

Agonistas de GLP-1 e Contraceptivos Orais: Uma Revisão sobre Tirzepatida e Outros Incretinomiméticos

GLP-1 Agonists and Oral Contraceptives: A Review of Tirzepatide and Other Incretin Mimetics

Agonistas de GLP-1 y anticonceptivos orales: revisión de la tirzepatida y otros incretinomiméticos

Iasmin Ketlin Brandão e Torres¹, Bruno Dala Vedova Gomes Beato²

Como citar: Torres IKB, Beato BDVG. Agonistas de GLP-1 e Contraceptivos Orais: Uma Revisão sobre Tirzepatida e Outros Incretinomiméticos. REVISIA. 2026; 15(Esp.1): 18-23. Doi: <https://doi.org/10.36239/revisa.v15.nEsp1.p18a23>

REVISIA

1. Universidade de Itaúna,
Faculdade de Medicina. Itaúna,
Minas Gerais, Brasil
<https://orcid.org/0009-0001-4570-8489>

2. Hospital Felício Rocho,
Departamento de Cardiologia.
Belo Horizonte, Minas Gerais,
Brasil.
<https://orcid.org/0000-0003-1984-1662>

Recebido: 17/10/2025
Aprovado: 12/12/2025

RESUMO

Esta revisão bibliográfica avaliou a interferência dos agonistas do receptor de GLP-1, incluindo tirzepatida, dulaglutida, liraglutida, semaglutida e exenatida, na farmacocinética de anticoncepcionais orais. A tirzepatida, agonista duplo de GLP-1 e GIP, promoveu redução significativa na área sob a curva (AUC) e na concentração máxima (Cmax) de etinilestradiol e norgestimato, além de retardar o tempo para atingir a concentração máxima (Tmax), indicando possível comprometimento da eficácia contraceptiva e necessidade de métodos de apoio durante o início e escalonamento da dose. Os demais agonistas seletivos de GLP-1 não apresentaram alterações clinicamente relevantes na biodisponibilidade dos anticoncepcionais, mantendo sua segurança e eficácia. Os resultados destacam a importância de avaliar as características farmacológicas dos incretinomiméticos ao prescrever terapias combinadas com anticoncepcionais orais.

Palavras-chave: Tirzepatida, GLP-1, GIP, anticoncepcionais orais, farmacocinética, interação medicamentosa.

ABSTRACT

This literature review evaluated the interference of GLP-1 receptor agonists, including tirzepatide, dulaglutide, liraglutide, semaglutide, and exenatide, on the pharmacokinetics of oral contraceptives. Tirzepatide, a dual GLP-1 and GIP agonist, promoted a significant reduction in the area under the curve (AUC) and maximum concentration (Cmax) of ethinyl estradiol and norgestimate, as well as delaying the time to reach maximum concentration (Tmax), indicating possible impairment of contraceptive efficacy and the need for backup methods during initiation and dose escalation. The other selective GLP-1 agonists did not show clinically relevant changes in the bioavailability of contraceptives, maintaining their safety and efficacy. The results highlight the importance of evaluating the pharmacological characteristics of incretin mimetics when prescribing combination therapies with oral contraceptives.

Keywords: Tirzepatide, GLP-1, GIP, oral contraceptives, pharmacokinetics, drug interaction.

RESUMEN

Esta revisión bibliográfica evaluó la interferencia de los agonistas del receptor GLP-1, incluidos tirzepatida, dulaglutida, liraglutida, semaglutida y exenatida, en la farmacocinética de los anticonceptivos orales. La tirzepatida, agonista doble del GLP-1 y el GIP, provocó una reducción significativa del área bajo la curva (AUC) y la concentración máxima (Cmax) de etinilestradiol y norgestimato, además de retrasar el tiempo para alcanzar la concentración máxima (Tmax), lo que indica un posible compromiso de la eficacia anticonceptiva y la necesidad de métodos de apoyo durante el inicio y el escalonamiento de la dosis. Los demás agonistas selectivos del GLP-1 no presentaron alteraciones clinicamente relevantes en la biodisponibilidad de los anticonceptivos, manteniendo su seguridad y eficacia. Los resultados destacan la importancia de evaluar las características farmacológicas de los incretinomiméticos al prescribir terapias combinadas con anticonceptivos orales.

