



AFYA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA PARAÍBA
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA

LUCAS LEANDRO MEDEIROS
HENRIQUE CÂDIDO VIEIRA
GABRIELLY IDALINO XIMENES

**EFICÁCIA, SEGURANÇA E PROTEÇÃO CARDIORRENAL DA TIRZEPATIDA DA
OBESIDADE E DA DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Cabedelo – PB
2024

LUCAS LEANDRO MEDEIROS
HENRIQUE CÂDIDO VIEIRA
GABRIELLY IDALINO XIMENES

**EFICÁCIA, SEGURANÇA E PROTEÇÃO CARDIORRENAL DA TIRZEPATIDA DA
OBESIDADE E DA DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Afya Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba
como requisito parcial para a obtenção do grau de
Bacharel em Medicina.
Orientador: Cibério Landim Macêdo.

Cabedelo – PB
2024

Biblioteca Afya Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba – Afya Paraíba

M488e Medeiros, Lucas Leandro.

Eficácia, segurança e proteção cardiorrenal da tirzepatida da obesidade e da diabetes mellitus tipo 2 / Lucas Leandro Medeiros; Henrique Cândido Vieira; Gabrielly Idalino Ximenes – Cabedelo, 2024.

13 f.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Medicina) – Afya Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, 2024.

Orientadores: Cibério Landim Macêdo.

1. Eficácia. 2. GPL-1. 3. Segurança. I. Vieira, Henrique Cândido. II. Ximeses, Gabrielly Idalino. III. Macêdo, Cibério Landim (orientador). IV. Título.

CDU: 616

**Eficácia, segurança e proteção cardiorrenal da tirzepatida no tratamento da
obesidade e da diabetes mellitus tipo 2**

**Efficacy, safety and cardiorenal protection of tirzepatide in the treatment of obesity and type 2
diabetes mellitus**

Lucas Leandro Medeiros

Graduando em Medicina – AFYA Faculdade de Ciências Médicas

Instituição: AFYA Faculdade de Ciências Médicas

Endereço: Avenida Nego, 585 - Tambaú, João Pessoa

E-mail: lucaslmedeiros15@gmail.com

Henrique Cândido Vieira

Graduando em Medicina – AFYA Faculdade de Ciências Médicas

Instituição: AFYA Faculdade de Ciências Médicas

Endereço: Rua Nevinha de Gondim, 66 - Brisamar, João Pessoa

E-mail: henriquecandidovieira111@gmail.com

Gabrielly Idalino Ximenes

Graduando em Medicina – AFYA Faculdade de Ciências Médicas

Instituição: AFYA Faculdade de Ciências Médicas

Endereço: Av Oceano Atlântico, 722 - Intermares, João Pessoa

E-mail: gximenes13@gmail.com

Cibério Landim Macêdo

Professor de Farmacologia do curso de Medicina – AFYA Faculdade de Ciências Médicas

Instituição: AFYA Faculdade de Ciências Médicas

Endereço: Rua Alberto de Brito, s/n – Jaguaribe, João Pessoa

E-mail: ciberio.macedo@afya.com.br

RESUMO

A tirzepatida, um agonista dual dos receptores GIP/GLP-1, emergiu como uma promissora opção terapêutica no tratamento da obesidade e da diabetes Mellitus tipo 2. O objetivo do presente trabalho é analisar a eficácia e a segurança da tirzepatida com base em evidências de estudos clínicos randomizados e controlados. Trata-se de uma revisão integrativa realizada a partir do método PRISMA que buscou artigos científicos indexados nas bases de dados MEDLINE e PubMed, utilizando os seguintes descritores: *GLP-1*, *effectiveness* e *safety*, sendo escolhidos 21 artigos. Os estudos embasados nos ensaios clínicos SURPASS e SURMOUNT demonstram que a tirzepatida constitui uma opção terapêutica altamente eficaz para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 e da obesidade, proporcionando melhoras significativas na hemoglobina glicada, na perda de peso e no perfil cardiorrenal em relação a outros antidiabéticos, insulina e placebo. Dessa forma, a tirzepatida alia segurança e eficácia e configurando uma próspera perspectiva para a classe dos incretinomiméticos.

Palavras-chave: GLP-1; Eficácia; Segurança

ABSTRACT

Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor agonist, emerges as a promising therapeutic option in the treatment of obesity and type 2 diabetes mellitus. The objective of the present work is to analyze the efficacy and safety of tirzepatide based on evidence of clinical and controlled studies. This is an integrative review carried out using the PRISMA method that searched for scientific articles indexed in the MEDLINE and PubMed databases, using the following descriptors: GLP-1, efficacy and safety, with 21 articles chosen. Studies based on SURPASS and SURMOUNT clinical trials demonstrate that tirzepatide constitutes a highly effective therapeutic option for the treatment of type 2 diabetes mellitus and obesity, improved comfort in glycated hemoglobin, weight loss and cardiorenal profile in relation to other antidiabetics, insulin and placebo. In this way, tirzepatide is also safe and effective, configuring a prosperous perspective for the incretinomimetic class.

Keywords: GLP-1; Effectiveness; Safety

1. INTRODUÇÃO

A tirzepatida é uma droga insulínica composta por 39 aminoácidos de dupla ação agonista, com efeito sob os receptores GIP/GLP-1, que foi recentemente aprovada no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e no mundo pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento farmacológico da diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (Nauck et al, 2022).

O GLP-1 é um peptídeo produzido pelo intestino que tem a função de estimular a secreção de insulina e inibir a liberação de glucagon, além de retardar o esvaziamento gástrico e induzir a sensação de saciedade. O GIP, por sua vez, é outra molécula incretina que possui propriedades fisiológicas semelhantes ao GLP-1, principalmente estimulando a secreção pancreática de insulina. As incretinas, em especial o GLP-1, têm sido alvo terapêutico no tratamento da DM2 por muitos anos, e o recente desenvolvimento de drogas com efeito duplo-agonista, tal qual a tirzepatida, desperta grande interesse para um melhor manejo farmacológico da DM2 (Samms et al, 2020).

A DM2 e a obesidade são duas das doenças crônicas mais prevalentes no mundo e a gama de estratégias farmacológicas para tratamento destas condições atualmente é bastante

diversa, com inúmeras classes e medicamentos de eficácia clinicamente comprovada. A tirzepatida, nesse contexto, emerge como uma nova classe de antidiabéticos que promete uma eficácia superior aos agonistas do GLP-1 tradicionais do mercado devido ao seu mecanismo de ação inovador (Zhao et al, 2022).

