

Sara Filipa Nunes Correia

Tirzepatida: um novo tratamento para a obesidade

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2023

Sara Filipa Nunes Correia

Tirzepatida: um novo tratamento para a obesidade

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2023

Sara Filipa Nunes Correia

Tirzepatida: um novo tratamento para a obesidade

Atesto a originalidade do trabalho,

Sara Filipa Nunes Correia

(Sara Filipa Nunes Correia)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, sob a orientação da Professora Doutora Adriana Pimenta e coorientação da Professora Doutora Renata Souto.

Porto, 2023

RESUMO

Em paralelo com o crescente aumento da obesidade a nível mundial, a comunidade científica começou a estudar os agonistas dos recetores do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1RAs), uma vez que este peptídeo exerce várias ações a nível do seu recetor, presente em múltiplos órgãos. O interesse no polipeptídeo insulino-trópico dependente de glucose (GIP) foi inicialmente negligenciado, no entanto, anos mais tarde provou-se que a administração desta incretina também exercia benefícios ao nível de vários órgãos e tecidos. Posto isto, nos últimos anos, a pesquisa científica da ação sinérgica do GIP e do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) intensificou-se após se ter verificado que a administração simultânea das duas incretinas provocava uma diminuição da ingestão de alimentos e um aumento do gasto de energia tendo, assim, resultados favoráveis na redução do peso. Desta forma, foi desenvolvido um agonista duplo dos recetores GIP/GLP-1, denominado *twincresin*.

A tirzepatida (TZP), uma *twincresin*, foi desenvolvida pela *Lilly and Company* com o nome comercial de Mounjaro™, tendo sido aprovada em maio de 2022 pela Administração Federal de Alimentos e Medicamentos (FDA) para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

Segundo os resultados do ensaio SURPASS-1, com a administração de TZP a redução do peso corporal diminuiu entre 7,9 a 11,0%, no SURPASS-2 a redução foi de 8,5 a 13,1%, no SURPASS-4 foi de 8,1 a 13,0%, no SURPASS J-mono foi de 7,8 a 13,9% e no SURPASS J-combo entre 5,1 a 10,1% com a administração de 5 mg a 15 mg de TZP semanalmente. Nas pessoas sem DMT2, a administração semanal de TZP nas doses de 5 a 15 mg, para o tratamento da obesidade (SURMOUNT-1) resultou em reduções substanciais no peso corporal (16,5 a 22,4%) ao longo de 72 semanas.

Assim, os ensaios clínicos SURPASS e SURMOUNT-1 sugerem que a TZP está a marcar uma nova era no controlo da DMT2 e/ou da obesidade através do agonismo duplo das hormonas intestinais, uma vez que apresentou resultados muito mais favoráveis em comparação com outros fármacos anti-obesidade já existentes no mercado.

Palavras-chave: Obesidade; GIP; GLP-1; Tirzepatida, Twincresin; Incretinas; Medicação anti-obesidade

ABSTRACT

In parallel with the growing increase in obesity worldwide, the scientific community began to study glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs), since glucagon-like peptide-1 (GLP-1) exerts several actions at the level of its receptor, present in multiple organs. The interest in glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) was initially neglected, however, years later it was proven that the administration of this incretin also provided benefits at the level of various organs and tissues. That being said, in recent years, scientific research into the synergistic action of GIP and GLP-1 has intensified, after it was found that the simultaneous administration of the two incretins caused a decrease in food intake and an increase in energy expenditure, thus having favorable results in weight reduction. In this way, a dual agonist of the GIP/GLP-1 receptors, called twincretin, was developed.

Tirzepatide (TZP), a twincretin, was developed by Lilly and Company under the trade name Mounjaro™, having been approved in May 2022 by the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM).

According to the results of the SURPASS-1 trial, with the administration of TZP, the reduction in body weight varied between 7.9 and 11.0%, in the SURPASS-2 the reduction was from 8.5 to 13.1%, in the SURPASS-4 it was 8.1 to 13.0%, in the SURPASS J-mono it was 7.8 to 13.9% and in the SURPASS J-combo it was 5.1 to 10.1% with administration of 5 mg to 15 mg of TZP weekly. In people without T2DM, weekly administration of TZP at doses of 5 to 15 mg for the treatment of obesity (SURMOUNT-1) resulted in substantial reductions in body weight (16.5 to 22.4%) over the course of 72 weeks.

Therefore, the SURPASS and SURMOUNT-1 clinical trials suggest that TZP is marking a new era in the control of T2DM and/or obesity through double agonism of intestinal hormones, as it presented much more favorable results compared to other anti-obesity drugs already on the market.

Keywords: Obesity; GIP; GLP-1; Tirzepatide; Twincretin; Incretins; Anti-obesity medication

Tenho em mim todos os sonhos do mundo

Fernando Pessoa

AGRADECIMENTOS

Quero começar por agradecer a toda a comunidade da Universidade Fernando Pessoa, principalmente aos professores que fui contactando ao longo destes 5 anos por todo o conhecimento partilhado.

Agradeço à Professora Doutora Adriana Pimenta, por me ter ajudado nesta última etapa da obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, pela orientação, disponibilidade, rigor científico, críticas e opiniões de forma a ir melhorando este trabalho.

Da mesma forma quero agradecer à Professora Doutora Renata Souto pela co-orientação na realização desta dissertação.

Aos meus pais, por nunca terem desistido deste meu sonho, e por me terem apoiado e incentivado a continuar, mesmo quando o percurso parecia moroso. Este curso também é um bocadinho vosso!!

Obrigada ao meu irmão, por ter sempre um abraço caloroso e as palavras certas, incentivando-me sempre a continuar e a não desistir.

Obrigada Cristiana e Maria João, por terem caminhado ao meu lado nestes duros, animadores e desafiantes 5 anos, sem o vosso companheirismo e amizade teriam sido anos muito mais difíceis.

Por último, a todas as pessoas que se cruzaram ao longo de todo o meu percurso académico, sem dúvida que me ajudaram e incentivaram a quer ser todos os dias uma profissional melhor, e principalmente uma pessoa melhor.

Obrigada a todos!!

ÍNDICE GERAL

RESUMO.....	v
ABSTRACT	vi
AGRADECIMENTOS	viii
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE TABELAS	xv
LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS	xvi
I. INTRODUÇÃO	1
1.1 Motivação	3
1.2 Objetivos	4
1.3 Metodologia	4
II. INCRETINAS	6
2.1 Perspetiva histórica	6
2.2 GIP e GLP-1	8
2.3 Agonistas duplos dos recetores GIP e GLP-1	13
2.4 Tirzepatida	14
2.4.1 Farmacocinética	15
2.4.2 Farmacodinâmica	16
2.4.3 Interações medicamentosas	18
2.4.4 Efeitos secundários.....	18
2.4.5 Contra-indicações.....	19
2.4.6 Indicações terapêuticas.....	19
III. TIRZEPATIDA NA OBESIDADE	20
3.1 Efeito da Tirzepatida no peso corporal	26
3.2 Efeito da Tirzepatida na obesidade central	37
3.3 Efeito da Tirzepatida nos parâmetros glicémicos	40
3.4 Efeito da Tirzepatida no perfil lipídico	48
3.5 Efeito da Tirzepatida na pressão sanguínea	52
3.6 Efeito da Tirzepatida no fígado gordo	54
3.7 Efeito da Tirzepatida nos eventos cardiovasculares	55
3.8 Discussão dos resultados.....	57
3.9 Resultados de segurança da Tirzepatida	60
V. CONCLUSÃO	62

VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 64

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1.** Representação da sequência de aminoácidos do peptídeo GIP. A cor diferente de cada círculo indica a derivação de cada resíduo de aminoácidos. Azul claro = deriva do GLP-1; Bege = deriva do GIP nativo (adaptado de Wang, 2022)9
- Figura 2.** Representação da sequência dos resíduos de aminoácidos do peptídeo GLP-1 (adaptado de Wang, 2022).....10
- Figura 3.** Secreção do GIP e GLP-1 atuando nos recetores em vários órgãos (o GIP é secretado pelas células K no segmento superior do intestino delgado e o GLP-1 é secretado pelas células L em todo o intestino, e atuam sobre os GIPRs e os GLP-1Rs expressos em vários órgãos, em resposta à ingestão de alimentos) (adaptado de Kaneko, 2022)12
- Figura 4.** Representação da estrutura primária da TZP. A cor diferente de cada círculo indica a derivação de cada resíduo de aminoácidos. Azul claro = GLP-1; Bege = GIP; Azul escuro = exenatido; Vermelho = tirzepatida (adaptado de Wang, 2022).....15
- Figura 5.** Mecanismos moleculares subjacentes aos efeitos insulíntricos do GIP e do GLP-1 (adaptado de Seino *et al.*, 2010)18
- Figura 6.** (A) Alteração percentual da linha de base no peso corporal ao longo do tempo da análise de um modelo misto para análise de medidas repetidas (MRMM). As setas indicam quando foi atingida a dose de TZP (5, 10 e 15 mg); (B) Mudança da linha de base no peso corporal em 40 semanas da análise MRMM; Barra azul claro = TZP 5 mg; Barra azul médio = TZP 10 mg; Barra azul escuro = TZP 15 mg; Barra cinzenta = placebo; ETD = diferença estimada do tratamento, do inglês; *estimated treatment difference* (adaptado de Rosenstock *et al.*, 2021)27
- Figura 7.** Valores de peso corporal ao longo do tempo da análise MRMM. As setas indicam quando foi atingida a dose de TZP (5, 10 e 15 mg) (adaptado de Rosenstock *et al.*, 2021).....27
- Figura 8.** Percentagem de participantes que atingiram as metas de perda de peso ($\geq 5\%$, $\geq 10\%$ e $\geq 15\%$); Barra azul clara = TZP 5 mg; Barra azul escura = TZP 10 mg; Barra roxa = TZP 15 mg; Barra cinzenta escura = Placebo (adaptado de Rosenstock *et al.*, 2021).....28
- Figura 9.** Alteração no peso corporal na última semana, conforme avaliado com análise de covariância com imputação múltipla para a perda de peso em 40 semanas; ETD = diferença estimada do tratamento (adaptado de Frías *et al.*, 2021).....29

- Figura 10.** Alteração da linha de base do peso corporal ao longo do tempo, derivada de uma análise de MRMM (estimativa de eficácia). As alterações percentuais dos valores basais em 40 semanas são mostradas entre parênteses. As setas indicam os momentos em que as doses de TZP (5 mg, 10 mg ou 15 mg) e semaglutido (1 mg) foram alcançadas (adaptado de Frías *et al.*, 2021).....30
- Figura 11.** (A) Variação do peso corporal (kg) ao longo do tempo (semanas) com TZP 5, 10 e 15 mg uma vez por semana, em comparação com insulina degludec; as setas indicam quando foi atingida a dose de TZP (5, 10 e 15 mg); (B) Alteração do peso corporal desde a linha de base na semana 52; ETD = diferença estimada do tratamento (adaptado de Ludvik *et al.*, 2021)31
- Figura 12.** Alteração do peso corporal desde a linha de base por semana; os triângulos indicam quando foi atingida a dose de TZP (5, 10 e 15 mg); Linha azul clara = TZP 5 mg; Linha azul escura = TZP 10 mg; Linha cor de laranja = TZP 15 mg; Linha castanha = Placebo (adaptado de Dahl *et al.*, 2022).....33
- Figura 13.** Percentagem de alteração global no peso corporal desde a linha de base (estimativa do regime de tratamento) em função da dose de TZP administrada (5, 10 e 15 mg) e do placebo, na semana 72 (adaptado de Jastreboff *et al.*, 2022)35
- Figura 14.** Variação percentual no peso corporal de acordo com as semanas, desde a randomização, calculada através de MMRM para a estimativa de eficácia; são também apresentadas as estimativas da semana 72 para a estimativa do regime de tratamento (adaptado de Jastreboff *et al.*, 2022)36
- Figura 15.** Percentagem de participantes que tiveram reduções de peso de pelo menos 5, 10, 15, 20 e 25% desde o início do estudo até à semana 72 (estimativa do regime de tratamento). As barras I indicam intervalos de confiança de 95% (adaptado de Jastreboff *et al.*, 2022).....37
- Figura 16.** Circunferência abdominal média ao longo do tempo. A alteração desde a linha de base da circunferência abdominal, observada nas 40 semanas está entre parênteses para cada dose de TZP; as setas indicam quando foi atingida a dose de TZP (5, 10 e 15 mg) e de semaglutido 1 mg (seta cinzenta) (adaptado de Frías *et al.*, 2021)38
- Figura 17.** Administração de TZP 5, 10 e 15 mg uma vez por semana, em comparação com insulina degludec: (C) IMC médio ao longo do tempo; (E) circunferência abdominal média ao longo do tempo. Os dados são médias estimadas (as barras de erro são estimativas de erro) de uma análise MMRM; as setas indicam quando foi atingida a dose de TZP (5, 10 e 15 mg) (adaptado de Ludvik *et al.*, 2021).....38

- Figura 18.** Variação da circunferência abdominal ao longo das 40 semanas para as diferentes doses de TZP *versus* a administração de placebo; *P<0,001 para diferença de mudança *versus* placebo em 40 semanas; as setas indicam quando foi atingida a dose de TZP (5, 10 e 15 mg) (adaptado de Dahl *et al.*, 2022)39
- Figura 19.** Mudança média na circunferência abdominal ao longo do tempo desde o início até às 72 semanas do estudo, derivada de um MMRM para a estimativa de eficácia. Apenas os participantes com valor basal não omissos e com pelo menos um valor pós-basal não omissos da variável de resposta foram incluídos na análise. As barras de erro indicam um intervalo de confiança de 95%. Os valores entre parênteses são a circunferência real da cintura na semana 72 (adaptado de Jastreboff *et al.*, 2022)40
- Figura 20.** Valores de HbA1c ao longo do tempo da análise MRMM; as setas indicam quando foi atingida a dose de TZP (5, 10 e 15 mg) (adaptado de Rosenstock *et al.*, 2021)42
- Figura 21.** Alteração de HbA1c desde a linha de base em 40 semanas de análise MRMM; Barra azul clara = TZP 5 mg; Barra azul escura = TZP 10 mg; Barra roxa = TZP 15 mg; Barra cinzenta escura = Placebo; ETD = diferença estimada do tratamento (adaptado de Rosenstock *et al.*, 2021)43
- Figura 22.** Alteração no nível de HbA1c da linha de base em 40 semanas, conforme avaliado com o uso da análise de covariância com imputação múltipla de acordo com o tratamento para o nível de HbA1c ausente em 40 semanas (estimativa do regime de tratamento); As barras indicam o erro padrão. As diferenças estimadas do tratamento (ETDs) são médias de mínimos quadrados (IC de 95%) nas 40 semanas na população com intenção de tratamento modificado (adaptado de Frías *et al.*, 2021)43
- Figura 23.** Níveis de HbA1c (em % e em mmol/mol) ao longo do tempo (desde a semana 0 até à semana 40), derivados de uma análise de medidas repetidas de modelo misto (estimativa de eficácia) tendo em consideração a HbA1c base de 8,28%; As setas indicam os momentos em que as doses de manutenção de TZP (5 mg, 10 mg ou 15 mg) e semaglutido (1 mg) foram alcançadas (adaptado de Frías *et al.*, 2021)44
- Figura 24.** (A) Comparação dos níveis de HbA1c nos diferentes grupos de TZP (5 mg, 10 mg e 15 mg) com o grupo da insulina degludec ao longo do tempo; (B) Alteração da linha de base dos níveis de HbA1c na semana 52; ETD = diferença estimada do tratamento (adaptado de Ludvik *et al.*, 2021)45