Palabras clave: Tirzepatida, GLP-1, GIP, anticonceptivos orales, farmacocinética, interacción farmacológica. domiciliarias es esencial para el control de la hipertensión y el avance de prácticas de salud centradas en el paciente.

Descriptores: Visita domiciliaria, Hipertensión, Atención primaria de salud.

REVISÃO

Introdução

A evolução terapêutica do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e da obesidade tem sido marcada pelo desenvolvimento de agentes que mimetizam a ação dos hormônios incretínicos endógenos, especialmente o peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e o polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP)¹. Os agonistas dos receptores GLP-1 e GIP atuam diretamente sobre as células beta pancreáticas, estimulando a via do adenosine monophosphate cíclico (AMPc), o que promove secreção de insulina dependente da glicose, modulação da liberação de glucagon, retardo do esvaziamento gástrico e atuação nos centros hipotalâmicos relacionados ao apetite. Esses mecanismos resultam em melhor controle glicêmico e maior saciedade^{1,2}.

O mais recente avanço nessa classe é a tirzepatida, um agonista duplo dos receptores GLP-1 e GIP, aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) em 2022³. Sua estrutura molecular permite ligação prolongada ao receptor de GLP-1, potencializando o efeito sobre o esvaziamento gástrico e estendendo a duração da ação incretínica. Embora o GIP isoladamente não retarde o esvaziamento gástrico, sua ativação concomitante ao GLP-1 aumenta a sensibilidade do organismo a este último, ampliando os efeitos metabólicos e anorexígenos. Como consequência, observa-se eficácia superior tanto no controle glicêmico quanto na redução ponderal, com benefícios adicionais sobre a secreção e a sensibilidade à insulina^{4,5}.

A tirzepatida diferencia-se ainda pelo perfil de tolerabilidade, superior ao de agonistas seletivos de GLP-1, como semaglutida e dulaglutida⁴. O protocolo de titulação gradual favorece adaptação gastrointestinal, minimizando efeitos adversos como náuseas e vômitos, em contraste com os esquemas de escalonamento mais rápido de outros agonistas⁶. Além disso, sua tecnologia de acilação, que possibilita ligação reversível à albumina plasmática, garante meia-vida prolongada e liberação sustentada, evitando picos abruptos de concentração plasmática e proporcionando estimulação contínua dos receptores incretínicos⁴.

No campo das interações medicamentosas, destaca-se o retardo do esvaziamento gástrico induzido pela tirzepatida, que pode interferir na absorção de fármacos orais, sobretudo contraceptivos hormonais⁴. Estudos farmacocinéticos evidenciaram reduções significativas na área sob a curva (AUC), na concentração máxima (C_{max}) e atraso no tempo até a concentração máxima (T_{max}) de etinilestradiol e norgestimato quando coadministrados com tirzepatida⁶. Tal efeito não foi observado de forma clinicamente relevante com outros agonistas de GLP-1⁷. Por esse motivo, recomenda-se o uso de métodos contraceptivos de apoio durante quatro semanas após o início ou ajuste da dose de tirzepatida, conduta não necessária para os agonistas seletivos de GLP-1^{5,7,8}.

Diante desse cenário, torna-se fundamental compreender em profundidade o impacto da tirzepatida e de outros agonistas do receptor de GLP-1 sobre a farmacocinética dos contraceptivos orais, tema central desta revisão. Assim, o objetivo deste trabalho é avaliar a interferência dos agonistas do receptor de GLP-1, com ênfase na tirzepatida, na farmacocinética e eficácia dos contraceptivos orais, comparando-os a outros incretinomiméticos disponíveis.

Método

Foi realizada revisão bibliográfica sistematizada nas bases PubMed, Google Scholar e ScienceDirect, contemplando publicações de janeiro de 2020 a janeiro de 2024. O foco foi reunir ensaios clínicos e revisões sobre a interação entre agonistas do receptor de GLP-1 e contraceptivos orais.

