadministração de substâncias psicoestimulantes, como cocaína e nicotina.

Adicionalmente, observou-se atenuação da reinstalação do comportamento de busca por droga (recaída), especialmente quando induzida por estressores ou por pistas condicionadas previamente associadas ao uso.

Esses efeitos parecem estar relacionados à modulação do sistema dopaminérgico mesolímbico, com redução da liberação de dopamina no núcleo accumbens, além de alterações na neurotransmissão glutamatérgica e GABAérgica. Há também evidências de impacto sobre circuitos de estresse, incluindo a amígdala estendida e sistemas mediados por fator liberador de corticotrofina (CRF), sugerindo ação integrada entre recompensa e resposta ao estresse.

No entanto, é importante destacar que a maior parte desses dados deriva de estudos com agonistas seletivos de GLP-1, como liraglutida e exenatida, sendo a evidência específica com tirzepatida ainda incipiente. Estudos iniciais sugerem efeitos semelhantes na redução do consumo de álcool e da motivação por recompensa, mas permanecem limitados em número, heterogêneos em metodologia e predominantemente restritos a modelos animais.

Além disso, a extrapolação desses achados para humanos exige cautela, uma vez que modelos pré-clínicos não capturam integralmente a complexidade do transtorno por uso de substâncias, incluindo fatores cognitivos, ambientais e sociais. Dessa forma, embora os resultados sejam biologicamente plausíveis e

consistentes, ainda não são suficientes para estabelecer eficácia clínica no tratamento da dependência.

### 3.4.2 Estudos clínicos

Estudos observacionais de grande porte, incluindo coortes retrospectivas baseadas em registros eletrônicos de saúde e análises de dados do mundo real (real-world evidence), têm sugerido uma associação entre o uso de agonistas do receptor de GLP-1 e desfechos favoráveis relacionados ao comportamento aditivo.

Entre os achados mais consistentes, destacam-se: redução da incidência e do risco relativo de transtornos por uso de álcool, menor frequência de comportamentos aditivos e redução de indicadores indiretos de craving, possível diminuição de hospitalizações relacionadas ao uso de substâncias

Esses resultados levantam a hipótese de um efeito modulador dos agonistas de GLP-1 sobre circuitos neurobiológicos de recompensa e controle impulsivo, potencialmente mediado por alterações na neurotransmissão dopaminérgica e na integração entre homeostase energética e comportamento motivacional.

Entretanto, a interpretação desses achados deve ser feita com cautela, em razão de limitações metodológicas substanciais inerentes ao desenho observacional. Entre as principais fontes de viés, destacam-se: ausência de randomização, o que impede inferência causal direta, viés de seleção, uma vez que pacientes em uso dessas medicações frequentemente apresentam maior adesão terapêutica e acompanhamento médico mais estruturado, confundimento por fatores metabólicos, incluindo perda ponderal significativa, melhora da resistência insulínica e redução de comorbidades psiquiátricas associadas a possibilidade de viés de indicação (indication bias), considerando que pacientes com determinados perfis clínicos são mais propensos a receber essas terapias de subnotificação ou classificação imprecisa de desfechos relacionados ao uso de substâncias

Além disso, não se pode excluir que parte dos efeitos observados decorra de mecanismos indiretos, como redução do apetite, alteração do padrão de recompensa alimentar ou efeitos adversos gastrointestinais, que podem influenciar o comportamento de consumo de forma inespecífica.

Dessa forma, embora os dados observacionais sejam sugestivos e biologicamente plausíveis, eles não estabelecem causalidade, sendo imprescindível a realização de ensaios clínicos randomizados e estudos mecanísticos para confirmar a real eficácia dos agonistas de GLP-1 no contexto dos transtornos por uso de substâncias.

#### 3.4.2.1 Ausência de causalidade estabelecida

Até o presente momento, não há evidência científica de alta qualidade que permita inferir relação causal entre o uso de tirzepatida e o tratamento efetivo do transtorno por uso de substâncias. Os dados disponíveis derivam predominantemente de estudos pré-clínicos e análises observacionais, os quais, embora sugestivos, não possuem robustez metodológica suficiente para estabelecer nexo causal.

Nesse contexto, não é possível afirmar que a tirzepatida exerça efeito terapêutico direto sobre os mecanismos neurobiológicos da dependência química. Os achados atuais indicam, no máximo, uma associação indireta entre o uso de agonistas incretínicos e a redução de comportamentos relacionados ao consumo de substâncias, sem comprovação de impacto consistente sobre desfechos clínicos relevantes, como manutenção da abstinência, prevenção de recaídas ou modificação do curso da doença.

Adicionalmente, a ausência de ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, considerados padrão-ouro para avaliação de eficácia terapêutica, limita substancialmente a interpretação dos dados existentes. Não há, até o momento, padronização de dose, duração de tratamento ou definição de população-alvo no contexto de dependência química.

Outro ponto crítico reside na possibilidade de confundimento por fatores indiretos, como perda ponderal significativa, melhora do perfil metabólico, redução de comorbidades psiquiátricas associadas e efeitos adversos gastrointestinais, que podem influenciar o comportamento de consumo de forma inespecífica.