Figura 25. Participantes que atingiram as metas de HbA1c ; Barra azul clara = TZP 5 mg; Barra azul médio = TZP 10 mg; Barra azul escura = TZP 15 mg; Barra vermelha = Placebo (<7,0%, ≤6,5% ou <5,7%) na semana 52 (adaptado de (Ludvik <i>et al.</i> , 2021)	45
Figura 26. Alteração nos níveis de HbA1c (%) desde a linha de base na semana 40 (adaptado de Dahl <i>et al.</i> , 2022).....	47
Figura 27. Pacientes que atingiram níveis pré-especificados de HbA1c na semana 40 (adaptado de Dahl <i>et al.</i> , 2022).....	47
Figura 28. Alteração percentual da linha de base do perfil lipídico em 40 semanas; *p<0,05 <i>versus</i> placebo em 40 semanas. †p<0,0001 <i>versus</i> placebo em 40 semanas (adaptado de Rosenstock <i>et al.</i> , 2021).....	50
Figura 29. Alteração percentual da linha de base dos triglicéridos, colesterol VLDL e colesterol HDL ao longo do tempo (Frías <i>et al.</i> , 2021).....	50

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Síntese cronológica dos investigadores que contribuíram para o conhecimento e desenvolvimento do termo incretina.....	8
Tabela 2. Fármacos agonistas dos recetores GLP-1 aprovados pela FDA até ao momento (adaptado de Ali <i>et al.</i> , 2022).....	13
Tabela 3. Parâmetros farmacocinéticos da tirzepatida	16
Tabela 4. Resumo dos principais resultados dos estudos randomizados de fase III concluídos e publicados envolvendo os efeitos tirzepatida	23
Tabela 5. Resumo dos efeitos adversos mais observados nos estudos SURPASS (1-5), SURPASS J-mono, SURPASS J-combo e SURMOUNT-1 para a TZP (5 mg, 10 mg e 15 mg) em relação ao placebo/comparador; Dados retirados de: ^[1] SURPASS-1 (Rosenstock <i>et al.</i> , 2021); ^[2] SURPASS-2 (Frías <i>et al.</i> , 2021); ^[3] SURPASS-3 (Ludvik <i>et al.</i> , 2021); ^[4] SURPASS-4 (Del Prato <i>et al.</i> , 2021); ^[5] SURPASS-5 (Dahl <i>et al.</i> , 2022); ^[6] SURPASS J-mono (Sinha <i>et al.</i> , 2023); ^[7] SURPASS J-combo (Sinha <i>et al.</i> , 2023); ^[8] SURMOUNT-1 (Jastreboff <i>et al.</i> , 2022).	61

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

AVC – Acidente vascular cerebral

ADA – Associação Americana de Diabetes, do inglês *American Diabetes Association*

ATP – Trifosfato de adenosina, do inglês *adenosine triphosphate*

cAMP – Monofosfato cíclico de adenosina, do inglês *cyclic adenosine monophosphate*

Cmax – Concentração plasmática máxima

CYP – Enzimas do citocromo P450

DMT2 – Diabetes mellitus tipo 2

DPP-IV – Dipeptidil-peptidase IV, do inglês *Dipeptidyl-peptidase IV*

EPAC2 – Proteína de troca ativada pelo cAMP2, do inglês *exchange protein activated by cAMP2*

UE – União Europeia

EMA – Agência Europeia do Medicamento, do inglês *European Medicines Agency*

EUA – Estados Unidos da América

FDA – Administração Federal de Alimentos e Medicamentos, do inglês *Food and Drug Administration*

GLP-1 – Peptídeo 1 semelhante ao glucagon, do inglês *glucagon-like peptide-1*

GLP-1RAs – Agonistas dos recetores GLP-1, do inglês *GLP-1 receptor agonist*

GLP-1Rs – Recetores do GLP-1, do inglês *GLP-1 receptors*

GIP – Polipeptídeo insulínico dependente de glucose/polipeptídeo inibidor gástrico, do inglês *glucose-dependent insulintropic polypeptide/gastric inhibitory polypeptide*

GIPRs – Recetores do GIP, do inglês *GIP receptors*

HbA1c – Hemoglobina glicada A1c, do inglês *glycated haemoglobin A1c*

HDL – Lipoproteínas de elevada densidade, do inglês *high density lipoprotein*

HTA – Hipertensão arterial

IC – Intervalo de confiança

IMC - Índice de massa corporal

K_{ATP} – Canais dependentes de ATP

K_v – Canais de potássio dependentes de voltagem

LDL – Lipoproteínas de baixa densidade, do inglês *low-density lipoprotein*

MRMM – Medidas repetidas de modelo misto

OMS – Organização Mundial de Saúde

PKA – Proteína quinase A , do inglês *protein kinase A*

PYY – Peptídeo YY

SGLT2i – Inibidores do co-transportador de sódio e glucose 2, do inglês *sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors*

SNC – Sistema nervoso central

T_{max} – Tempo até ser atingida a concentração plasmática máxima

TRE – Estimativa do regime de tratamento, do inglês *treatment-regimen estimand*

TZP – Tirzepatida

VDCC – Canais de cálcio dependentes de voltagem, do inglês *voltage-gated Ca²⁺ channels*

VLDL – Lipoproteínas de muito baixa densidade, do inglês *very-low density lipoprotein*

I. INTRODUÇÃO

Um dos principais desafios e preocupações mundiais é controlar a prevalência do excesso de gordura corporal (Lafferty *et al.*, 2022).

A obesidade é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma “acumulação anormal ou excessivo de gordura que apresenta risco à saúde” (Lafferty *et al.*, 2022). Considerada uma doença grave, está diretamente relacionada com várias comorbidades, tais como a DMT2, a hipertensão arterial (HTA), o enfarte agudo do miocárdio, o acidente vascular cerebral (AVC), a demência, a osteoartrite, a depressão e com vários tipos de cancro (Jung *et al.*, 2022). Desta forma, existem diversos fatores etiológicos que podem levar ao desenvolvimento desta condição, como a gravidez, a menopausa, alguns medicamentos, fatores culturais, a ingestão excessiva de calorias e a adoção de um estilo de vida sedentário (Singh *et al.*, 2021).

O índice de massa corporal (IMC), definido como o peso de uma pessoa em quilogramas dividido pelo quadrado da sua altura em metros (kg/m^2), é comumente usado para classificar o excesso de peso e a obesidade. Nas crianças, o cálculo do IMC tem, também, em consideração a idade (WHO, 2021). De acordo com a classificação da OMS considera-se excesso de peso e obesidade nos adultos, quando o IMC é $\geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ e $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$, respetivamente.

Segundo a OMS, entre 1975 e 2016 a população com obesidade quase triplicou a nível mundial. Sendo que em 2016 mais de 1,9 mil milhões de adultos com mais de 18 anos estavam acima do peso (correspondendo a 39% da população mundial), e destes mais de 650 milhões eram obesos (13% da população mundial) (WHO, 2021).

De acordo com os dados do Observatório Global de Saúde da Organização Mundial de Saúde, em 2016 a prevalência de obesidade em adultos na região europeia da OMS é maior do que em qualquer outra região da OMS, à exceção da região americana (Report, 2022).

Quando comparado com o excesso de peso, a obesidade é mais prevalente entre as mulheres (sendo 24% das mulheres da Europa obesas) do que entre os homens (22% dos homens da Europa são obesos) ao nível da Região Europeia da OMS, em cerca de metade dos países. Desta forma, na Europa os níveis mais elevados de excesso de peso e

obesidade são encontrados nos países do Mediterrâneo e da Europa Oriental (Report, 2022).

Até agora, o tratamento de primeira linha baseia-se numa dieta equilibrada e na prática regular de atividade física (Chavda *et al.*, 2022). No entanto, uma nova geração farmacoterapêutica para o tratamento da obesidade está no horizonte (Jastreboff *et al.*, 2023).

A descoberta do termo “incretina” remonta ao ano de 1929, através de um estudo realizado por La Barre, no entanto os verdadeiros pioneiros do conceito foram Bayliss e Moore, que, 20 anos antes, levantaram a hipótese de que a secreção endócrina do pâncreas era regulada por hormonas que estavam presentes nos extratos intestinais (Pelle *et al.*, 2021).

Após Elrick e colaboradores., terem demonstrado pela primeira vez um aumento significativo e sustentado na resposta à insulina plasmática após a administração oral de glucose em comparação com a administração parental, esse fenómeno foi conhecido como “efeito incretina” e é responsável por até 65% da secreção de insulina pós-prandial (Mishra *et al.*, 2023).

Anos mais tarde os investigadores Finan *et al.*, utilizaram o termo *twincresin*, para descrever o efeito sinérgico das duas principais hormonas responsáveis por este efeito, o peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e o polipeptídeo insulínico dependente de glucose (GIP) (Dutta *et al.*, 2023).

Sendo o principal local de ação do GLP-1 o pâncreas, este também exerce outros efeitos extrapancreáticos, tais como: atraso no esvaziamento gástrico, aumento da saciedade e redução da ingestão de alimentos que consequentemente permitem uma redução do peso corporal e da hemoglobina glicada A1c (HbA1c) nos pacientes com DMT2 (Mishra *et al.*, 2023).

Desde 2005, que os GLP-1RAs foram aprovados para o tratamento da DMT2. No entanto, devido ao efeito sinérgico do GIP e do GLP-1, considerou-se desenvolver um agonista duplo dos recetores GIP/GLP-1 (Mishra *et al.*, 2023).

Aprovada em maio de 2022 pela FDA, tendo por base os resultados dos estudos SURPASS, que incluíram indivíduos com DMT2, a TZP está indicada no tratamento desta patologia (Jastreboff *et al.*, 2023).

A TZP é um agonista duplo do recetor GIP/GLP-1, injetável, com uma única administração semanal. Tem uma ação prolongada, uma vez que o tempo de semi-vida é aproximadamente 117 horas (Jastreboff *et al.*, 2023).

O perfil glicémico não é o único ponto de ação da TZP, esta também acarreta benefícios ao nível da perda de peso, das doenças cardiovasculares, do perfil lipídico e da esteato-hepatite não-alcoólica (Dutta *et al.*, 2023).

Através da realização de vários ensaios clínicos pode-se comparar a TZP em diferentes doses com outras moléculas, já existentes, incluindo semaglutido, dulaglutido, insulina degludec e insulina glargina, de modo a avaliar a segurança e eficácia em doentes com DMT2 obesos (SURPASS 1 a 5) e posteriormente em doentes não diabéticos obesos (SURMOUNT-1) (Dutta *et al.*, 2023).

1.1 Motivação

A obesidade é considerada a doença crónica mais prevalente em todo o mundo, e com isto está associada a uma incansável procura de moléculas inovadoras, que possam ser usadas para a prevenção e tratamento desta patologia.

A escolha do tema, “Tirzepatida: um novo tratamento para a obesidade”, teve como principal motivação a sua atualidade, uma vez que cada vez mais existe uma crescente procura por este tipo de moléculas.

Em termos científicos este tema é de extrema importância, uma vez que um farmacêutico deve conhecer as potenciais indicações terapêuticas de todos os medicamentos já aprovados, mas também aqueles que estão em desenvolvimento e que poderão vir para o mercado.

A nível pessoal, a seleção deste tema teve como motivação a problemática atual da rutura de *stock* de medicamentos, principalmente aqueles com indicação terapêutica para DMT2 (em especial destaque os medicamentos baseados em incretinas), cuja escassez no mercado está associada à prescrição *off-label* para a obesidade. Ou seja,

estes medicamentos são utilizados intencionalmente para o tratamento da obesidade, mas ainda não se encontram aprovados para esta finalidade médica, sendo usados em condições não conformes com os termos da autorização de comercialização. Nesse seguimento, aprofundar conhecimentos na terapêutica da obesidade foi também um propósito com a realização deste trabalho.

1.2 Objetivos

Com a realização desta dissertação de mestrado pretende-se aprofundar os conhecimentos referentes às ações farmacológicas da tirzepatida e a forma como esta pode contribuir para novas utilizações terapêuticas, nomeadamente na obesidade.

O objetivo principal é realizar uma revisão bibliográfica que explora a origem e desenvolvimento do termo “incretina”, as ações do GIP e do GLP-1, até à formação de novas moléculas, tendo como destaque a tirzepatida. Posteriormente, serão apresentados ensaios clínicos, que demonstram o efeito da tirzepatida em vários parâmetros, seguindo-se de uma sistematização dos efeitos adversos reportados durante os estudos SURPASS (1-5), SURPASS J-mono, SURPASS J-combo e do SURMOUNT-1.

1.3 Metodologia

A metodologia empregue neste trabalho de revisão iniciou-se com uma pesquisa bibliográfica, entre outubro de 2022 e julho de 2023, tendo-se recorrido a motores de busca na área da saúde, como: “PubMed”, “Google Académico”, “ScienceDirect”, “b-on” e “Clinal Trials”, onde se obteve artigos de revistas e jornais científicos. Com o objetivo de obter mais informação relevante para a execução do presente trabalho recorreu-se também aos *websites* da OMS e da Direção Geral de Saúde (DGS).

A pesquisa das referências bibliográficas foi efetuada utilizando as palavras-chave em inglês: “Obesity”, “GIP”, “GLP-1”, “Tirzepatide”, “Twincreatin”, “Incretins”, “Anti-obesity medication”. De forma, a direcionar a pesquisa recorreu-se, ainda aos marcadores booleanos “AND” e “OR”.

Na escolha dos artigos a serem analisados foram utilizados alguns critérios de elegibilidade: título do artigo, leitura do “Abstract”, palavras-chave e ano de publicação.

Os artigos científicos que tinham data de publicação entre 2008 e 2023 foram os selecionados, tendo-se dado maior relevância às publicações de maior impacto e às mais atuais, e que se apresentavam mais completas.

Inicialmente analisou-se apenas o resumo/*abstract* de cada artigo, onde de um total de 279 artigos foram selecionados 89. Numa fase posterior do trabalho, procedeu-se à leitura integral dos artigos e dos 89 selecionados inicialmente, 52 foram utilizados como suporte para o desenvolvimento desta dissertação.