Diversos ensaios clínicos foram realizados com a tirzepatida em pacientes randomizados e comparando-a com outras drogas antidiabéticas, insulinas sintéticas e placebo durante os últimos anos, tais como o SURPASS 1-5 e o SURMOUNT, tendo sido amplamente demonstrado bons resultados clínicos tanto para o controle glicêmico e prevenção de desfechos renais, neurológicos e cardiovasculares, como para perda de peso (De Block et al, 2023).

Nesse sentido, o presente trabalho tem como objetivo analisar as principais evidências de estudos clínicos acerca da tirzepatida e seu perfil de segurança e eficácia terapêutica, evidenciando suas vantagens e desvantagens em relação a outros antidiabéticos, bem como seus eventuais riscos e efeitos adversos a fim de caracterizar o impacto dessa nova perspectiva para o tratamento da DM2 e da obesidade (Thomas et al, 2021).

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa qualitativa do tipo revisão integrativa da literatura, a qual permite a síntese de estudos publicados acerca de determinado tema, buscando obter, a partir deles, conclusões sobre a temática levantada. Elaborada conforme as instruções contidas no Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) que segundo Liberati et al. (2009), é uma metodologia que garante uma verificação completa e transparente de revisões sistemáticas e meta-análises elaboradas, consistindo em um importante recurso para melhorar os relatos obtidos.

Para a preparação desta revisão foram definidas seis etapas: identificação do tema e seleção da questão norteadora; estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão; seleção dos artigos; categorização dos artigos; análise dos estudos; e síntese do conhecimento, todo processo realizado aos pares, havendo discussão e compartilhamento das informações entre os revisores a fim de selecionar os estudos que mais se adequam para o desenvolvimento da pesquisa.

Nesta apuração, realizou-se a busca ativa de artigos nas bases eletrônicas de dados *National Library of Medicine* (PubMed) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE). Para isso, utilizou-se as associações de descritores *GLP-1 AND effectiveness AND safety*.

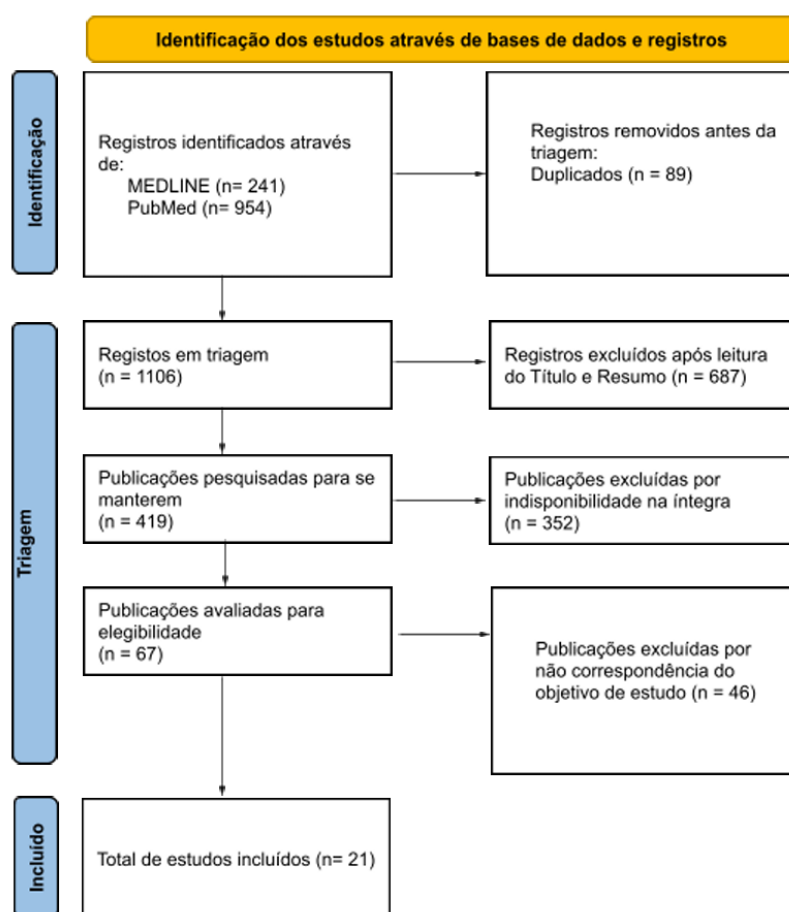
Os critérios de inclusão incluíram artigos originais, com texto completo, disponibilizados na íntegra, publicados no período de 2019 a 2024 nos idiomas inglês e espanhol e com parâmetros referentes ao uso clínico e experimental da tirzepatida ou que possuíssem relação com o seu mecanismo de ação.

Foram excluídos os artigos não correspondentes ao objetivo de estudo; aqueles que não descreviam suficientemente os dados, ou seja, não apresentavam variantes desejáveis para a revisão; os publicados nos formatos de trabalho de conclusão de curso, resenha, resumo de congresso, relato de caso e revisões da literatura; e os que se repetiram em duas bases de dados.

3. RESULTADOS

Após uma triagem inicial nas bases de dados com aplicação dos critérios de inclusão de data, de idioma e de texto completo, foram encontrados 954 artigos na PubMed e 241 artigos na MEDLINE, dos quais foram removidos os que apresentaram duplicidade (89 artigos), resultando em um total de 1106 artigos, dentre os quais foi lido título e resumo e então excluídos 687 com base nos critérios de fuga clara do tema e formatos de trabalho não desejáveis. Em seguida, foram excluídos 352 artigos por indisponibilidade na íntegra e, por fim, os 67 artigos restantes foram lidos e selecionados a partir de sua relevância com a temática requerida, tendo sido excluídos 46 artigos, o que resultou em um total de 21 artigos que foram utilizados no desenvolvimento deste trabalho (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma do processo de identificação e triagem dos artigos selecionados



4.1. EFEITOS DA TIRZEPATIDA NA HEMOGLOBINA GLICADA

O primeiro programa de ensaios clínicos randomizados de fase 3 publicado foi o SURPASS, o qual foi dividido em 5 fases, dentre as quais foi comparado os efeitos da tirzepatida com placebo e com outras drogas antidiabéticas em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) não controlada. Este programa, além de ter sido o marco inicial nas pesquisas que envolveram esta droga, foi o responsável pela aprovação da sua venda e utilização em diversos países (Min et al, 2021).