Dessa forma, o uso da tirzepatida no tratamento de transtornos por uso de substâncias deve ser considerado experimental, carecendo de validação por meio de estudos prospectivos bem delineados, com desfechos clínicos robustos e avaliação mecanística detalhada.

#### 3.4.2.2 Possível efeito inespecífico

A redução do consumo de substâncias observada em indivíduos expostos a agonistas incretínicos, incluindo a tirzepatida, pode não refletir necessariamente um efeito direto e específico sobre os circuitos centrais de recompensa. Há plausibilidade de que tais efeitos sejam, ao menos em parte, mediados por mecanismos inespecíficos, o que impõe cautela na interpretação dos achados.

Entre os principais fatores potenciais, destacam-se: efeitos adversos gastrointestinais, como náuseas, plenitude pós-prandial e retardo do esvaziamento gástrico, que podem induzir aversão condicionada ao consumo, reduzindo de forma não seletiva a ingestão de substâncias, modulação global da impulsividade e do comportamento ingestivo, possivelmente relacionada à ação em circuitos hipotalâmicos e pré-frontais, sem necessariamente implicar interferência direta no sistema dopaminérgico mesolímbico, redução do apetite e do drive hedônico alimentar, com consequente diminuição generalizada da busca por recompensas, incluindo substâncias psicoativas, mas sem evidência de especificidade neurobiológica.

Adicionalmente, deve-se considerar a possibilidade de aprendizado aversivo (conditioned taste aversion), frequentemente observado em modelos animais com agonistas de GLP-1, no qual estímulos previamente neutros ou reforçadores passam a ser evitados após associação com desconforto visceral.

Outro aspecto relevante é que alterações metabólicas sistêmicas, como melhora da resistência insulínica, redução de inflamação crônica de baixo grau e modulação de sinais hormonais periféricos podem impactar indiretamente o comportamento motivacional, sem que isso represente uma ação direta sobre os circuitos centrais de recompensa.

Diante disso, a hipótese de que a tirzepatida exerça um efeito central específico sobre o sistema de recompensa permanece enfraquecida na ausência de evidências mecanísticas robustas. A distinção entre efeitos primários no sistema nervoso central e consequências secundárias de alterações periféricas é fundamental e ainda não está adequadamente estabelecida na literatura atual.

#### **4 CONCLUSÃO**

A tirzepatida configura um avanço conceitual relevante ao propor a integração entre regulação metabólica periférica e circuitos centrais envolvidos na neurobiologia da recompensa, particularmente no eixo intestino-cérebro. A possibilidade de que agonistas incretínicos interfiram em vias dopaminérgicas mesolímbicas amplia o paradigma tradicional do tratamento dos transtornos por uso de substâncias, historicamente centrado em alvos neurotransmissores clássicos.

Entretanto, a evidência disponível até o momento é insuficiente para respaldar sua utilização como estratégia terapêutica no manejo de transtornos por uso de substâncias. Os dados existentes são predominantemente oriundos de modelos pré-clínicos e estudos observacionais, com limitações metodológicas importantes, incluindo ausência de ensaios clínicos randomizados, heterogeneidade de populações estudadas e falta de desfechos clínicos robustos, como manutenção de abstinência e prevenção de recaída.

Além disso, há incerteza quanto à especificidade dos mecanismos envolvidos, sendo plausível que os efeitos observados decorram, ao menos em parte, de ações indiretas relacionadas à modulação do apetite, efeitos adversos gastrointestinais ou melhora global do estado metabólico, e não de uma ação direta e seletiva sobre os circuitos de recompensa.

Nesse contexto, o entusiasmo em torno do potencial da tirzepatida deve ser cuidadosamente ponderado. A extrapolação prematura de achados mecanísticos para aplicação clínica pode levar a interpretações simplificadas de um fenômeno complexo e multifatorial. A consolidação de seu papel nesse cenário dependerá de estudos prospectivos rigorosamente desenhados, com avaliação mecanística detalhada e validação em desfechos clínicos relevantes.

#### **REFERÊNCIAS**

1. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev.* 2007;87(4):1409–39.

2. Hayes MR, Schmidt HD. GLP-1 influences food and drug reward. *Physiol Behav.* 2016;162:71–6.
3. Egecioglu E, Engel JA, Jerlhag E. The glucagon-like peptide 1 analogue reduces alcohol intake. *Addict Biol.* 2013;18(6):813–21.
4. Hernandez NS, Ige KY, Mietlicki-Baase EG, et al. GLP-1 receptor activation in the VTA reduces cocaine seeking. *Neuropsychopharmacology.* 2018;43(10):2000–8.
5. Dickson SL, Shirazi RH, Hansson C, et al. The GLP-1 analogue liraglutide decreases alcohol intake. *PLoS One.* 2012;7(9):e47183.
6. Kanoski SE, Fortin SM, Arnold M, Grill HJ. Peripheral and central GLP-1 receptor populations. *Endocrinology.* 2011;152(8):3103–12.
7. Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How may GIP enhance GLP-1 therapy? *Trends Endocrinol Metab.* 2020;31(6):410–21.
8. Jastreboff AM, et al. Tirzepatide once weekly for obesity. *N Engl J Med.* 2022;387:205–16.
9. Sinha R. Chronic stress and drug use. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1141:105–30.