II. INCRETINAS

2.1 Perspetiva histórica

Conhece-se, desde o início do século XX, a importância da função endócrina do intestino delgado sobre a regulação da secreção pancreática e o controlo da glucose (Lisco *et al.*, 2022).

Após os investigadores Banting e Best terem descoberto a insulina, em 1922, foram realizadas novas tentativas para examinar os extratos da mucosa duodenal e avaliar a sua influência nas concentrações de glucose no sangue (Rehfeld, 2018).

Em 1930 La Barre e Still trabalharam com extratos de duodeno animal e conseguiram dividi-los em duas frações, que mostravam atividades diferentes: uma delas promovia a estimulação do pâncreas exócrino (a que continha a secretina), enquanto a outra provocava a redução dos níveis de glucose, sem interferir com a secreção do pâncreas exócrino. Foi então colocada a hipótese de que um peptídeo intestinal poderia controlar os níveis de glucose, aumentando a secreção de insulina, sendo assim introduzido o conceito de incretina (*INstestine seCRETion INSulin*), tendo inclusivamente sido sugerido como uma possível estratégia terapêutica para a DMT2 (Tabela 1) (Lisco *et al.*, 2022).

Durante as três décadas seguintes não houve desenvolvimentos sobre as incretinas até que McIntyre, em 1964, descobriu que os intestinos libertavam substâncias, após a administração oral de glucose, que ajudavam a promover a secreção de insulina pelas células β (Tabela 1) (Pelle *et al.*, 2021). Nesse mesmo ano, Elrick *et al.*, demonstrou que a administração oral de glucose, quando comparada com administração parentérica, induz um aumento de insulina plasmática mais significativo e sustentado. Este fenómeno foi posteriormente conhecido como o efeito incretina, sendo responsável por até 65% da secreção de insulina pós-prandial (Min *et al.*, 2021).

Em 1971, os investigadores Brown e Dupré isolaram um novo peptídeo gastrointestinal e descobriram que este afetava a motilidade e secreção gástrica, e induzia a libertação de insulina em resposta à hiperglicemia (Tabela 1) (Lisco *et al.*, 2022).

Passado dois anos, este peptídeo foi denominado de polipeptídeo inibidor gástrico, sendo posteriormente renomeado de polipeptídeo insulino-trópico dependente de glicose (Tabela 1) (Rehfeld, 2018).

Em 1983, Bell e colaboradores conseguiram sequenciar o gene do glucagon de mamíferos e demonstraram a existência do peptídeo GLP-1, localizado na sequência de codificação do pró-glucagon (Tabela 1) (Lisco *et al.*, 2022).

Posteriormente, os investigadores Habner e Holst comprovaram o efeito incretina do GLP-1 (Tabela 1) (Rehfeld, 2018).

Por volta de 1992, os investigadores Raufman e Eng, em Nova Iorque, caracterizaram o peptídeo exendino-4 extraído da saliva do réptil monstro de Gila (*Heloderma suspectum*), que se revelou um agonista total dos recetores GLP-1 (Tabela 1) (Holst *et al.*, 2020).

Em 1993, Gallwitz *et al.*, provaram que o GIP e o GLP-1 têm um efeito aditivo na produção de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) nas células β de rato, demonstrando que a adenilato ciclase era influenciada pelos sinais produzidos pela ativação de ambos os recetores (Tabela 1) (Pelle *et al.*, 2021).

Anos mais tarde, Delmeire *et al.*, exploraram o impacto do GLP-1, do GIP ou da sua combinação na função secretora das células β de rato saudável (Tabela 1). Os dados destes estudos provaram pela primeira vez que o GLP-1 e o GIP quando combinados, em concentrações fisiológicas, influenciam a capacidade de responder a estímulos secretórios, independentemente do teor de insulina (Pelle *et al.*, 2021).

Em 2010, Lupi *et al.*, testaram os efeitos da exposição aguda (durante 45 min) ou prolongada (durante 2 dias) do GLP-1 ou do GIP, isoladamente ou combinados, em ilhotas pancreáticas humanas, obtidas através de doadores não diabéticos e de diabéticos tipo 2 (Tabela 1). Ao realizarem este estudo os investigadores puderam concluir que o GLP-1 e GIP têm efeitos benéficos na secreção da insulina nas ilhotas pancreáticas humanas, quer em indivíduos não diabéticos quer nos diabéticos tipo 2, quando expostos temporariamente ou prolongadamente ao GLP-1 e ao GIP (Pelle *et al.*, 2021).

Quando as incretinas foram administradas concomitantemente, após exposição prolongada, estas exibiram ação sinérgica tanto na síntese quanto na secreção de

insulina, bem como efeitos nos genes associados à diferenciação e sobrevivência das células β , em comparação com os efeitos do GIP e do GLP-1 individualmente (Pelle *et al.*, 2021).

No estudo realizado por Finan *et al.*, em 2013, o efeito a longo prazo do agonismo dos recetores GIP e GLP-1 foi descrito pela primeira vez, tendo sido desenvolvido um agonista duplo unimolecular dos recetores GIP e GLP-1, conhecido como *twincretin* (Tabela 1) (Min *et al.*, 2021).

Assim, estes estudos foram decisivos para impulsionar a descoberta dos efeitos das hormonas incretinas GIP e GLP-1 (Chavda *et al.*, 2022).

Tabela 1. Síntese cronológica dos investigadores que contribuíram para o conhecimento e desenvolvimento do termo incretina

Investigador(es)	Contribuição científica	Ano
Bayliss e Starling	Descoberta da primeira hormona: a secretina	1902
La Barre e Still	Evidência de uma hormona insulínica intestinal	1930
La Barre	Criação do conceito incretina	1932
McIntyre <i>et al.</i> e Elrick <i>et al.</i>	Demonstração do mecanismo incretina dependente de glucose	1964
Brown <i>et al.</i>	Identificação do GIP	1971
Dupré e Brown	Classificação do GIP como uma incretina	1973
Bell <i>et al.</i>	Identificação do GLP-1	1983
Habener <i>et al.</i> e Holst <i>et al.</i>	Classificação do GLP-1 como uma incretina	1987
Raufman e Eng	Caracterização do peptídeo exendino-4	1992
Gallwitz <i>et al.</i>	Efeito aditivo do GIP e do GLP-1 na produção de cAMP	1993
Delmeire <i>et al.</i>	Impacto do GLP-1, do GIP ou da sua combinação na função secretora das células β no rato saudável	2004
Lupi <i>et al.</i>	Efeitos da exposição aguda ou prolongado ao GIP e ao GLP-1, individualmente ou combinados	2010
Finan <i>et al.</i>	Desenvolvimento de um agonista duplo unimolecular dos recetores GIP e GLP: <i>twincretin</i>	2013

2.2 GIP e GLP-1

Estes dois peptídeos, GIP e GLP-1, pertencem à superfamília do glucagon, compartilhando homologia de aminoácidos (Gautier *et al.*, 2008).

O GIP (Figura 1) é constituído por 42 aminoácidos, e é secretado pelas células K da mucosa do intestino delgado, isto é, no duodeno e jejuno (Seino *et al.*, 2010).

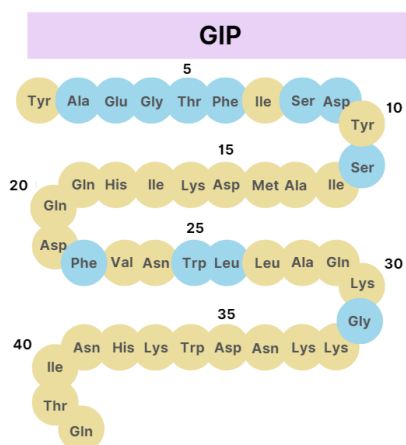


Figura 1. Representação da sequência de aminoácidos do peptídeo GIP. A cor diferente de cada círculo indica a derivação de cada resíduo de aminoácidos. Azul claro = deriva do GLP-1; Bege = deriva do GIP nativo (adaptado de Wang, 2022)

O efeito incretina acontece, após a ingestão dos alimentos, quando o GIP é libertado pelas células K, e se liga ao recetor que está localizado nas células β pancreáticas, aumentando assim a secreção de insulina de forma dependente da glucose (Pelle *et al.*, 2021).

A meia-vida do GIP é de cerca de 5 a 7 min, sendo rapidamente inativado pela enzima dipeptidil peptidase IV (DPP-IV) que quebra os resíduos de alanina e prolina na posição 2 do N-terminal das cadeias peptídicas. Os recetores GIP (GIPRs) são encontrados em diversos tecidos, como tecido adiposo, osso, córtex adrenal, coração, hipófise, córtex cerebral, hipocampo e bulbo olfatório (Figura 3), mas o seu papel fisiológico em muitos desses locais não é ainda inteiramente conhecido (Pelle *et al.*, 2021).

Embora tenha sido a primeira incretina a ser isolada, durante muitos anos a sua função não foi clarificada (Pelle *et al.*, 2021). Foi, por isso, considerada uma "incretina negligenciada" (Nauck *et al.*, 2021). Ao contrário do que acontece com a administração do GLP-1, que restaura parcialmente a ação das incretinas nos pacientes com DMT2, o GIP quando administrado em concentrações fisiológicas não produz uma resposta significativa na secreção de insulina. Por este motivo, os agonistas seletivos dos recetores do GIP não foram tão valorizados (Chavda *et al.*, 2022).

O GLP-1 é um peptídeo de 31 aminoácidos, que é secretado pelas células L no íleo terminal e na mucosa do cólon em resposta à ingestão de alimentos (Figura 2) (Pelle *et al.*, 2021). Tal como o GIP, o GLP-1 tem um tempo de semi-vida curto (entre 4 a 7 minutos), uma vez que é inativado pela DPP-IV logo após a sua libertação (Min *et al.*, 2021).

Os agonistas sintéticos do recetor GLP-1 apresentam alterações estruturais que criam resistência à degradação pela DPP-IV, o que permite intensificar a resposta no recetor GLP-1. Também auxiliam na redução da secreção de glucagon do pâncreas nas células α , atrasam o esvaziamento gástrico e reduzem o apetite, induzindo assim a perda de peso (Chavda *et al.*, 2022).

Os recetores do GLP-1 são expressos no pâncreas, no trato gastrointestinal, no rim, no coração e no cérebro (Figura 3) (Pelle *et al.*, 2021).

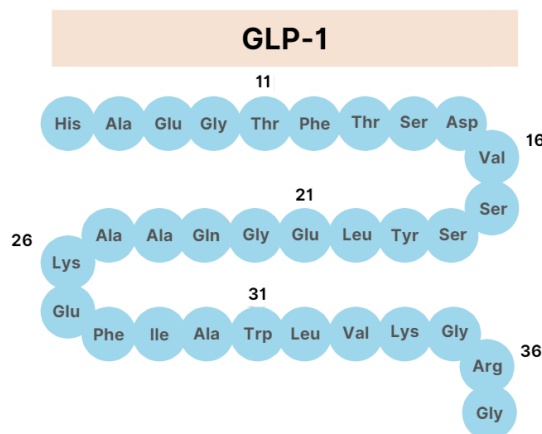


Figura 2. Representação da sequência dos resíduos de aminoácidos do peptídeo GLP-1 (adaptado de Wang, 2022)

Recetores específicos acoplados à proteína G para o GIP e o GLP-1 podem ser encontrados no pâncreas endócrino (ilhas de Langerhans), mas também no cérebro e em vários outros tecidos, onde GIP e GLP-1 exercem diversas atividades biológicas (Nauck *et al.*, 2021).

As incretinas apresentam características biológicas semelhantes, mas não são exatamente iguais. Por exemplo, a secreção do GIP e do GLP-1 estimulada pela ingestão de nutrientes processa-se de forma diferente. Para ocorrer a secreção do GIP é

necessário que os nutrientes sejam primeiro absorvidos, enquanto que no caso do GLP-1 parece ser suficiente a sua presença no lúmen intestinal (Pelle *et al.*, 2021).

É de realçar que os órgãos/tecidos que são metabolicamente ativos, como o fígado e o músculo esquelético, são desprovidos de recetores GIP e GLP-1 (Nauck *et al.*, 2021).

Nas regiões do cérebro também foram identificados recetores para o GIP e GLP-1 que estão envolvidos na regulação do apetite, saciedade, ingestão de alimentos/energia e no gasto energético (Figura 3) (Nauck *et al.*, 2021).

No tecido adiposo, estes dois peptídeos também exercem ações distintas uma vez que o GIP tem propriedades anabólicas, ativando a síntese de ácidos gordos e reduzindo a lipólise mediada pelo glucagon, enquanto que o GLP-1 estimula a lipólise (Figura 3) (Pelle *et al.*, 2021).

O GIP também estimula a inibição da apoptose e a proliferação osteoblástica, resultando na formação e remodelação óssea (Figura 3). Estes efeitos acontecem porque os GIPRs são abundantemente expressos no tecido adiposo, no sistema nervoso central (SNC) e nos ossos (Figura 3) (Kaneko, 2022).

Durante a hipoglicemia, o GIP aumenta os níveis de glucagon, mas suprime-os em situação de hiperglicemia (Baggio *et al.*, 2021).

Os GLP-1Rs encontram-se expressos em diversos locais: no pâncreas, trato gastrointestinal, rim, coração e cérebro (Figura 3) (Nowak *et al.*, 2022).

O GLP-1 estimula a proliferação das células β pancreáticas e aumenta a síntese e secreção de insulina. Nas células α pancreáticas inibe a secreção de glucagon. No trato gastrointestinal o GLP-1 retarda o esvaziamento gástrico, diminui a motilidade gastrointestinal e a absorção de glucose provocando uma sensação de saciedade (Figura 3) (Nowak *et al.*, 2022).

Para além destes efeitos, o peptídeo GLP-1 através do eixo intestino-rim conduz à natriurese (Figura 3) (Kaneko, 2022).