O SURPASS-1 testou o uso da tirzepatida nas doses de 5, 10 e 15 mg administradas como injeção subcutânea semanal por 40 semanas em indivíduos com DM2 com níveis médios de hemoglobina glicada (HbA1c) de 8%, mesmo com dieta e exercícios físicos regulares, comparando com o placebo. Os resultados referentes à estimativa de eficácia dessa primeira fase mostraram respostas animadoras referentes aos níveis de HbA1c, com uma redução média em relação à linha de base significativa de 1,87% (5 mg), 1,89% (10 mg) e 2,07% (15 mg) em comparação com um aumento de 0,04% obtido pelo placebo. Nesse contexto, o percentual de indivíduos que atingiu a meta de HbA1c inferior a 7% foi 87% (5 mg), 92% (10 mg), 88% (15 mg), 20% (placebo) e que atingiu a meta de HbA1c inferior a 5,7% foi 34% (5 mg), 31% (10 mg), 52% (15 mg), 1% (placebo) (gráficos 1, 2 e 3) (Min et al, 2021).

Após o excelente resultado da primeira fase, o SURPASS-2 comparou a tirzepatida nas mesmas doses semanais de 5, 10 e 15 mg com a semaglutida 1 mg/dia, um agonista do GLP-1 bastante utilizado, na dose semanal de 1 mg subcutâneo durante 40 semanas. O estudo demonstrou em seus resultados da estimativa de eficácia uma superioridade da tirzepatida no que tange à redução de HbA1c, de forma que a semaglutida obteve, em média, uma queda de 1,86% da HbA1c, ao passo que a tirzepatida gerou uma queda de 2,09% (5 mg), 2,34% (10 mg) e 2,46% (15 mg) em relação à linha de base. Observou-se que o percentual de indivíduos que atingiu a meta de HbA1c < 7% foi 85% (5 mg), 89% (10 mg), 92% (15 mg) e 81% (semaglutida) e que atingiu a meta de HbA1c < 5,7% foi 29% (5 mg), 45% (10 mg), 51% (15 mg) e 20% (semaglutida) (gráficos 1, 2 e 3) (Chiu et al, 2022).

Já o SURPASS-3 comparou a tirzepatida nas mesmas doses semanais com a insulina de ação ultra longa degludec-U100 na dose de 0,5 U/kg em indivíduos com DM2 mal controlada e HbA1c média de 8,2%, mesmo com um tratamento com metformina com ou sem um inibidor do SGLT2 por 52 semanas. Nesse estudo, selecionou-se pacientes com um perfil de gravidade maior da diabetes, porém os resultados da estimativa de eficácia não foram diferentes e demonstraram novamente uma superioridade da tirzepatida, de forma que, enquanto a insulina degludec-U100 reduziu, em média, 1,34% da HbA1c, a tirzepatida reduziu 1,93% (5 mg), 2,2% (10 mg) e 2,37% (15 mg) em relação à linha de base. Foi descrito que o percentual de indivíduos que atingiu a meta de HbA1c < 7% foi de 82,4% (5 mg), 89,4% (10 mg), 92,6% (15 mg) e 61,3% (insulina degludec) e que atingiu a meta de HbA1c < 5,7% foi 25,8% (5 mg), 38,6 % (10 mg), 48,4% (15 mg) e 5,4% (insulina degludec) (gráficos 1, 2 e 3) (Boye et al, 2024).

No SURPASS-4 foi randomizado grupos de indivíduos com as mesmas características da fase anterior, porém com alto risco cardiovascular, sendo pacientes com IMC ≥ 25 kg/m² e 87% destes com história patológica prévia de evento cardiovascular, dessa vez comparando a tirzepatida com a insulina de longa ação glargina-U100 por 52 semanas. Os resultados da estimativa de eficácia mostraram novamente uma redução significativamente maior da HbA1c no grupo submetido ao tratamento com a tirzepatida, com uma redução média da HbA1c de 2,24% (5 mg), 2,43% (10 mg) e 2,58% (15 mg) em contraste com uma redução média de 1,44% da insulina glargina em relação à linha de base. Foi visto, ainda, que o percentual de indivíduos que atingiu a meta de HbA1c < 7% foi 81% (5 mg), 88% (10 mg), 91% (15 mg) e 51% (insulina glargina-U100) e que atingiu a meta de HbA1c < 5,7% foi 23% (5 mg), 33% (10 mg), 43% (15 mg) e 3% (insulina glargina-U100) (gráficos 1, 2 e 3) (Boye et al, 2024).

No SURPASS-5 foi testado o uso da tirzepatida em pacientes com DM2 e mal controle glicêmico apesar do tratamento com insulina glargina-U100, comparando os resultados com o grupo sujeito ao uso de placebo, por 40 semanas. Os resultados da estimativa de eficácia mostraram uma boa resposta na redução da HbA1c pela associação das duas drogas, de forma que houve uma redução da HbA1c de 2,23% (5 mg), 2,59% (10 mg) e 2,59% (15 mg) em contraste com uma redução de 0,93% do placebo em relação à linha de base. Foi descrito que o percentual de indivíduos que atingiu a meta de HbA1c < 7% foi 93% (5 mg), 97,4% (10 mg),

94% (15 mg) e 33,9% (placebo), e que atingiu a meta de HbA1c < 5,7% foi 26,1% (5 mg), 47,8% (10 mg), 62,4% (15 mg) e 2,5% (placebo) (gráficos 1, 2 e 3) (Dahl et al, 2022).

Por fim, o SURPASS-6 selecionou pacientes usuários de altas doses de insulina basal glargina com HbA1c média de 8,8% com o objetivo de comparar os efeitos da tirzepatida de uso pós-prandial como terapia adicional em contraste com a insulina de ação rápida lispro pós-prandial durante o período de 52 semanas. Novamente, a tirzepatida demonstrou resultados superiores, apresentando, conforme resultados da estimativa de eficácia, uma queda da HbA1c de 2,05% (5 mg), 2,27% (10 mg) e 2,46% (15 mg), enquanto a insulina lispro reduziu apenas 1,16% em relação à linha de base. No final do estudo, foi documentado que o percentual de indivíduos que atingiu meta de HbA1c < 7% foi 61,04% (5 mg), 75,64% (10 mg), 79,86% (15 mg) e 36,69% (insulina lispro). Contudo, o percentual de indivíduos que atingiu HbA1c < 5,7% não foi incluído nos desfechos secundários deste estudo. Os efeitos colaterais se assemelharam bastante aos evidenciados nos outros estudos que associaram a tirzepatida com a insulina glargina, havendo um destaque apenas para os efeitos adversos gastrointestinais (gráfico 1, 2 e 3) (Boye et al, 2023).