No PubMed, utilizaram-se descritores MeSH referentes à tirzepatida e a outros agonistas de GLP-1 (semaglutida, liraglutida, dulaglutida e exenatida), combinados a termos sobre contraceptivos hormonais, com as seguintes combinações: “tirzepatide AND contraceptives”, “semaglutide AND contraceptives”, “liraglutide AND contraceptives”, “dulaglutide AND contraceptives” e “exenatide AND contraceptives”.

Foram incluídos artigos publicados entre 2020 e 2024 que abordassem: (1) funções dos agonistas de GLP-1 e/ou GIP; (2) interações farmacológicas com contraceptivos orais. Excluíram-se publicações duplicadas, resumos sem texto completo, relatos isolados e artigos sem relevância para os objetivos do estudo.

Após triagem, 24 artigos foram lidos integralmente e 8 selecionados conforme relevância, clareza metodológica e discussão específica da interação GLP-1/GIP-contraceptivos. Este estudo, por basear-se exclusivamente em revisão de literatura, dispensa submissão a Comitê de Ética em Pesquisa.

Resultados

Estudos farmacocinéticos demonstraram que a coadministração de tirzepatida com contraceptivos orais promoveu reduções relevantes nos parâmetros de biodisponibilidade hormonal⁶. Em mulheres em uso estável de contraceptivos, a administração de uma dose única de 5 mg de tirzepatida reduziu a AUC média em 16,06% para etinilestradiol (EE) e 26,63% para norelgestromina (NGM). A C_{max} apresentou reduções ainda mais acentuadas (58,28% para EE e 56,83% para NGM). O T_{max} foi retardado em 2,5 a 4,5 horas^{6,8}.

Em contrapartida, estudos com outros agonistas do receptor de GLP-1, como dulaglutida, liraglutida, semaglutida e exenatida⁷, não demonstraram impacto clinicamente relevante sobre a AUC de contraceptivos orais, apresentando reduções

modestas na Cmax e atrasos no Tmax sem relevância clínica^{7,8}. A manutenção da AUC e das concentrações mínimas plasmáticas nesses casos sugere que a eficácia contraceptiva não é comprometida pela coadministração com GLP1RAs convencionais⁷.

A análise gráfica comparativa (Tabela 1) ilustra que apenas a tirzepatida promoveu reduções clinicamente relevantes na AUC e Cmax dos contraceptivos, enquanto os demais agonistas mantiveram a exposição sistêmica dentro dos limites de bioequivalência.

Tabela 1- Estudos farmacológicos com agonistas do receptor GLP1, tirzepatida e anticoncepcionais orais.

Agente incretina	Efeito na AUC	Clinicamente relevante?	Efeito na Cmax	Clinicamente relevante?	Efeito no Tmax	Clinicamente relevante?
Dulaglutida	Os níveis não foram reduzidos.	N / D	Redução de 26% de NGMN e 13% de EE	Não	Atrasado em 1 h	Não
Liraglutida	Os níveis não foram reduzidos.	N / D	Redução de 12% de EE e 13% de GNL	Não	Atrasado em 1,5 h	Não
Semaglutida	Os níveis de EE não foram reduzidos; os níveis de GNL aumentar am 20%.	Não	Os níveis não foram reduzidos	N / D	EE atrasado em 1 h, GNL não atrasado	Não
Tirzepatida	Reduzido em 16% EE e 27% NGM	Sim	Redução de 58% de EE e 57% de NGM	Sim	Atrasado de 2,5 a 4,5 h	Sim
Exenatida	Os níveis não foram reduzidos.	N / D	Redução de 45% de EE e 27% de GNL	Não	EE atrasou 3 h e LNG atrasou 3,5 h	Não
Semaglutida (oral)	Os níveis não foram reduzidos.	N / D	Os níveis não foram reduzidos	N / D	Os níveis não foram atrasados	N / D

Fonte: Adaptado do Journal of the American Pharmacists Association, 2024.