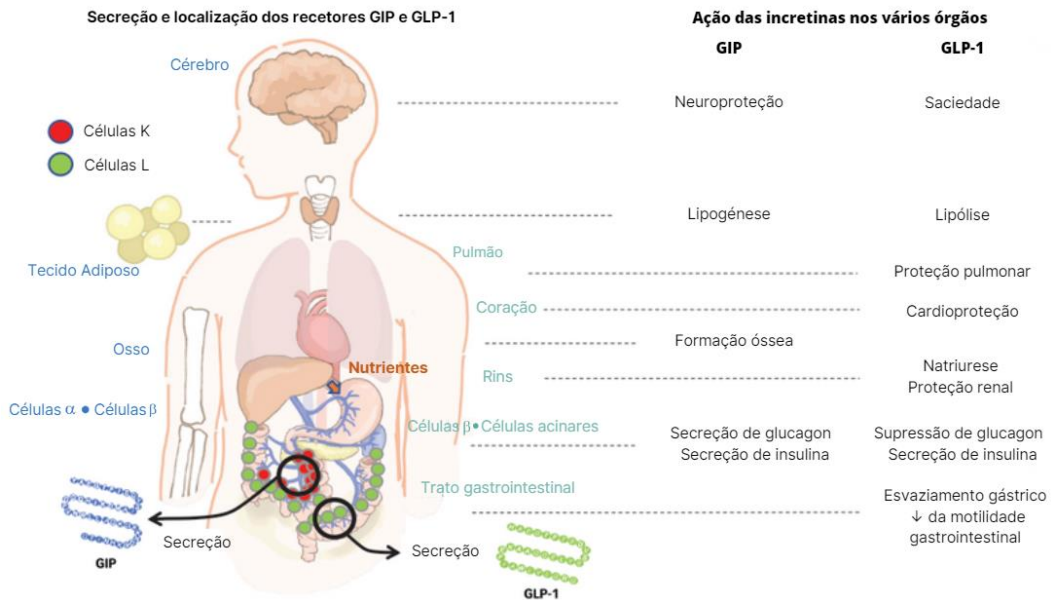


Figura 3. Secreção do GIP e GLP-1 atuando nos receptores em vários órgãos (o GIP é secretado pelas células K no segmento superior do intestino delgado e o GLP-1 é secretado pelas células L em todo o intestino, e atuam sobre os GIPRs e os GLP-1Rs expressos em vários órgãos, em resposta à ingestão de alimentos) (adaptado de Kaneko, 2022)

Com base no efeito incretina, nos últimos 15 anos, foram desenvolvidas novas classes de medicamentos para a DMT2 com a finalidade de diminuir os níveis de HbA1c, e de ajudar na perda de peso (Min *et al.*, 2021).

Os GLP-1RAs, foram a primeira classe de fármacos a ser aprovada pela FDA, sendo o exenatido o primeiro a ser autorizado para introdução no mercado em 2005 (Tabela 2) (Min *et al.*, 2021).

Em 2006, a sitagliptina, pertencente à classe de fármacos inibidores da DPP-IV foi aprovada pela FDA (Min *et al.*, 2021). Posteriormente, outras moléculas deste grupo foram introduzidas no mercado como antidiabéticos orais.

Nos últimos anos, os agonistas dos receptores do GLP-1 adquiriram uma elevada importância no tratamento da DMT2 devido às vantagens associadas ao controle glicêmico, aos efeitos cardiorrenais e à elevada perda de peso, uma vez que atrasam o esvaziamento gástrico, melhorando a saciedade, aumentam a secreção de insulina dependente de glucose, enquanto diminuem a secreção excessiva de glucagon (Ali *et al.*, 2022).

Existem, atualmente, 7 fármacos GLP-1RAs aprovados para comercialização. São de administração subcutânea e incluem: exenatido (duas vezes ao dia), lixisenatido e liraglutido (uma vez ao dia), e o exenatido de libertação prolongada, semaglutido e o dulaglutido (uma vez por semana). O semaglutido existe também disponível para administração por via oral (uma vez ao dia) (Tabela 2) (Ali *et al.*, 2022).

Tabela 2. Fármacos agonistas dos recetores GLP-1 aprovados pela FDA até ao momento (adaptado de Ali *et al.*, 2022)

Fármaco	Nome comercial	Ano de aprovação	Estrutura clássica	Via de administração
Exenatido	Byetta™	2005	Derivado do Exendino-4	Subcutânea
Liraglutido	Victoza™	2010	GLP-1 Humano modificado	Subcutânea
Exenatido	Bydureon™	2012	Derivado do Exendino-4	Subcutânea
Dulaglutido	Trulicity™	2014	GLP-1 Humano modificado	Subcutânea
Lixisenatido	Adlyxin™	2016	Derivado do Exendino-4	Subcutânea
Semaglutido	Ozempic™	2017	GLP-1 Humano modificado	Subcutânea
Semaglutido	Rybelsus™	2019	GLP-1 Humano modificado	Oral
Tirzepatida	Mounjaro™	2022	Agonista dos recetores GIP e GLP-1	Subcutânea

2.3 Agonistas duplos dos recetores GIP e GLP-1

A avaliação da potência dos GLP-1RAs para a perda de peso levou ao rápido desenvolvimento de moléculas que combinam o agonismo dos GLP-1R com o agonismo de outros recetores (como por exemplo, os GIPRs) de forma a aumentar a sua eficácia na redução de peso e melhorar outros marcadores cardiometabólicos (Malik *et al.*, 2022).

Somente nos últimos anos é que a pesquisa científica concentrou o seu interesse na ação sinérgica do GLP-1 e do GIP (Pelle *et al.*, 2021). Isto aconteceu porque se verificou que a administração simultânea de GLP-1 e de GIP resultou num aumento significativo da resposta à insulina, quando comparado com a administração separada de cada hormona (Min *et al.*, 2021). Para além disso, também foi observado um efeito sinérgico na

diminuição de ingestão de alimentos e no aumento do gasto de energia, com resultados na redução do peso corporal (Kaneko, 2022).

Desta forma, foi desenvolvido um agonista duplo dos recetores GIP/GLP-1, denominado de *twincresin* (Pelle *et al.*, 2021).

2.4 Tirzepatida

A tirzepatida (Mounjaro™) foi desenvolvida pela *Eli Lilly and Company*, e, a 13 de maio de 2022, recebeu a aprovação pela FDA para controlar os níveis de glucose em adultos com DMT2, como adjuvante da alteração da dieta e da prática de atividade física (Syed, 2022).

É uma molécula peptídica linear produzida sinteticamente que contém 39 resíduos de aminoácidos na sua estrutura básica e compartilha vários fragmentos com outras incretinas, tais como: o GIP, o GIP e GLP-1, exendino-4 e glucagon, possuindo também resíduos de aminoácidos únicos (Figura 4) (Lisco *et al.*, 2022).

Nas posições 2 e 13 localizam-se resíduos do aminoácido não codificado ácido alfa-aminobutírico (Aib). Na posição 2 a finalidade é fortalecer a resistência da TZP ao efeito de clivagem provocado pela DPP-IV, que é particularmente intensa uma vez que esta enzima degrada quer o GIP, quer o GLP-1 alguns minutos após a sua libertação. Já na posição 13 o objetivo é melhorar a estabilidade da molécula (Figura 4) (Lisco *et al.*, 2022).

A TZP contém um diácido gordo C20, que se encontra ligado através de um resíduo de ácido glutâmico e duas unidades de ácido (2-(2-aminoetoxi)etoxi)acético à cadeia lateral do resíduo de lisina, localizado na posição 20. Este arranjo permite estender o tempo de semi-vida, devido à sua elevada afinidade com a albumina circulante (Figura 4) (Lisco *et al.*, 2022). Devido a esta tecnologia de acilação, a TZP tem um tempo de semi-vida de cerca de 5 dias (Tabela 3), sendo necessária apenas uma única administração injetável por semana (Lisco *et al.*, 2022).

O C-terminal deste peptídeo é uma amida (Figura 4).

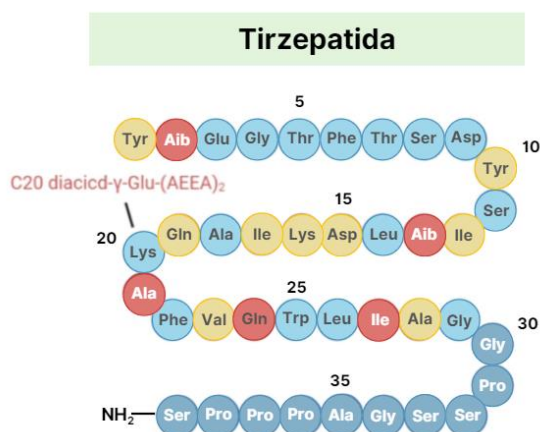


Figura 4. Representação da estrutura primária da TZP. A cor diferente de cada círculo indica a derivação de cada resíduo de aminoácidos. Azul claro = GLP-1; Bege = GIP; Azul escuro = exenatido; Vermelho = tirzepatida (adaptado de Wang, 2022)

2.4.1 Farmacocinética

Após administração subcutânea de TZP, o tempo até ser atingida a concentração plasmática máxima (T_{max}) varia de 8 a 72 horas, e a biodisponibilidade absoluta média é de 80% (Tabela 3) (Syed, 2022).

Quando administrada pela via subcutânea, em doses progressivas, é semelhante em indivíduos saudáveis e com DMT2, independentemente do local onde é administrada, isto é, abdômen, coxa ou parte superior do braço (Syed, 2022).

O volume de distribuição médio aparente após administração subcutânea em pacientes com DMT2 é de aproximadamente 10,3 L, e tem uma capacidade de ligação à albumina em cerca de 99% (Tabela 3) (Syed, 2022).

A TZP apresentou um valor de clearance de 0,061 L/h (Tabela 3) (Syed, 2022).

A TZP é metabolizada através do processo de clivagem proteolítica da cadeia peptídica, β-oxidação do diácido gordo localizado na posição 20 e por hidrólise da amida, sendo os metabolitos excretados predominantemente na urina e nas fezes (Syed, 2022).

Fatores como a idade, o gênero, a raça, a etnia, o peso corporal e o comprometimento da função renal e hepática não têm efeito clínico significativo na farmacocinética deste fármaco (Syed, 2022).

Alguns estudos realizados *in vitro*, demonstraram que tem uma baixa capacidade de inibir ou induzir a atividade das enzimas do citocromo P450 (CYP) e de inibir os transportadores de fármacos (Syed, 2022).

Tabela 3. Parâmetros farmacocinéticos da tirzepatida

Parâmetros	Resultados
T_{max} (h) ^a	8 a 72
Biodisponibilidade absoluta média (%)	80
Volume de distribuição médio aparente (L)	10,3
Clearance (L/h)	0,061
T _{1/2} (dias) ^b	5

^a Tempo até ser atingida a concentração plasmática máxima

^b Tempo de semi-vida

2.4.2 Farmacodinâmica

Os recetores GIP (GIPRs) e os recetores GLP-1 (GLP-1Rs) são expressos na membrana celular, como por exemplo nas células β , e estão acoplados à proteína G transmembranar (Lisco *et al.*, 2022).

A TZP liga-se aos recetores GIP e GLP-1 com elevada afinidade ($K_i = 0,135$ e $4,23$, respetivamente), ou seja, liga-se aos GIPRs de forma semelhante ao GIP nativo e a sua ligação aos GLP-1Rs é aproximadamente 5 vezes mais fraca do que o GLP-1 nativo (Syed, 2022).

A potência da TZP para os GIPRs é semelhante à do GIP nativo e é treze vezes menor para o GLP-1R do que para o GLP-1 nativo. Quando comparada com o semaglutido (um GLP-1RAs) a TZP apresenta uma potência inferior para os GLP1-Rs. Nos estudos realizados *in vitro*, a TZP estimulou a resposta das células β de forma mais eficiente quando comparado com GIP e GLP-1 isoladamente. Para além disso, nos ensaios *in vivo* aumentou a secreção de insulina, uma vez que atuou tanto nos GIPRs quanto nos GLP-1Rs (Lisco *et al.*, 2022).

A administração de TZP nos pacientes com DMT2 aumentou a secreção de insulina e a sensibilidade à mesma, reduziu os níveis de glucagon em jejum em 28% e pós-prandial

em 43%, retardou o esvaziamento gástrico e reduziu os níveis de glucose após as refeições (Syed, 2022).

Num estudo de fase Ib com duração de 4 semanas, controlado com placebo, TZP de 10 e 15 mg uma vez por semana, verificou-se que a glucose sérica em jejum e o peso corporal em pacientes com DMT2 diminuíram (Syed, 2022).

O fármaco também melhorou os níveis de vários biomarcadores associados ao risco cardiovascular, resistência à insulina e esteatose hepática não-alcoólica, segundo resultados de um ensaio clínico de fase II (Syed, 2022).

Ao nível dos efeitos insulíntricos, os peptídeos GIP e GLP-1 ligam-se aos seus respectivos recetores, (GIPR e o GLP-1R), ativando a adenilato ciclase, que por sua vez vai aumentar os níveis de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), ativando a proteína quinase A (PKA) e a proteína de troca ativada pelo cAMP2 (EPAC2) (Figura 5) (Seino *et al.*, 2010).

A PKA ao ser ativada promove o fecho dos canais de potássio dependentes de voltagem (K_v) e dos canais dependentes de ATP (K_{ATP}) e facilita a despolarização da membrana. A despolarização permite que os canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem (VDCC) sejam abertos, e que a concentração intracelular de Ca^{2+} aumente (Figura 5) (Seino *et al.*, 2010).

O aumento da concentração de Ca^{2+} estimula a síntese de adenosina trifosfato (ATP) na mitocôndria, o que desencadeia a fusão dos grânulos que contêm insulina com a membrana plasmática, levando à secreção de insulina pelas células β . Os níveis elevados de Ca^{2+} também promovem, no núcleo das células, a transcrição do gene pró-insulina, aumentando assim o conteúdo de insulina das células β (Figura 5) (Seino *et al.*, 2010).

A ativação da EPAC2 aumenta a densidade dos grânulos que contêm insulina, potencializando a secreção de insulina pelas células β (Figura 5) (Seino *et al.*, 2010).