Gráfico 1 - Percentual de redução da HbA1c nos participantes em uso de respectivas drogas ao final dos ensaios clínicos SURPASS

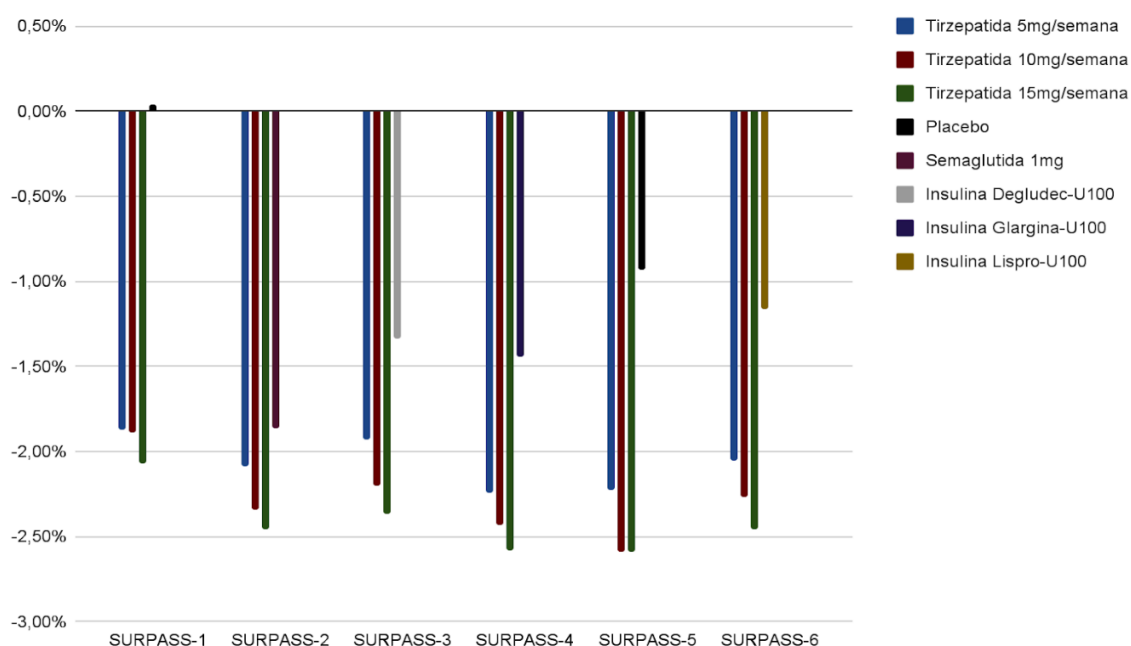


Gráfico 2 - Percentual de participantes em uso de respectivas drogas que atingiram a meta de HbA1c < 7% ao final dos ensaios clínicos SURPASS

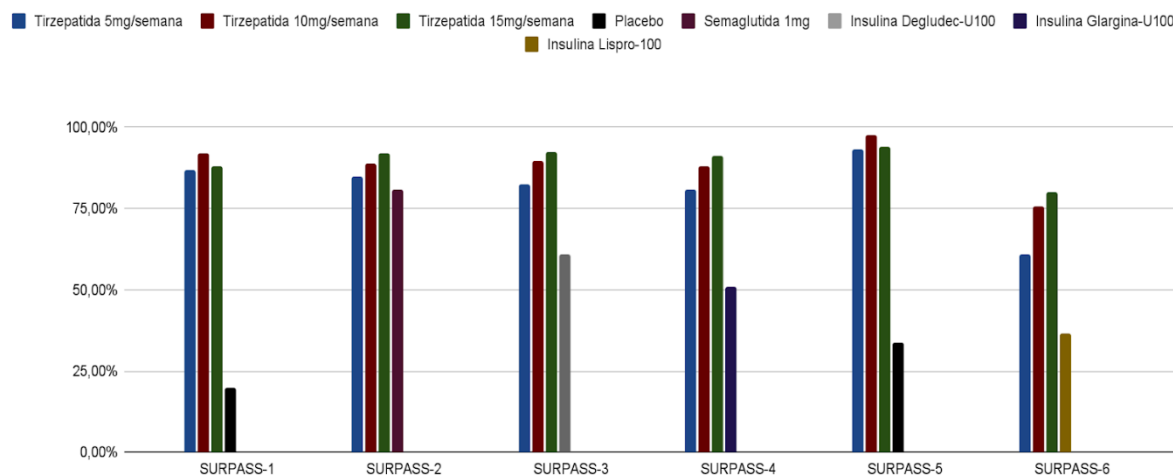
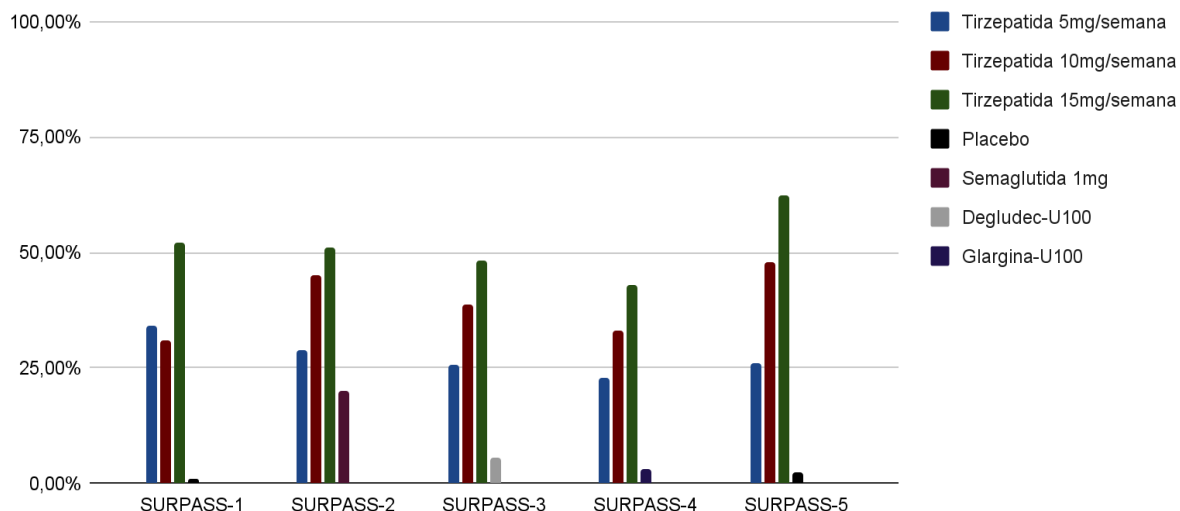