Discussão

Os resultados evidenciam que a tirzepatida, agonista duplo dos receptores GLP-1 e GIP, apresenta impacto farmacocinético significativamente superior sobre contraceptivos orais em comparação aos agonistas seletivos de GLP-1⁸. A magnitude das alterações observadas sugere diminuição da exposição máxima dos hormônios contraceptivos, refletindo absorção mais lenta em função do retardo do esvaziamento gástrico induzido pela tirzepatida⁴.

Essa característica justifica a recomendação de métodos contraceptivos de reserva durante as primeiras quatro semanas de uso ou após escalonamento de dose, conforme orientações atuais ^{3,4,6,8}. Esses achados reforçam a necessidade de abordagem individualizada na escolha do método contraceptivo para pacientes em uso de tirzepatida, considerando o potencial de interação medicamentosa e o risco de falha contraceptiva.

Destaca-se ainda a importância do monitoramento clínico e da orientação adequada às pacientes, especialmente durante o início do tratamento ou em situações de ajuste de dose. Novos estudos são necessários para avaliar o impacto do uso prolongado e escalonado da tirzepatida sobre a farmacocinética dos contraceptivos orais, bem como para definir estratégias mais seguras de contracepção nesse contexto.

Considerações Finais

A tirzepatida representa um avanço significativo no tratamento do DM2 e da obesidade, graças ao mecanismo dual GLP-1/GIP e ao perfil farmacocinético diferenciado. Entretanto, seus efeitos sobre o esvaziamento gástrico podem reduzir a absorção de contraceptivos orais, especialmente em fases iniciais ou durante titulação de dose.

Assim, é essencial orientar as pacientes quanto ao uso de métodos contraceptivos de apoio nesse período, assegurando uma abordagem personalizada e segura. Estudos futuros devem esclarecer os efeitos do uso prolongado da tirzepatida sobre contraceptivos e explorar estratégias contraceptivas mais eficazes nesse contexto.

Referências

1. Holst JJ, Rosenkilde MM. GIP as a therapeutic target in diabetes and obesity: insight from incretin co-agonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Aug 1;105(8):e2710-6. doi: 10.1210/clinem/dgaa327. PMID: 32459834; PMCID: PMC7308078.
2. Stožer A, Skelin M, Kreft M. The role of cAMP in beta cell stimulus-secretion coupling and intercellular communication. *Cells.* 2021 Jul 1;10(7):1658. doi: 10.3390/cells10071658.
3. Eli Lilly and Company. FDA approves Lilly's Mounjaro™ (tirzepatide) injection, the first and only GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of adults with type 2 diabetes [Internet]. PR Newswire. 2022 May 13 [cited 2025 Aug 10]. Available from: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/fda-approves-lillys-mounjarotm-tirzepatide-injection-first-and>.
4. De Block C, Bailey CJ, Buse JB, Davies M, Garvey WT, Nauck MA, et al. Tirzepatide for the treatment of adults with type 2 diabetes: an endocrine perspective. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25(1):3-17.
5. Eli Lilly and Company. FDA approves Lilly's Mounjaro™ (tirzepatide) injection, the first and only GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of adults with type 2 diabetes [Internet]. PR Newswire. 2022 May 13 [cited 2025 Aug 12]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215866s000lbl.pdf.
6. Eli Lilly and Company. A study of the effect of tirzepatide on how the body handles birth control pills in healthy female participants [Internet]. ClinicalTrials.gov. 2023 Mar 27 [cited 2025 Jul 27]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04172987>.
7. Calvarysky B, Dotan I, Shepshelovich D, Leader A, Cohen TD. Drug-drug interactions between glucagon-like peptide-1 receptor agonists and oral medications: a systematic review. *Drug Saf.* 2024 Jan 25;47(5):439-51. doi: 10.1007/s40264-023-01392-3.
8. Skelley JW, White JR, O'Neil PM, Fazio S. The impact of tirzepatide and glucagon-like peptide 1 receptor agonists on oral hormonal contraception. *J Am Pharm Assoc.* 2024;64(1):204-11.e4.

Autor de correspondência

Iasmin Ketlin Brandão e Torres
Rua Gioconda Corradi, 45. CEP: 35680-255.
Graças. Itaúna, Minas Gerais, Brasil.
iasminkbrandao15@gmail.com