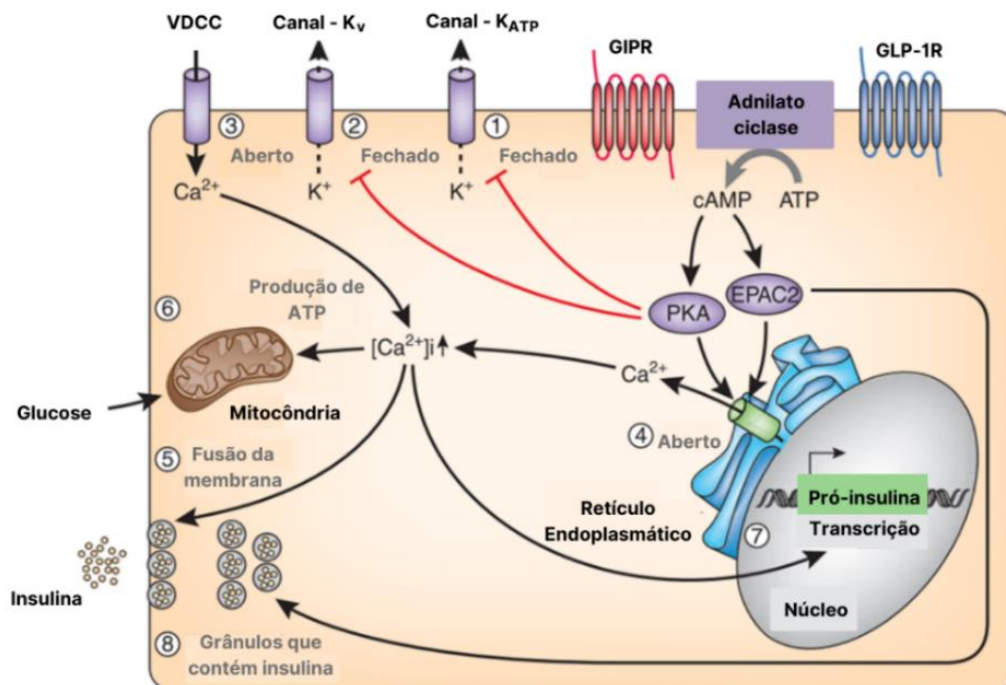


Figura 5. Mecanismos moleculares subjacentes aos efeitos insulínotropicos do GIP e do GLP-1 (adaptado de Seino *et al.*, 2010)

2.4.3 Interações medicamentosas

A TZP pode diminuir a absorção de medicamentos de administração oral quando usados concomitantemente, uma vez que esta molécula atrasa o esvaziamento gástrico. Isto acontece, por exemplo, com os contraceptivos orais combinados (0,035 mg etinilestradiol e 0,25 mg de norgestimato), onde se verificou que com a dose de 5 mg de TZP houve uma diminuição da concentração máxima de etinilestradiol em 59%, a de norgestimato em 66% e a de norelgestromina em 55%, e o Tmax sofreu um aumento de 2,5 a 4,5 h. Por esta razão é aconselhado às mulheres que utilizam contraceptivos orais que optem por métodos contraceptivos de barreira nas 4 semanas após o início da administração de TZP e nas 4 semanas após o aumento da dose (Syed, 2022).

2.4.4 Efeitos secundários

Os efeitos adversos são principalmente no trato gastrointestinal: náuseas, vômitos e diarreias (Min *et al.*, 2021). As diarreias acontecem porque as incretinas podem reduzir a reabsorção intestinal de água (Lisco *et al.*, 2022).

2.4.5 Contra-indicações

A TZP está contra-indicada em doentes que apresentem história pessoal ou familiar de carcinoma medular da tiroide e que tenham sido diagnosticados com síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (Company, 2022).

2.4.6 Indicações terapêuticas

O agonista duplo dos recetores GIP/GLP-1, que combina o agonismo nos recetores de ambas as hormonas incretinas (*twincresin*) foi originalmente concebido como um novo tratamento para a DMT2. No entanto, após a observação de redução do peso corporal em pacientes com DMT2 associada com a administração de TZP, este fármaco mostrou um elevado potencial para o tratamento da obesidade, colocando-se a hipótese de eficácia mesmo quando não existe DMT2 (Nauck *et al.*, 2022).

III. TIRZEPATIDA NA OBESIDADE

A obesidade é uma doença crônica, multifatorial, definida por uma acumulação anormal ou excessiva de gordura corporal, com riscos para a saúde do indivíduo (Singh *et al.*, 2021). Apesar do crescente aumento da prevalência da obesidade, os tratamentos farmacológicos permanecem ainda limitados, especialmente quando comparados com patologias como a DMT2 ou mesmo a dislipidemia.

A primeira linha de tratamento considerada para a obesidade continua a ser a intervenção no estilo de vida de modo a reduzir a ingestão de calorias, aumentar a prática de exercício físico e adoção de uma alimentação saudável (Lafferty *et al.*, 2022).

A obesidade é considerada um fator de risco de extrema importância no desenvolvimento da DMT2, uma vez que contribui para a resistência à insulina e está envolvida na fisiopatologia de outras doenças, como a hipertensão, dislipidemia e a esteato-hepatite não-alcoólica (De Block *et al.*, 2023).

Segundo as recomendações da Associação Americana de Diabetes (ADA) a perda de peso deve ser de pelo menos 5%, para a maioria da população com DMT2, com excesso de peso ou obesidade, e deve ser concretizada através de medidas não farmacológicas. Assim os benefícios associados à perda de peso de pelo menos 5% melhoram os fatores de risco cardiovascular, como a pressão arterial e o perfil lipídico, e no caso de a percentagem de perda de peso ser $\geq 7\%$ esta pode melhorar o risco de desenvolvimento ou agravamento da esteato-hepatite não-alcoólica (De Block *et al.*, 2023).

Os medicamentos que foram inicialmente usados para o tratamento a curto prazo da obesidade eram agentes adrenérgicos simpatomiméticos, como por exemplo a fentermina, que funcionam através da estimulação da libertação da noradrenalina ou bloqueando a sua recaptção (Jastreboff *et al.*, 2023). Devido à incompreensão sobre a fisiopatologia da obesidade, considerou-se que, uma vez perdido o peso a curto prazo, não haveria necessidade de tratamento contínuo. Desta forma, uma das consequências, é a ausência de dados de segurança a longo prazo sobre estes medicamentos até aos dias de hoje (Garvey, 2022).

O primeiro medicamento aprovado em 1947 pela FDA, nos EUA, para a obesidade foi a desoxiefedrina. Desde então foram aprovados pela mesma agência mais 17

medicamentos, muitos dos quais foram posteriormente retirados devido aos efeitos adversos associados (Malik *et al.*, 2022). Alguns fármacos são aprovados apenas para uso a curto prazo (ou seja, menos de 12 semanas), e apenas o orlistato, fentermina/topiramato, naltrexona/bupropiona, liraglutido e semaglutido estão atualmente disponíveis para o tratamento a longo prazo da obesidade nos EUA (Tak *et al.*, 2021).

O orlistato foi aprovado pela primeira vez pela FDA em 1999, e em 2012 pela Agência Europeia do Medicamento (EMA). No entanto, este fármaco não exerce efeito no apetite, uma vez que o principal mecanismo de ação é a inibição das lipases gástrica e pancreática, levando a uma diminuição de aproximadamente 30% na absorção de triglicéridos intestinais. Desta forma, o orlistato não tem um elevado efeito na perda de peso, principalmente quando associado a uma alimentação pobre em gordura (Tak *et al.*, 2021).

Em 2012, foi aprovado pela FDA um medicamento que contém a associação fentermina/topiramato, um agente simpaticomimético combinado com um modulador do recetor do ácido gama-aminobutírico.

Um medicamento com naltrexona, um antagonista não seletivo dos recetores opioides, e bupropiona, um inibidor dos transportadores da dopamina e noradrenalina, foi aprovado quer pela FDA quer pela EMA (em 2014 e 2015, respetivamente) (Jastreboff *et al.*, 2023).

Ainda em 2014, a FDA aprovou o liraglutido na dose de 3,0 mg, estabelecendo-se, assim uma nova direção para o tratamento da obesidade, tendo como base as hormonas incretinas (Jastreboff *et al.*, 2023). O liraglutido é um GLP-1RAs, administrado por via subcutânea, que no SNC induz a saciedade e no sistema nervoso periférico retarda o esvaziamento gástrico, tendo como consequência a perda de peso (Singh *et al.*, 2021).

Em 2021, a FDA aprovou o semaglutido (um GLP-1RAs), na dose de 2,4 mg, administrado por via subcutânea uma vez por semana. Esta molécula tem homologia com a sequência peptídica do GLP-1 nativo em 94% da sua estrutura peptídica (Ryan, 2021). Este fármaco causou uma perda de peso em pessoas com obesidade de aproximadamente 12% quando comparada com o placebo, durante 68 semanas de tratamento (Malik *et al.*, 2022).

A eficácia comprovada dos agonistas dos GLP-1Rs na perda de peso, levou ao rápido desenvolvimento de agentes que combinam o agonismo dos GLP-1R com o agonismo de outros recetores para aumentar eficácia da perda de peso e melhorar outros resultados metabólicos (Malik *et al.*, 2022). O futuro da farmacoterapia da obesidade é bastante promissor, uma vez que estão em estudo vários medicamentos que incluem multiagonistas como, os peptídeos GLP-1/glucagon/GIP, análogos da amilina de ação prolongada, agonistas do recetor da ativina II que reduzem a gordura corporal enquanto aumentam a massa muscular, para além das combinações de agonistas do recetor GLP-1 com outras hormonas incretinas da saciedade, como a amilina, o peptídeo YY (PYY) e a oxintomodulina (Garvey, 2022).

A TZP é um peptídeo modificado agonista dos recetores GIP e GLP-1, aprovado pelos EUA no tratamento da DMT2. (De Block *et al.*, 2023). É a primeira molécula a atuar como um agonista do recetor GIP e GLP-1, tendo, por isso, uma ação dupla. Esta molécula é uma alternativa viável no controlo glicémico, devido ao seu efeito “incretina”, tendo como benefícios adicionais à redução da HbA1c, a perda de peso, a promoção da saúde cardiovascular, o perfil lipídico, para além de melhorar a esteato-hepatite não-alcoólica. Desta forma, a TZP é considerada, um fármaco que pode ser potencialmente usado noutras patologias (Dutta *et al.*, 2023).

O programa dos ensaios clínicos de fase III, realizaram um total de oito estudos já concluídos e publicados (SURPASS 1-5, SURPASS J-combo, SURPASS J-mono e SURMOUNT-1), com o objetivo de investigar a eficácia e segurança da TZP em comparação com outros medicamentos antidiabéticos já utilizados no tratamento da DMT2, seja em monoterapia ou em combinação, com metformina como terapia de base, ou metformina e insulina glargina. Os ensaios de fase III iniciaram com a administração de TZP na dose de 2,5 mg uma vez por semana, aumentando semanalmente a dose em 2,5 mg a cada 4 semanas até serem alcançadas as doses de tratamento de 5 mg, 10 mg e 15 mg de TZP (Gallwitz, 2022). A Tabela 4 resume os principais resultados dos estudos randomizados de fase III publicados, e que serão discutidos nas secções seguintes, envolvendo os efeitos da TZP.

Tabela 4. Resumo dos principais resultados dos estudos randomizados de fase III concluídos e publicados envolvendo os efeitos tirzepatida

Ensaio, número NCT^a e autor(es)	Número de participantes; duração do ensaio	Condições basais dos participantes	TZP versus Comparador	Outcome primário	Outcomes secundários
SURPASS-1 NCT03954834 (Rosenstock <i>et al.</i>, 2021)	478; 40 semanas	Idade média: 54,1 anos Duração da DMT2: 4,7 anos HbA1c média: 7,94% (63 mmol/mol) IMC médio: 31,9 kg/m ²	TZP 5 mg (n= 121) TZP 10 mg (n= 121) TZP 15 mg (n= 121) Placebo (n= 115)	Alteração média de HbA1c em 40 semanas: 5 mg = -1,87%; 10 mg = -1,89%; 15 mg = -2,07%; Placebo = +0,04%	Alterações no peso corporal: -6,3 kg (5 mg), -7,0 kg (10 mg), -7,8 kg (15 mg), -1,0 kg (placebo); Alterações de FSG ^b : -39,6 mg/dL (5 mg), 39,8 mg/dL (10 mg), -38,6 mg/dL (15 mg), +3,7 mg/dL (placebo); Mudança do perfil lipídico em jejum com a administração de 15 mg de TZP: colesterol -8,4%, triglicerídeos -21%, LDL 12,4%, VLDL -19,8%, HDL +7,5%.
SURPASS-2 NCT03987919 (Frías <i>et al.</i>, 2021)	1879; 40 semanas	Idade média: 56,5 anos Duração da DMT2: 8,6 anos HbA1c média: 8,28% Peso médio: 93,7 kg	TZP 5 mg (n= 470) TZP 10 mg (n= 469) TZP 15 mg (n= 470) Semaglutido 1 mg (n= 469)	Alteração média de HbA1C em 40 semanas: 5 mg = -2,01%, 10 mg = -2,24%, 15 mg = -2,30%, Semaglutido 1 mg = -1,86%	Alterações no peso corporal: -7,6 kg (5 mg), -9,3 kg (10 mg), -11,2 kg (15 mg), -5,7 kg (semaglutido 1 mg); Hipoglicemia inferior a 54 mg/dL: 0,6% (5 mg), 0,2% (10 mg), 1,7% (15 mg), 0,4% (semaglutido 1 mg); Mudança do perfil lipídico em jejum com a administração de 15 mg de TZP: triglicerídeos = -24,8%, VLDL = -23,7%, HDL = +7,1%.
SURPASS-3 NCT03882970 (Ludvick <i>et al.</i>, 2021)	1437; 52 semanas	Idade média: 57,4 anos Duração da DMT2: 8,4 anos HbA1c média: 8,17%	TZP 5 mg (n= 358) TZP 10 mg (n= 360) TZP 15 mg (n= 359) Insulina degludec	Alteração média de HbA1c em 52 semanas: 5 mg = -1,85%;	Alterações no peso corporal: -7,0 kg (5 mg), -9,6 kg (10 mg), -11,3 kg (15 mg), +1,9 kg (insulina degludec); Hipoglicemia inferior a 54 mg/dl: 1,4% (5

Tirzepatida: um novo tratamento para a obesidade

		Peso médio: 94,3 kg IMC médio: 33,5 kg/m ² 458 participantes estavam a ser tratados com metformina e SGLT2i	(n= 360)	10 mg = -2,01%; 15 mg = -2,14%; Insulina degludec = - 1,25%	mg), 1,1% (10 mg), 2,2% (15 mg), 7,3 (insulina degludec).
SURPASS-4 NCT03730662 (Del Prato et al., 2021)	1995; 104 semanas	Idade média: 63,6 anos Duração média da diabetes: 11,8 anos HbA1c média: 8,52% Peso corporal médio: 90,3 kg IMC médio: 32,6 kg/m ² 1738 participantes com história de doença cardiovascular	TZP 5 mg (n= 329) TZP 10 mg (n= 328) TZP 15 mg (n= 338) Insulina glargina (n= 1000)	Alteração média de HbA1C em 104 semanas: 5 mg = -2,11%; 10 mg = -2,30%; 15 mg = -2,41%; Insulina glargina = - 1,39%	Alterações no peso corporal: -6,4 kg (5 mg), -8,9 kg (10 mg), -10,6 kg (15 mg), +1,7 kg (insulina glargina); Hipoglicemia inferior a 54 mg/dL: 8,8% (5 mg), 6,1% (10 mg), 8,0% (15 mg), 19,1% (insulina glargina); Mudança no perfil lipídico em jejum com a administração de 15 mg de TZP: colesterol = -5,6%, triglicérides = - 22,5%, VLDL = -21,8%, HDL = +10,8%.
SURPASS-5 NCT04039503 (Dahl et al., 2022)	475; 40 semanas	Idade média: 61 anos Duração da DMT2: 13,3 anos HbA1c média: 8,31% (67 mmol/mol) Peso médio: 94,3 kg IMC médio: 33,4 kg/m ² 394 participantes usavam metformina basal Doses de insulina glargina 30,0 IU/d	TZP 5 mg (n= 116) TZP 10 mg (n= 119) TZP 15 mg (n= 120) Placebo (n= 120)	Alteração média de HbA1C em 40 semanas: 5 mg = -2,11%; 10 mg = -2,40%; 15 mg = -2,34%; Placebo = -0,86%	Alterações de peso corporal: -5,4 kg (5 mg), -7,5 kg (10 mg), -8,8 kg (15 mg), +1,6 kg (placebo); Hipoglicemia inferior a 54 mg/dL: 15,5% (5 mg), 19,3% (10 mg), 14,2% (15 mg), 12,5% (placebo).
SURPASS J- mono	636; 52 semanas	Idade média: 56,6 anos IMC médio: 28,1 kg/m ²	TZP 5 mg (n = 159) TZP 10 mg (n = 158)	Alteração média de HbA1c em 52	Alterações de peso corporal: -5,8 kg (5 mg), -8,5 kg (10 mg), -10,7 kg (15 mg), -