Gráfico 3 - Percentual de participantes em uso de respectivas drogas que atingiram a meta de HbA1c < 5,7% ao final dos ensaios clínicos SURPASS



4.2. EFEITOS DA TIRZEPATIDA NO PESO CORPORAL

Com relação à perda de peso com uso da tirzepatida, os ensaios clínicos SURPASS haviam incluído esta análise como parte dos desfechos secundários, que posteriormente seria aprofundada e elucidada através dos ensaios clínicos SURMOUNT, que foram dedicados para avaliar o efeito da tirzepatida na perda ponderal em indivíduos acima do peso por um período mais longo de tempo que os ensaios SURPASS. Até então foram publicadas 2 fases do estudo, enquanto outras ainda estão em andamento (Wadden et al, 2023).

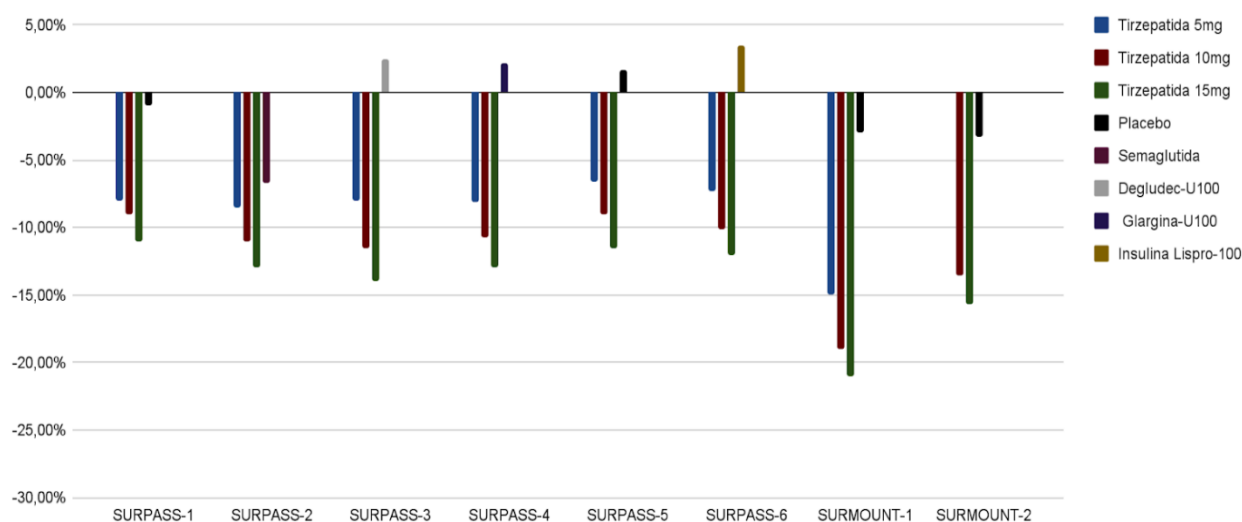
O SURPASS-1 foi o primeiro ensaio clínico que evidenciou o potencial da tirzepatida na perda de peso, mostrando uma faixa de redução considerável de 7 kg (-7,9%) na dose de 5 mg, 7,8 kg (-9,3%) na dose de 10 mg, e 9,5 kg (-11%) na dose de 15 mg, em relação a uma média de 0,7 kg (-0,9%) do placebo, um excelente ponto de partida para vários outros estudos que vieram a ser realizados para elucidar estes dados. O SURPASS-2 revelou reduções de peso significativamente maiores nos usuários de tirzepatida (-7,8 kg [-8,5%] na dose de 5 mg, -10,3 kg [-11%] na dose de 10 mg, e -12,4 kg [-13,1%] na dose de 15 mg em relação ao grupo submetido à semaglutida (-6,2 kg [-6,7%]), atingindo uma redução média de 11,2%, quase o dobro da perda alcançada pelo uso da semaglutida. O SURPASS-3 também demonstrou uma perda de peso maior no grupo de indivíduos submetidos à tirzepatida (-7,5 kg [-8,1%] na dose de 5 mg, -10,7 kg [-11,4%] na dose de 10 mg e -12,9 kg [-13,9%] na dose de 15 mg) em relação à insulina degludec (+2,3 kg [+2,7%]). O SURPASS-4 revelou uma perda de peso média maior nos indivíduos tratados com a tirzepatida (-7,1 kg [-8,1%] na dose de 5 mg, -9,5 kg [-10,7%] na dose de 10 mg, e -11,7 kg [-13%] na dose de 15 mg) em relação à insulina glargina-U100 (+1,9 kg [+2,2%]). O SURPASS-5 apresentou dados de redução do peso associando a tirzepatida à insulina glargina (-6,2 kg [-6,6%] na dose de 5 mg, -8,2 kg [-8,9%] na dose de 10 mg e -10,9 kg [-11,6%] na dose de 15 mg) em relação ao placebo (+1,7 kg [+1,7%]). O SURPASS-6 demonstrou uma média de perda de peso superior dos indivíduos em uso de Tirzepatida (-6,7 kg [-7,36%] na dose de 5 mg, -9,2 kg [-10,1%] na dose de 10 mg, -11 kg [-12,08%] na dose de 15 mg) em relação aos indivíduos em uso de insulina lispro (+3,8 kg [+4,17%]) (Jastreboff et al, 2022).

O SURMOUNT-1, por sua vez, foi o primeiro ensaio clínico que teve como desfecho primário a análise do perfil da tirzepatida na perda de peso, avaliando-a nas doses usuais de 5, 10 e 15

mg em indivíduos com obesidade ou sobrepeso ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$ ou $\text{IMC} > 27 \text{ kg/m}^2$ com comorbidade cardiovascular associada), mas sem DM2, por 72 semanas. A média de IMC, peso inicial e circunferência abdominal dos indivíduos selecionados para o estudo foi 38 kg/m^2 , 104 kg e 114 cm, respectivamente. Os resultados da estimativa de eficácia demonstraram uma perda de peso bastante considerável de 16 kg (-16%), 22 kg (-21,4%) e 24 kg (-22,5%) nas doses de 5, 10 e 15 mg, respectivamente, em contraste com apenas 2 kg (-2,4%) do placebo. Também foi visto que o percentual de indivíduos que utilizaram tirzepatida que alcançou pelo menos 10% de redução do peso corporal foi 73% (5 mg) e 86% (10 mg) e 90% (15 mg) em comparação com 14% daqueles que tomaram placebo. A redução média da circunferência da cintura em relação ao valor basal foi outro parâmetro avaliado no estudo e os resultados foram -14,6 cm (5 mg), -19,4 cm (10 mg), -19,9 cm (15 mg) e -3,4 cm (placebo). Em contrapartida, os efeitos adversos observados foram semelhantes aos encontrados nos ensaios clínicos SURPASS, com uma particular incidência de até 5% de alopecia, possivelmente associada à grande perda de peso. Estes dados surpreendentes de perda ponderal não haviam sido alcançados por nenhum outro medicamento até o momento e se aproximam até mesmo de resultados obtidos após cirurgia bariátrica, demonstrando um grande potencial da tirzepatida no tratamento da obesidade (gráfico 4) (Pedersen et al, 2023).

Já o SURMOUNT-2 selecionou grupos de pacientes com obesidade ou sobrepeso ($\text{IMC} > 27 \text{ kg/m}^2$), mas dessa vez com DM2 associado (HbA1c entre 7% e 10%) em tratamento, exceto com agonistas do GLP-1 e inibidores da DPP-4, e avaliou nestes indivíduos a perda ponderal pelo uso da tirzepatida nas doses de 10 e 15 mg por 72 semanas, comparando com placebo. A média do IMC e do peso inicial dos participantes foi 36 kg/m^2 e 100 kg. Os resultados da estimativa de eficácia ratificaram as descobertas do SURMOUNT-1 e evidenciaram uma redução de peso média de 13,5 kg (-13,4%) na dose de 10 mg, 15,6 kg (-15,7%) na dose de 15 mg, e 3,2 kg (-3,3%) no grupo sujeito à placebo. Além disso, foi documentado que o percentual de indivíduos que 81,6% (10 mg) e 86,4% (15 mg) dos indivíduos sujeitos ao uso da tirzepatida alcançaram pelo menos 5% de redução do peso corporal em comparação com 30,5% dos indivíduos que utilizaram placebo. Já com relação à circunferência da cintura, observou-se uma redução de 11,2 cm (10 mg) e 13,8 cm (15 mg), em comparação com 3,4 cm do placebo. Estes resultados, apesar de serem mais discretos, ainda foram muito significativos perante o SURMOUNT-1 e mostraram novamente o grande potencial desta droga para uso na obesidade (gráfico 4) (Ard et al, 2021).

Gráfico 4 - Percentual de perda de peso de participantes em uso de respectivas drogas ao final dos ensaios clínicos SURPASS e SURMOUNT

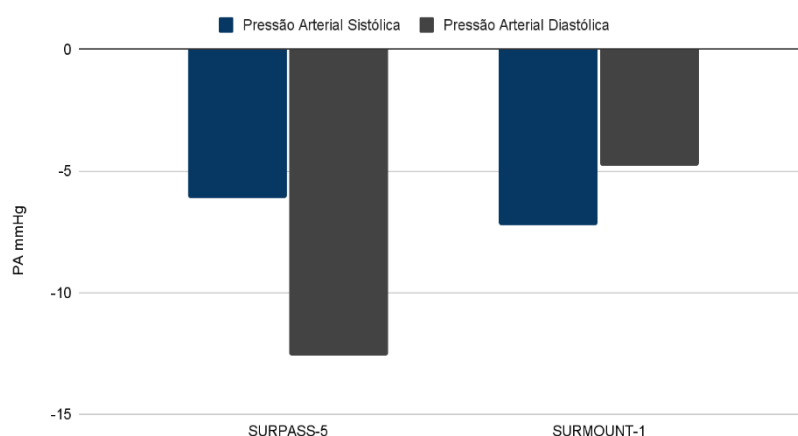


4.3. EFEITOS CARDIOVASCULARES DA TIRZEPATIDA

Com relação aos desfechos cardiovasculares associados com o uso da tirzepatida, está em andamento o estudo SURPASS-CVOT, que selecionou pessoas com DM2, doença cardiovascular aterosclerótica confirmada e sobrepeso para comparar o uso da tirzepatida com a dulaglutida, uma das drogas com maior evidência de redução de risco cardiovascular, incluindo menor incidência de infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular encefálico (AVE), em pacientes diabéticos (Nicholls et al, 2024).

Além disso, todos os ensaios clínicos realizados até então já evidenciaram uma redução da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) associada ao uso da tirzepatida, o que, como se sabe, interfere diretamente no risco de doenças microvasculares, AVE e IAM a longo prazo. Os estudos que evidenciaram os melhores resultados foram o SURPASS-5, que apresentou uma redução média de 6,1 mmHg da PAS e de 12,6 mmHg da PAD, e o SURMOUNT-1, que mostrou redução média de 7,2 mmHg da PAS e de 4,8 mmHg da PAD. De modo geral, esses dados pressóricos indicam que a tirzepatida pode ter um potencial terapêutico relevante na prevenção de doenças cardiovasculares na DM2, que afetam aproximadamente 30% dos pacientes, porém ainda são necessários ensaios clínicos específicos para confirmar esta hipótese (gráfico 5) (Wilson et al, 2020).