Tirzepatida: um novo tratamento para a obesidade

NCT03861052 (Inagaki et al., 2022)		HbA1c média: 8,18% (66 mmol/mol) Duração da DMT2: 5,9 anos 75,6% dos participantes eram homens	TZP 15 mg (n = 160) Dulaglutido 0,75 mg (n = 159)	semanas: 5 mg = -2,37%; 10 mg = -2,55%; 15 mg = -2,82%; Dulaglutido 0,75 mg = -1,29%	0,5 kg (dulaglutido 0,75 mg); Alterações de FSG: -57,9 mg/dL (5 mg), -64,6 mg/dL (10 mg), -67,6 mg/dL (15 mg), -31,9 mg/dL (dulaglutido 0,75 mg).
SURPASS J-combo NCT03861039 (Kadowaki et al., 2022)	443; 52 semanas	Idade média: 57 anos IMC médio: 27,9 kg/m ² HbA1c média: 8,6% Duração da DMT2: 8,6 anos Peso corporal médio: 77,5 kg	TZP 5 mg (n = 148) TZP 10 mg (n = 147) TZP 15 mg (n = 148)		Alteração média de HbA1c em 52 semanas: 5 mg = -2,57%; 10 mg = -2,98%; 15 mg = -3,02%; Alterações de FSG: Alterações no peso corporal: -3,8 kg (5 mg), -7,5 kg (10 mg), -10,2 kg (15 mg). Alteração na circunferência abdominal: -14,0 cm (5 mg), -17,7 cm (10 mg), -18,5 cm (15 mg);
SURMOUNT-1 NCT04184622 (Jastreboff et al., 2022)	2539; 72 semanas	Idade média: 44,9 anos Peso corporal médio: 104,8 kg IMC médio: 38,0 kg/m ² Circunferência abdominal média: 114,1 cm Duração da obesidade: 14,4 anos	TZP 5 mg (n= 630) TZP 10 mg (n= 636) TZP 15 mg (n= 630) Placebo (n= 643)	Redução do peso corporal: 5 mg = 15%; 10 mg = 19,5%; 15 mg = 20,9%; Placebo = 3,1%	

^a NCT = ensaio clínico nacional

^b FSG = glucose sérica em jejum

3.1 Efeito da Tirzepatida no peso corporal

O facto de a obesidade depender de vários fatores é o que torna o seu tratamento tão desafiante. As diretrizes para o tratamento da obesidade apontam que a abordagem apropriada para o controlo do peso deve ser multidisciplinar, isto significa incluir alterações no estilo de vida, terapia comportamental, farmacoterapia e/ou cirurgia bariátrica (Chakhtoura *et al.*, 2023).

A diminuição do peso corporal foi avaliada nos ensaios clínicos como um *outcome* secundário, sendo que apenas no estudo SURMOUNT-1 é que foi avaliada como *outcome* primário (Naseralallah *et al.*, 2023).

Os ensaios clínicos SURPASS (1-5) foram os primeiros estudos clínicos randomizados controlados (RCT – do inglês; *Randomized Controlled Trial*) a serem realizados e apesar da perda de peso não ser o principal resultado (*outcome*) em estudo, estes mostraram efeitos bastante significativos em doentes com DMT2.

Rosenstock e colaboradores realizaram um ensaio clínico, *Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes* (SURPASS-1; NCT03954834), com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da TZP, administrada uma vez por semana, em monoterapia, em participantes com DMT2, em comparação com o placebo (Rosenstock *et al.*, 2021).

Para este estudo foram recrutados 705 indivíduos, no entanto, apenas 478 indivíduos, com idade média de 54,1 anos e com DMT2 há 4,7 anos, participaram no ensaio. As condições basais destes participantes incluíam ter HbA1c média de 7,94% e um IMC médio de 31,9 kg/m². É, ainda, de realçar, que 54% dos participantes não fazia qualquer tipo de medicação prévia anti-hiperglicémica oral. O ensaio teve a duração de 40 semanas e os participantes foram divididos em quatro grupos: tratados com TZP uma vez por semana com doses de 5 mg (n=121), 10 mg (n=121) ou 15 mg (n=121), ou com placebo (n=115) (Rosenstock *et al.*, 2021).

Em relação à perda de peso médio, no final do estudo verificou-se uma redução de 7,0, 7,8 e de 9,5 kg, com 5, 10 e 15 mg de TZP, respetivamente, em comparação com uma diminuição de 0,7 kg com placebo (Figura 6B). Estes valores correspondem a uma

percentagem de perda de peso de 7,9, 9,4 e 11,0%, com 5, 10 e 15 mg de TZP em comparação com 0,9% com placebo (Figura 6A) (Rosenstock *et al.*, 2021).

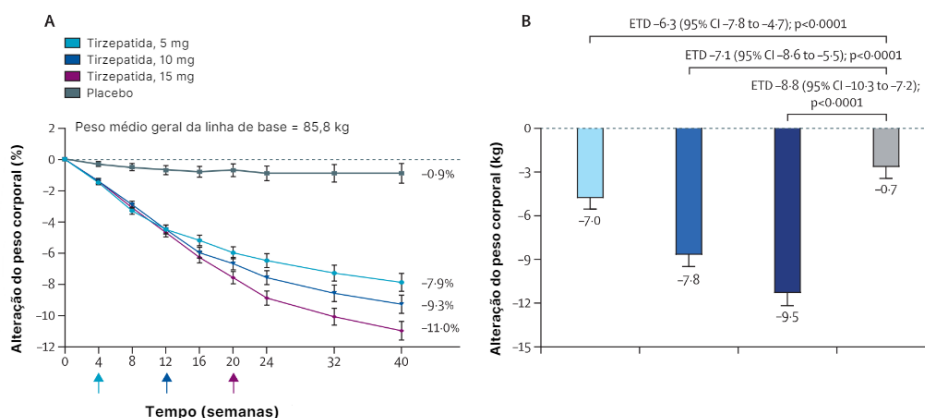


Figura 6. (A) Alteração percentual da linha de base no peso corporal ao longo do tempo da análise de um modelo misto para análise de medidas repetidas (MRMM). As setas indicam quando foi atingida a dose de TZP (5, 10 e 15 mg); (B) Mudança da linha de base no peso corporal em 40 semanas da análise MRMM; Barra azul claro = TZP 5 mg; Barra azul médio = TZP 10 mg; Barra azul escuro = TZP 15 mg; Barra cinzenta = placebo; ETD = diferença estimada do tratamento, do inglês; *estimated treatment difference* (adaptado de Rosenstock *et al.*, 2021)

O peso médio dos participantes na semana 40 foi de 79,2 kg com a dose de tratamento de 5 mg, 78,4 kg com a dose de 10 mg e 76,7 kg com a dose de 15 mg de TZP, sendo que no grupo placebo o peso médio dos participantes foi de 85,5 kg (Figura 7) (Rosenstock *et al.*, 2021). Assim, o efeito da TZP no peso corporal foi progressivo e dependente da dose (Figura 7).

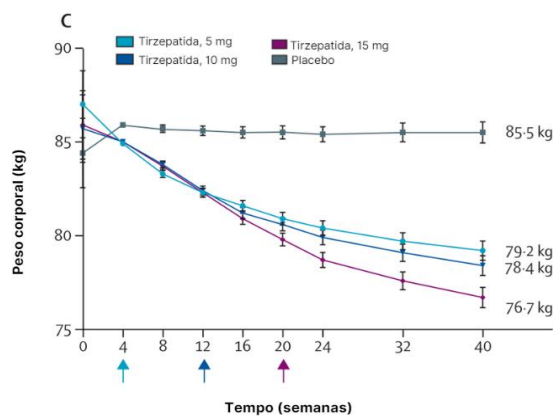


Figura 7. Valores de peso corporal ao longo do tempo da análise MRMM. As setas indicam quando foi atingida a dose de TZP (5, 10 e 15 mg) (adaptado de Rosenstock *et al.*, 2021)

Uma proporção maior de participantes teve reduções de peso corporal $\geq 5\%$ (67%, 78% e 77% com 5 mg, 10 mg e 15 mg de TZP, respetivamente), entre 31% e 47% dos participantes houve uma perda de peso $\geq 10\%$ e para a meta de perda de peso mais elevada, isto é $\geq 15\%$ verificou-se que 13 a 27% dos participantes conseguiram atingir este objetivo. No grupo placebo 14%, 1% e 0% dos participantes atingiram as metas de perda de peso de 5% ou mais, de 10% ou mais e de 15% ou mais, respetivamente ($p \leq 0,011$, para todos os grupos de TZP) (Figura 8) (Rosenstock *et al.*, 2021).

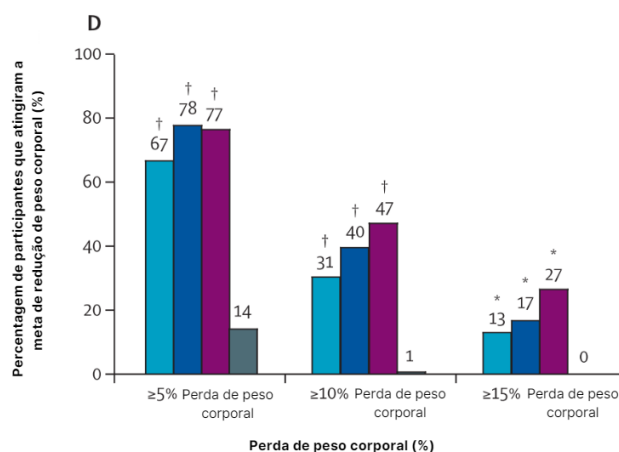


Figura 8. Percentagem de participantes que atingiram as metas de perda de peso ($\geq 5\%$, $\geq 10\%$ e $\geq 15\%$); Barra azul clara = TZP 5 mg; Barra azul escura = TZP 10 mg; Barra roxa = TZP 15 mg; Barra cinzenta escura = Placebo (adaptado de Rosenstock *et al.*, 2021)

Com o objetivo de comparar a eficácia e a segurança da TZP em diferentes doses (5, 10 e 15 mg) com a dose de 1 mg de semaglutido, em pacientes com DM2 inadequadamente controlada com metformina em monoterapia, os investigadores Frías *et al.*, conduziram o estudo *A Study of Tirzepatide (LY3298176) Versus Semaglutide Once Weekly as Add-on Therapy to Metformin in Participants With Type 2 Diabetes* (SURPASS-2; NCT03987919) (Frías *et al.*, 2021).

O estudo decorreu entre 30 de julho de 2019 e 15 de fevereiro de 2021 e teve a duração de 40 semanas. Os 1878 participantes foram distribuídos de forma equitativa e aleatória para receber uma injeção subcutânea semanal de TZP de 5 mg, 10 mg e 15 mg, ou 1 mg de semaglutido. No fim do ensaio houve um período de acompanhamento de 4 semanas (Frías *et al.*, 2021).

Os participantes selecionados para o estudo tinham uma idade média de 56,6 anos, duração média da DMT2 de 8,6 anos, o nível médio de HbA1c de 8,28% e um peso médio de 93,7 kg (Frías *et al.*, 2021).

Mais uma vez, se verificou que as reduções do peso corporal com a administração de TZP eram dependentes da dose. Houve uma redução de 7,6, 9,3 e de 11,2 kg quando administrados 5, 10 e 15 mg de TZP, respetivamente. Quando administrado semaglutido foi verificada uma redução do peso de 5,7 kg (Figura 9) (Frías *et al.*, 2021).

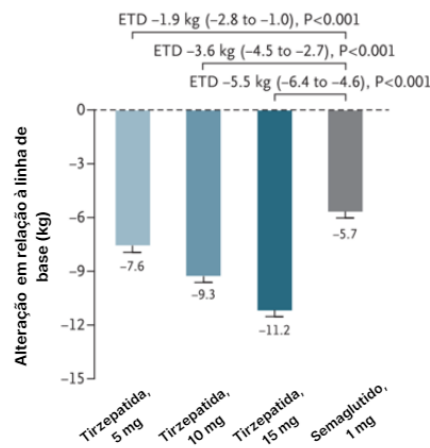


Figura 9. Alteração no peso corporal na última semana, conforme avaliado com análise de covariância com imputação múltipla para a perda de peso em 40 semanas; ETD = diferença estimada do tratamento (adaptado de Frías *et al.*, 2021)

A percentagem de perda de peso da semana 0 até à semana 40 foi de 8,5% com a dose de 5 mg de TZP, 11,0% com a dose de 10 mg e 13,1% com a dose de 15 mg, em comparação com 6,7% com o grupo de semaglutido (Figura 10) (Frías *et al.*, 2021).

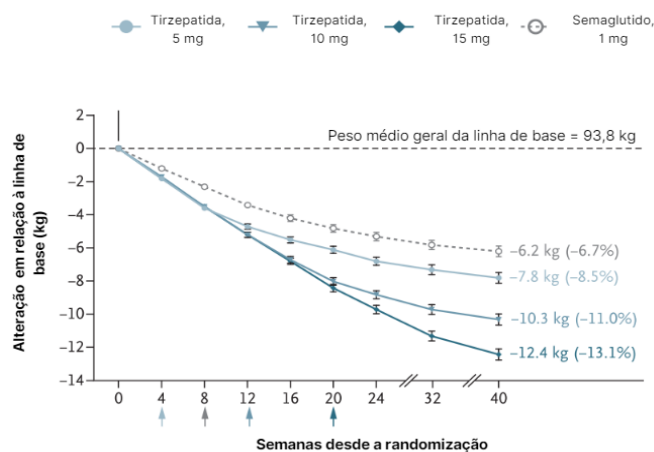


Figura 10. Alteração da linha de base do peso corporal ao longo do tempo, derivada de uma análise de MRMM (estimativa de eficácia). As alterações percentuais dos valores basais em 40 semanas são mostradas entre parênteses. As setas indicam os momentos em que as doses de TZP (5 mg, 10 mg ou 15 mg) e semaglutido (1 mg) foram alcançadas (adaptado de Frías *et al.*, 2021)

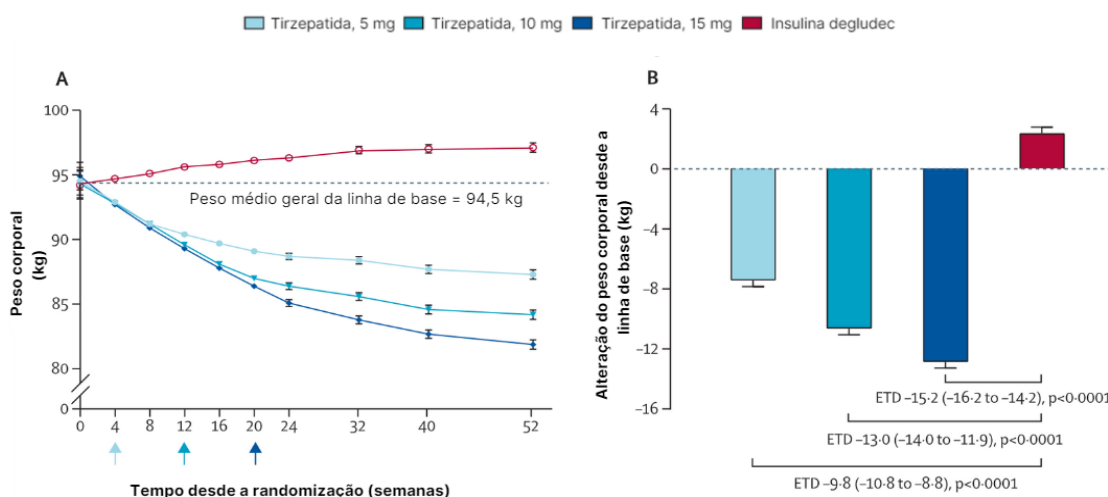
Os resultados dos ensaios SURPASS-1 e SURPASS-2 de fase III, mostraram como a TZP pode reduzir os níveis de HbA1c e o peso corporal, em monoterapia quando comparado com o placebo (SURPASS-1) ou comparado com o agonista do GLP-1, o semaglutido na dose de 1 mg, administrado uma vez por semana (SURPASS-2) (Ludvik *et al.*, 2021).

Desta forma, Ludvik *et al.*, desenvolveram um estudo com o objetivo de avaliar os efeitos da TZP nas doses de 5, 10 e de 15 mg, administrada por via subcutânea, uma vez por semana, no controlo glicémico, na perda de peso e segurança, em doentes com DMT2 com um controlo inadequado da glicemia com um esquema de tratamento de metformina com ou sem inibidores do co-transportador de sódio glucose 2 (SGLT2i) comparando com a administração diária de insulina degludec (Ludvik *et al.*, 2021).

Este estudo, *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; NCT03882970) teve a duração de 52 semanas, e contou com a participação de 1437 participantes, que foram selecionados aleatoriamente para receberem, uma vez por semana, as doses de TZP de 5 mg (n=358), 10 mg (n=360) ou 15 mg (n=359), ou insulina degludec (n=360) uma vez ao dia. Os participantes tinham uma idade média de 57,4 anos e uma duração média da DMT2 de 8,4 anos. As

condições basais destes participantes incluíam níveis médios de HbA1c de 8,17%, peso médio de 94,3 kg e um IMC médio de 33,5 kg/m², para além de 458 participantes estarem a ser tratados com metformina e SGLT2i (Ludvik *et al.*, 2021).

Desde o início do estudo até à semana 52, a administração de TZP nas diferentes doses reduziu o peso corporal médio em 7,5 a 12,9 kg, enquanto que com a administração de insulina degludec se registou um aumento do peso de 2,3 kg (Figura 11 B). Desta forma, o peso dos participantes na semana 52 foi de 87,3, 84,2 e 81,9 kg, com a administração de 5, 10 e 15 mg de TZP, respetivamente (Figura 11 A) (Ludvik *et al.*, 2021).



De um modo geral, em comparação com o grupo de insulina degludec, os participantes a quem foi administrada TZP, nas dosagens de 5, 10 e 15 mg conseguiram alcançar uma perda de peso corporal superior a pelo menos 5, 10 e 15%, respetivamente (Ludvik *et al.*, 2021).

O estudo *Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial (SURPASS-4; NCT03730662)*, realizado pelos investigadores Del Prato *et al.*, teve como principal objetivo demonstrar a alteração dos níveis de HbA1c, desde o início do tratamento até à semana 52, através da administração

subcutânea de TZP nas doses de 5 mg (n= 329), 10 mg (n= 328) e 15 mg (n= 338), em comparação com a administração diária de insulina glargina (n=1000) (3 ml [U100/ml]) (Del Prato *et al.*, 2021).

As características basais dos participantes eram semelhantes entre os diferentes grupos em estudo. Os participantes tinham uma idade média de 63,6 anos, a duração média da DMT2 era de 11,8 anos, o nível médio de HbA1c era de 8,52%, o peso corporal médio era de 90,3 kg, o IMC médio era de 32,6 kg/m², para além de 1738 participantes terem história de doença cardiovascular (Del Prato *et al.*, 2021).

A TZP demonstrou uma relação dose-dependente no parâmetro do peso corporal, uma vez que na semana 52 as alterações médias de peso corporal com a administração subcutânea de TZP foram de -7,1 ± 0,34 kg, -8,1 ± 0,37% com a dose de 5 mg; -9,5 ± 0,34 kg, -10,7 ± 0,37% com a dose de 10 mg; e -11,7 ± 0,33 kg, -13,0 ± 0,36% com a dose de 15 mg de TZP, enquanto que com a administração de insulina glargina houve um aumento do peso corporal de 1,9 ± 0,19 kg correspondendo a um aumento de 2,2 ± 0,21% do peso corporal (Del Prato *et al.*, 2021).

Todas as doses de TZP que foram administradas no ensaio demonstraram resultados superiores à insulina glargina, com diferenças de tratamento estimadas de -9,0 kg e um intervalo de confiança (IC) de 95% de -9,8 a -8,3 kg, com 5 mg de TZP, -11,4 kg (IC de 95%, -12,1 a -10,6 kg) com 10 mg e -13,5 kg (IC de 95%, -14,3 a -12,8 kg) com 15 mg de TZP (todos com p<0,0001) (Del Prato *et al.*, 2021).

Dahl *et al.*, através de um estudo, *A Study of Tirzepatide (LY3298176) Versus Placebo in Participants With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Insulin Glargine With or Without Metformin* (SURPASS-5; NCT04039503) avaliaram a eficácia e a segurança da TZP, nas doses de 5 mg (n=116), 10 mg (n=119) e de 15 mg (n=120), administradas semanalmente, em comparação com o placebo (n=120), com a administração concomitante de insulina glargina (dose de 30,0 UI/d), em 475 participantes com DMT2 inadequadamente controlada, com ou sem o uso de metformina. Destes, apenas 394 participantes estavam a ser tratados com metformina (Dahl *et al.*, 2022).

Os participantes tinham uma idade média de 61 anos, um IMC médio de 33,4 kg/m², duração média de DMT2 de 13,3 anos, um nível médio de HbA1c de 8,31% e uma dose de insulina glargina de 30,0 UI/d (Dahl *et al.*, 2022).

Na semana 40, a variação média do peso corporal desde o início foi de -5,4, -7,5 e -8,8 kg com a dose de 5, 10 e 15 mg de TZP, respetivamente, e de 1,6 kg com placebo (Figura 12) (Dahl *et al.*, 2022).

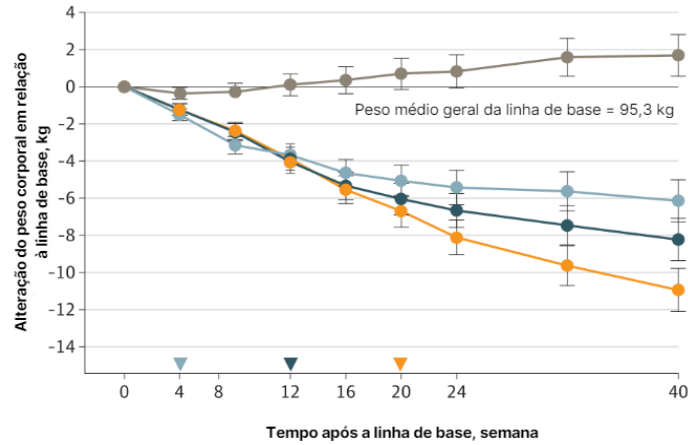


Figura 12. Alteração do peso corporal desde a linha de base por semana; os triângulos indicam quando foi atingida a dose de TZP (5, 10 e 15 mg); Linha azul clara = TZP 5 mg; Linha azul escura = TZP 10 mg; Linha cor de laranja = TZP 15 mg; Linha castanha = Placebo (adaptado de Dahl *et al.*, 2022)

A redução do peso corporal na semana 52 não diferiu entre os participantes que receberam metformina mais um SGLT2i e aqueles que receberam apenas metformina, como terapêutica complementar da DMT2 (Ludvik *et al.*, 2021).

O ensaio clínico *Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy compared with dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus (SURPASS J-mono): a double-blind, randomised, multicentre, phase 3 trial* (SURPASS J-mono; NCT03861052), desenvolvido por Inagaki *et al.*, entre 7 de maio de 2019 a 31 de março de 2021 teve a duração de 52 semanas (Inagaki *et al.*, 2022).

Este ensaio teve como principal objetivo avaliar a eficácia e segurança da TZP em 636 participantes exclusivamente japoneses com DMT2 nas diferentes doses 5 mg (n = 159), 10 mg (n = 158) e 15 mg (n = 160), via subcutânea uma vez por semana, e dulaglutido na dose de 0,75 mg (n = 159) em pacientes que interromperam o tratamento oral anti-hiperlipemiantes em monoterapia ou que não faziam nenhum tratamento (Inagaki *et al.*, 2022).

Os participantes tinham uma idade média de 56,6 anos, um IMC médio de 28,2 kg/m² e uma HbA1c média de 8,18% (Inagaki *et al.*, 2022).

A estimativa de eficácia na semana 52 foi de -5,2 kg (IC de 95% entre -6,4 a -4,1), -7,9 kg (IC de 95% entre -9,1 a -6,8) e -10,1 kg (IC de 95% entre -11,3 a -9,0), para as doses de 5, 10 e 15 mg de TZP. A redução do peso corporal foi evidente na semana 4, e o efeito da TZP no peso corporal foi dependente da dose, mantendo-se até à semana 52 (Inagaki *et al.*, 2022).

Com o objetivo de avaliar a segurança e tolerabilidade da TZP durante 52 semanas Kadowaki e colaboradores desenvolveram o estudo *Safety and efficacy of once-weekly tirzepatide as add-on to single oral antihyperglycaemic medication in patients with type 2 diabetes mellitus in Japan (SURPASS J-combo): a multi-centre, randomised, open-label, parallel-group phase 3 trial* (SURPASS J-combo; NCT03861039) (Kadowaki *et al.*, 2022).

Este estudo decorreu entre 30 de março de 2019 e 16 de fevereiro de 2021 e no total participaram 443 indivíduos que foram divididos em 3 grupos para receberem as diferentes doses de TZP: 5 mg (n = 148), 10 mg (n = 147) e 15 mg (n = 148). A idade média dos indivíduos era 57 anos, a duração média da DM2 era de 8,6 anos, tinham uma HbA1c média 8,6% e um IMC médio de 27,9 kg/m² (Kadowaki *et al.*, 2022).

Em todos os grupos onde se administrou TZP nas diferentes doses verificou-se uma redução da perda de peso dependente da dose. Na semana 52, as alterações médias do peso corporal foram -3,8 kg ± 0,51, -7,5 kg ± 0,51 e -10,2 kg ± 0,52, com a administração de TZP nas doses de 5, 10 e 15 mg, respetivamente. Assim, com a administração semanal de TZP nas dosagens de 5 a 15 mg verificou-se uma redução do peso corporal de 5,1% a 10,1% (Kadowaki *et al.*, 2022).

Entre 2019 e 2021 os investigadores Jastreboff *et al.*, realizaram um ensaio, *Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Participants Without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight With Weight- Related Comorbidities: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial* (SURMOUNT-1; NCT04184622), que teve a duração de 72 semanas. Este foi o primeiro ensaio clínico cujo principal objetivo era avaliar a eficácia e a segurança da tirzepatida nos adultos obesos ou com excesso de peso que não tinham DM2 (Jastreboff *et al.*, 2022).

O estudo incluiu 2539 participantes, com uma idade média de 44,9 anos, com um peso corporal médio de 104,8 kg, um IMC médio de 38,0 kg/m², a média da circunferência abdominal era de 114,1 cm e a média da duração da obesidade era de 14,4 anos. Outros critérios de elegibilidade no estudo eram os participantes terem outras comorbidades tais como, hipertensão arterial, dislipidemia, apneia obstrutiva do sono e doença cardiovascular (Jastreboff *et al.*, 2022).

Após um período de triagem de 2 semanas, os participantes foram distribuídos aleatoriamente por 4 grupos, para ser administrada TZP por via subcutânea, uma vez por semana durante 72 semanas, na dose de 5 mg (n=630), 10 mg (n=636) ou 15 mg (n=630) ou placebo (n=643). Todos os participantes recebiam instruções para melhorias no estilo de vida (Jastreboff *et al.*, 2022).

A variação média no peso na última semana foi de -15,0% (IC de 95% entre -15,9 a -14,2%), quando administrada uma dose de TZP de 5 mg, -19,5%, (IC de 95% entre -20,4 a -18,5%) para a dose de 10 mg e -20,9% (com IC de 95% entre -21,8 a -19,9%) quando administrada a dose máxima de 15 mg. Todos estes dados foram comparados com o grupo do placebo (P<0,001). No grupo placebo, verificou-se uma alteração média de -3,1% do peso, com um IC de 95% entre -4,3 a -1,9% (Figura 13) (Jastreboff *et al.*, 2022).

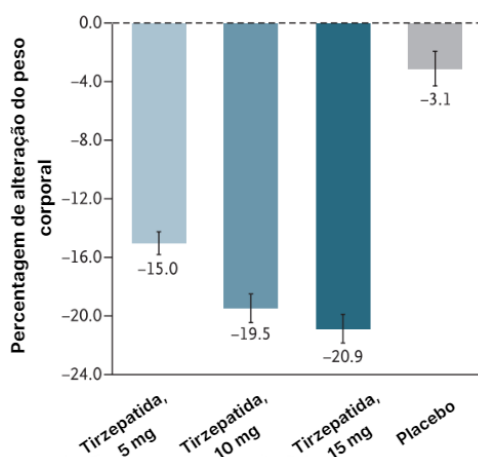


Figura 13. Percentagem de alteração global no peso corporal desde a linha de base (estimativa do regime de tratamento) em função da dose de TZP administrada (5, 10 e 15 mg) e do placebo, na semana 72 (adaptado de Jastreboff *et al.*, 2022)

Estes valores demonstram que ao longo das 72 semanas se verificou uma percentagem de perda de peso bastante significativa. Para a estimativa de eficácia, na semana 72 verificou-se uma redução da perda de peso de 16,0% (IC 95% entre -16,8 a -15,2%) para a administração de 5 mg de TZP, 21,4% (IC 95% entre -22,2 a -20,6%) com a administração de 10 mg de TZP e 22,5% (IC 95% entre -23,3 a -21,7%) na administração de 15 mg de TZP, enquanto que no grupo placebo a percentagem de perda de peso foi de 2,4% (com um IC 95% de -3,2 a -1,6%) (Figura 14) (Jastreboff *et al.*, 2022).