Gráfico 5 - Valores absolutos de redução da pressão arterial nos participantes em uso de tirzepatida ao final dos ensaios clínicos SURPASS-5 e SURMOUNT-1



4.4. EFEITOS RENAIS DA TIRZEPATIDA

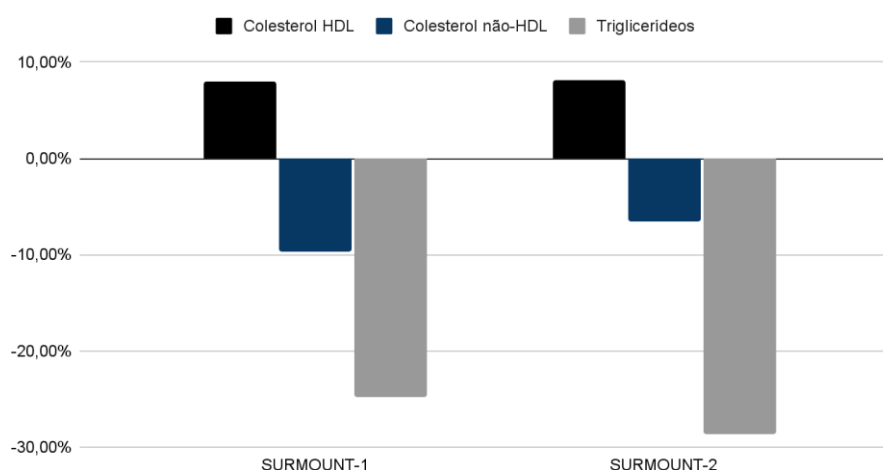
Com relação ao efeito nefroprotetor, sabe-se que os inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2) e os agonistas do GLP-1 são as drogas com maior benefício em conter a macroalbuminúria e a redução da taxa de filtração glomerular (TFG) em pacientes com DM2, o que foi evidenciado em vários projetos de ensaios clínicos, como SUSTAIN e o CREDENCE. Até o momento nenhum ensaio clínico foi realizado para apurar o efeito da tirzepatida na progressão da doença renal crônica e compará-la com essas drogas, porém uma análise “post-hoc” do SURPASS-4 mostrou que a tirzepatida atrasou a taxa de declínio da TFG comparado à glargina-U100 (-3,6 mL/min e -1,4 mL/min, respectivamente) e reduziu a taxa média de excreção urinária de albumina, medida através da relação albuminúria/creatininúria (+36,9% e -6,8%, respectivamente). No entanto, ainda são necessários outros estudos clínicos mais direcionados para elucidar o potencial da tirzepatida na melhora dos desfechos renais (Feng et al, 2023).

4.5. EFEITOS DA TIRZEPATIDA NO PERFIL LIPÍDICO

A tirzepatida ainda apresentou bons efeitos no perfil lipídico dos pacientes, com redução expressiva dos triglicerídeos de forma não dependente em relação à perda de peso, sendo provavelmente atribuídos à redução dos níveis de apoB, apoC-III e de lipoproteínas ricas em triglicerídeos (VLDL). Além disso, observou-se uma redução menos significativa dos níveis de colesterol LDL e um aumento, também não muito relevante, dos níveis de colesterol HDL. Todos os ensaios clínicos SURPASS e SURMOUNT demonstraram dados animadores quanto à melhora do perfil lipídico, porém os que mais se destacaram neste aspecto, utilizando a dose mais alta de tirzepatida como parâmetro e em relação à linha de base, foram os resultados dos ensaios SURMOUNT-1 (triglicerídeos [-24,8%], HDL [+8,0%], colesterol não-HDL [-9,7%]) e SURMOUNT-2 (triglicerídeos [-28,6%], HDL [+8,2%], colesterol não-HDL [-6,6%]). Esse efeito sob os lipídios é particularmente benéfico em pacientes com DM2 e/ou obesidade, pois são indivíduos que tipicamente apresentam dislipidemia de alto risco aterogênico secundário à resistência insulínica. Contudo, são necessários mais estudos para estabelecer mais detalhadamente a eficácia da tirzepatida na melhoria do perfil lipídico e da síndrome metabólica (gráfico 6) (Wilson et al, 2020).

Além disso, o estudo randomizado de fase 2 SYNERGY-NASH, que se trata de uma análise post-hoc, mostrou uma redução considerável de marcadores de esteatose hepática associada ao uso de tirzepatida, especialmente em doses altas (10 e 15 mg), em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica, tais como K-18, Pro-C3 e adiponectina em relação ao placebo, além de um bom perfil de segurança nestes pacientes. No entanto, devido às limitações do estudo em questão, esses resultados não devem ser considerados evidência, porém reforça mais uma possível vantagem da tirzepatida, o que desperta interesse por outros estudos para investigar melhor estes efeitos benéficos sobre o perfil lipídico dos pacientes (Hartman et al, 2020).

Gráfico 6 - Percentuais de alteração lipídica nos participantes em uso de tirzepatida ao final dos ensaios clínicos SURMOUNT



4.6. SEGURANÇA DA TIRZEPATIDA

Os efeitos adversos leves associados à tirzepatida foram observados em alguns dos ensaios clínicos mencionados e em outros estudos, comparando com placebo e com agonistas GLP-1 tradicionais, com destaque para o relato de sintomas gastrointestinais, como náuseas, vômitos, diarreia, dispepsia e perda do apetite. Contudo, a prevalência destes sintomas variou entre 7 e

20% dos usuários e foi mais observado em participantes submetidos às doses mais altas de 10 e 15 mg, sendo que as náuseas foi o sintoma adverso mais relatado e a perda de apetite foi o menos comum. (Furihata et al, 2022)

Os estudos ainda evidenciaram o envolvimento da tirzepatida em quadros de hipoglicemia com uma prevalência maior em comparação com o placebo e com os agonistas do GLP-1, porém com menor frequência em relação à insulina glargina e degludec. Observou-se que o risco de hipoglicemia, assim como dos sintomas gastrointestinais, estava interligado ao uso de doses mais altas. (Feng et al, 2023)

Já os eventos adversos de maior gravidade, tais como pancreatite aguda, colelitíase, litíase biliar e colecistite aguda tiveram incidência semelhante nos grupos que utilizaram tirzepatida, agonistas do GLP-1, insulina ou placebo, mostrando que a tirzepatida não contribuiu para o aumento do risco de ocorrência destas condições. (Furihata et al, 2022)

Foi observado, ainda, uma relação da tirzepatida, principalmente na dose de 15 mg, com o aumento da frequência cardíaca em comparação com os outros tratamentos, porém a repercussão clínica deste efeito ainda é desconhecida e requer novos estudos para elucidá-la. (Boye et al, 2023)

Por fim a tirzepatida esteve associada com o desenvolvimento de tumores de células C de tireoide nos primeiros estudos realizados em ratos, o que também é visto em drogas análogas do GLP-1. Apesar de não ter se observado incidência de câncer de tireoide nos estudos clínicos em humanos e, portanto, não se saber ao certo o risco real envolvido, a tirzepatida atualmente é contraindicada em pacientes com história pessoal ou familiar de carcinoma medular de tireoide e em pacientes com síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (Boye et al, 2023).

5. CONCLUSÃO

Os estudos clínicos sobre a tirzepatida revelaram resultados promissores em relação ao controle glicêmico, prevenção de complicações cardiovasculares, redução de peso e outros desfechos relevantes para pacientes com DM2 e obesidade. Os ensaios clínicos do programa SURPASS demonstraram consistentemente a eficácia da tirzepatida em comparação com outras drogas hipoglicemiantes e insulinas, destacando-se pela significativa redução da hemoglobina glicada (HbA1c) e promoção da perda de peso.

Os estudos SURMOUNT, por sua vez, focaram na investigação dos efeitos da tirzepatida na perda de peso em pacientes com sobrepeso ou obesidade com e sem DM2. Os resultados revelaram uma notável redução de peso, competindo até mesmo com os efeitos observados após cirurgias bariátricas, o que ressalta o potencial terapêutico dessa droga. Além disso, o mesmo também se mostrou promissor em relação à melhoria do perfil lipídico e à redução da pressão arterial, fatores importantes na prevenção de doenças cardiovasculares.

Em termos de segurança, os estudos identificaram efeitos adversos leves, como sintomas gastrointestinais e hipoglicemia, que foram mais frequentes em doses mais altas da droga. No entanto, eventos adversos graves, como pancreatite aguda e problemas biliares, tiveram incidência semelhante à observada com outras terapias antidiabéticas, sugerindo um perfil de segurança aceitável.

Embora a tirzepatida represente um avanço significativo no tratamento da DM2 e da obesidade, é importante que mais estudos sejam realizados para concretizar o potencial terapêutico e as repercussões orgânicas positivas e negativas a longo prazo destes medicamentos. No entanto, os resultados dos ensaios clínicos já realizados abrem caminho para uma nova classe de medicamentos que pode vir a beneficiar milhões de pessoas que sofrem destas condições crônicas.

REFERÊNCIAS:

1. ARD, Jamy et al. Weight loss and maintenance related to the mechanism of action of glucagon-like peptide 1 receptor agonists. **Advances in therapy**, v. 38, n. 6, p. 2821-2839, 2021.
2. BOYE, Kristina S. et al. Improved Glycaemic and Weight Management Are Associated with Better Quality of Life in People with Type 2 Diabetes Treated with Tirzepatide. **Diabetes Therapy**, v. 14, n. 11, p. 1867-1887, 2023.
3. BOYE, Kristina S. et al. Patient-reported outcomes in people with type 2 diabetes receiving tirzepatide in the SURPASS clinical trial programme. **Diabetes Therapy**, v. 14, n. 11, p. 1833-1852, 2023.
4. CHIU, Nicholas; AGGARWAL, Rahul; BHATT, Deepak L. Generalizability of the SURPASS-2 Trial and Effect of Tirzepatide on US Diabetes and Obesity Control. **Journal of the American Heart Association**, v. 11, n. 16, p. e026297, 2022.
5. DAHL, Dominik et al. 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**, v. 327, n. 6, p. 534-545, 2022.
6. DE BLOCK, Christophe et al. Tirzepatide for the treatment of adults with type 2 diabetes: an endocrine perspective. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 25, n. 1, p. 3-17, 2023.
7. FENG, Ping et al. A phase 1 multiple dose study of tirzepatide in Chinese patients with type 2 diabetes. **Advances in Therapy**, v. 40, n. 8, p. 3434-3445, 2023.
8. FRIAS, Juan Pablo et al. 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, Obesity and Metabolism**, v. 22, n. 6, p. 938-946, 2020.
9. FRÍAS, Juan Pablo et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 6, p. 503-515, 2021.
10. FURIHATA, Kenichi et al. A phase 1 multiple-ascending dose study of tirzepatide in Japanese participants with type 2 diabetes. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 24, n. 2, p. 239-246, 2022.
11. HARTMAN, Mark L. et al. Effects of novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide on biomarkers of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 43, n. 6, p. 1352-1355, 2020.
12. JASTREBOFF, Ania M. et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 387, n. 3, p. 205-216, 2022.
13. MIN, Thinzar; BAIN, Stephen C. The role of tirzepatide, dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in the management of type 2 diabetes: the SURPASS clinical trials. **Diabetes Therapy**, v. 12, n. 1, p. 143-157, 2021.
14. NAUCK, Michael A.; D'ALESSIO, David 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. **Cardiovascular diabetology**, v. 21, n. 1, p. 169, 2022.

15. NICHOLLS, Stephen J. et al. Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: SURPASS-CVOT design and baseline characteristics. **American Heart Journal**, v. 267, p. 1-11, 2024.
16. PAGE, Matthew J. et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. **Revista panamericana de saúde pública**, v. 46, p. e112, 2023.
17. PEDERSEN, Sue D. et al. Relationship between body weight change and glycaemic control with tirzepatide treatment in people with type 2 diabetes: a post hoc assessment of the SURPASS clinical trial programme. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 25, n. 9, p. 2553-2560, 2023.
18. THOMAS, Melissa K. et al. Dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide improves beta-cell function and insulin sensitivity in type 2 diabetes. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 106, n. 2, p. 388-396, 2021.
19. SAMMS, Ricardo J.; COGHLAN, Matthew P.; SLOOP, Kyle W. How may GIP enhance the therapeutic efficacy of GLP-1?. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 31, n. 6, p. 410-421, 2020.
20. WADDEN, Thomas A. et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. **Nature Medicine**, v. 29, n. 11, p. 2909-2918, 2023.
21. WILSON, Jonathan M. et al. The dual glucose-dependent insulintropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist, tirzepatide, improves lipoprotein biomarkers associated with insulin resistance and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 22, n. 12, p. 2451-2459, 2020.
22. ZHAO, Fenghui et al. Structural insights into multiplexed pharmacological actions of tirzepatide and peptide 20 at the GIP, GLP-1 or glucagon receptors. **Nature communications**, v. 13, n. 1, p. 1057, 2022.