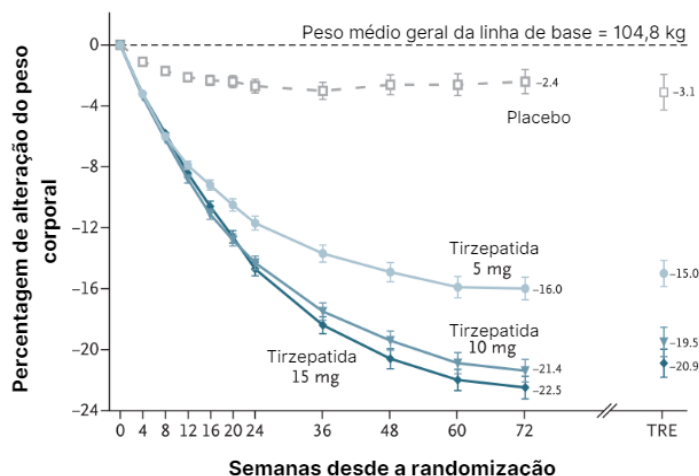


Figura 14. Variação percentual no peso corporal de acordo com as semanas, desde a randomização, calculada através de MMRM para a estimativa de eficácia; são também apresentadas as estimativas da semana 72 para a estimativa do regime de tratamento (adaptado de Jastreboff *et al.*, 2022)

Com a estimativa do regime de tratamento, a percentagem de participantes que tiveram uma redução de peso de 5% ou mais, foi 85% (IC 95%, 82 a 89%), 89% (IC 95%, 86 a 92%) e 91% (IC 95%, 88 a 94%) com 5 mg, 10 mg e 15 mg de TZP, respetivamente, quando comparado com 35% no grupo placebo (IC 95%, 30 a 39%) (Figura 15). Verificou-se, ainda que 50% (IC 95%, 46 a 54%) e 57% (IC 95%, 53 a 61%) dos participantes dos grupos de 10 mg e 15 mg tiveram uma redução no peso corporal igual ou superior a 20%, em comparação com 3% (IC 95%, 1 a 5%) no grupo placebo ($P < 0,001$ para todas as comparações com placebo) (Figura 15). Com o uso da estimativa de eficácia, as respetivas percentagens foram 89% (IC 95%, 87 a 92%), 96% (IC 95%, 95 a 98%), 96% (IC 95%, 95 a 98%) e 28% (IC 95%, 24 a 31%) (Jastreboff *et al.*, 2022).

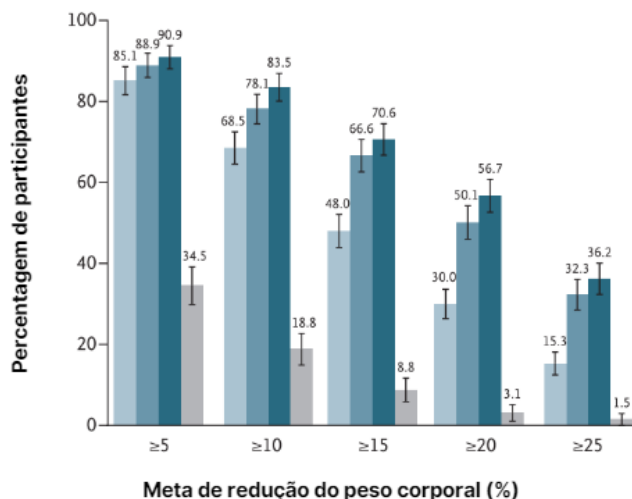


Figura 15. Percentagem de participantes que tiveram reduções de peso de pelo menos 5, 10, 15, 20 e 25% desde o início do estudo até à semana 72 (estimativa do regime de tratamento). As barras I indicam intervalos de confiança de 95% (adaptado de Jastreboff *et al.*, 2022)

3.2 Efeito da Tirzepatida na obesidade central

Conforme referido anteriormente, os indivíduos que vivem com excesso de peso ou obesidade têm um risco acrescido de desenvolver uma série de doenças devido ao elevado IMC (Report, 2022).

Em cada estudo SURPASS (1-5), SURPASS J-mono, SURPASS J-combo e no SURMOUNT-1, verificou-se que as reduções do peso corporal, alcançadas com TZP, foram acompanhadas por reduções significativas na circunferência abdominal quando confrontadas com o placebo/comparador (De Block *et al.*, 2023).

Segundo o estudo de Frías *et al.* a administração de TZP, na dose de 5, 10 e 15 mg, reduziu a circunferência abdominal em 6,9, 9,6 e em 9,9 cm, respetivamente, *versus* -5,6 cm com a administração de semaglutido na dose de 1 mg (Figura 16) (Frías *et al.*, 2021).

Tirzepatida: um novo tratamento para a obesidade

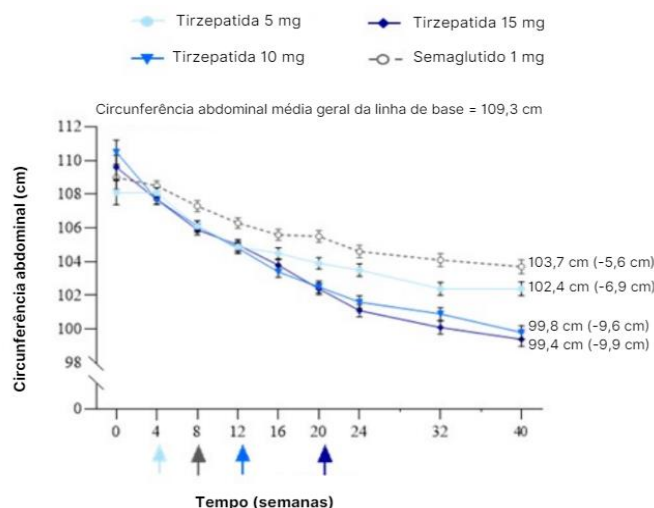


Figura 16. Circunferência abdominal média ao longo do tempo. A alteração desde a linha de base da circunferência abdominal, observada nas 40 semanas está entre parênteses para cada dose de TZP; as setas indicam quando foi atingida a dose de TZP (5, 10 e 15 mg) e de semaglutido 1 mg (seta cinzenta) (adaptado de Frías *et al.*, 2021)

Segundo o ensaio SURPASS-3, na semana 52, todas as doses de TZP reduziram o IMC (-2,7 a -4,6 kg/m²) (Figura 17. C) e a circunferência abdominal (-7,1 a -10,9 cm) desde a linha de base, enquanto a insulina degludec aumentou ambos os parâmetros (Figura 17. E) (Ludvik *et al.*, 2021).

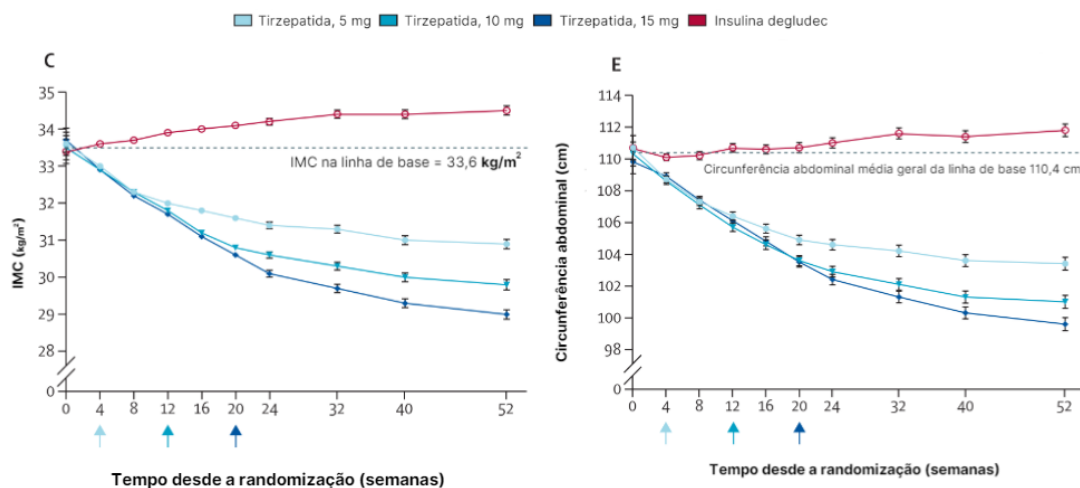


Figura 17. Administração de TZP 5, 10 e 15 mg uma vez por semana, em comparação com insulina degludec: (C) IMC médio ao longo do tempo; (E) circunferência abdominal média ao longo do tempo. Os dados são médias estimadas (as barras de erro são estimativas de erro) de uma análise MMRM; as setas indicam quando foi atingida a dose de TZP (5, 10 e 15 mg) (adaptado de Ludvik *et al.*, 2021)

Na semana 40, do ensaio SURPASS-5 foram observadas melhorias estatisticamente significativas na circunferência abdominal com a administração de todas as doses de TZP *versus* a administração de placebo, isto é a administração de TZP nas doses de 5, 10 e 15 mg, diminuiu a circunferência abdominal em 3,8, 7,4 e 8,9 cm, quando comparado com um aumento de 1 cm com a administração de placebo (Figura 18) (Dahl *et al.*, 2022).

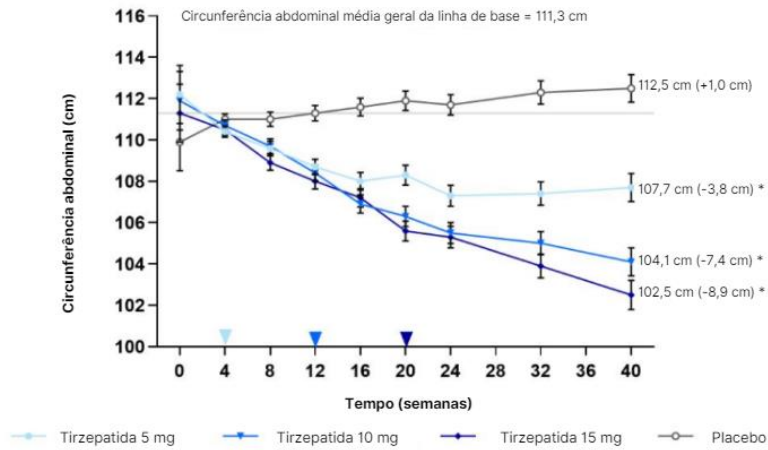


Figura 18. Variação da circunferência abdominal ao longo das 40 semanas para as diferentes doses de TZP *versus* a administração de placebo; * $P < 0,001$ para diferença de mudança *versus* placebo em 40 semanas; as setas indicam quando foi atingida a dose de TZP (5, 10 e 15 mg) (adaptado de Dahl *et al.*, 2022)

Os resultados relativos aos efeitos da TZP na obesidade central demonstraram uma diminuição significativa quando comparada com o placebo, sendo 14,0 cm (IC 95% - 14,9 a -13,1 cm; n = 630) com a dose de 5 mg, na dose intermédia de TZP, isto é 10 mg, os resultados foram de 17,7 cm (IC 95% -18,7 a -16,8 cm; n = 636), com 15 mg de TZP houve uma diminuição da circunferência abdominal de 18,5 cm (IC 95% -14,9 a -13,1 cm; n = 630) *versus* -4,0 cm (IC 95% -5,1 a -2,8 cm) com o placebo (Figura 19) (Jastreboff *et al.*, 2022).

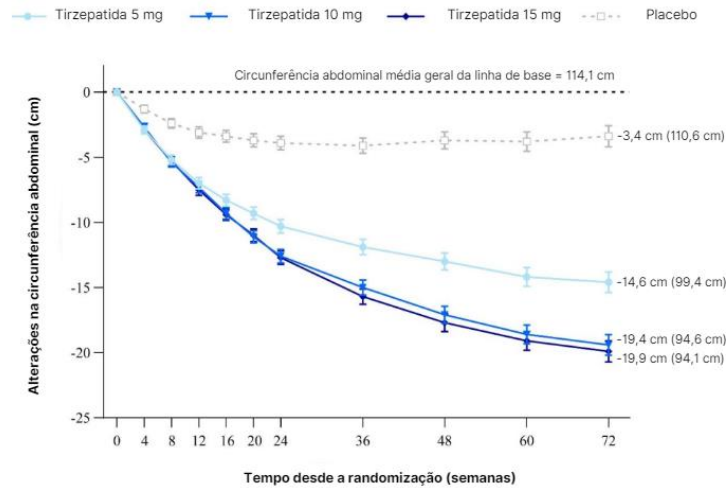


Figura 19. Mudança média na circunferência abdominal ao longo do tempo desde o início até às 72 semanas do estudo, derivada de um MMRM para a estimativa de eficácia. Apenas os participantes com valor basal não omissos e com pelo menos um valor pós-basal não omissos da variável de resposta foram incluídos na análise. As barras de erro indicam um intervalo de confiança de 95%. Os valores entre parênteses são a circunferência real da cintura na semana 72 (adaptado de Jastreboff *et al.*, 2022)

No ensaio SURPASS J-combo verificou-se uma redução na circunferência abdominal de $3,3 \pm 0,53$ cm, $7,2 \pm 0,53$ cm e $9,0 \pm 0,55$ cm, com a administração de 5, 10 e 15 mg de TZP, respetivamente, durante as 52 semanas (Kadowaki *et al.*, 2022).

3.3 Efeito da Tirzepatida nos parâmetros glicémicos

A DMT2 é uma patologia crónica que atingiu proporções alarmantes em todo o mundo. Há pouco mais de duas décadas, a Federação Internacional de Diabetes publicou o primeiro Atlas da Diabetes, que estimava que em todo o mundo existiam cerca de 151 milhões de adultos com DMT2. Em 2019 essa estimativa aumentou para 463 milhões, indicando que os números iam triplicar a nível global nesse mesmo período (Tinajero *et al.*, 2021). A previsão até 2030 é que a DMT2 afete mais de 500 milhões de indivíduos (Pirro *et al.*, 2022).

Um dos motivos pela qual a DMT2 é considerada uma patologia de elevada complexidade, é pelo facto de esta se desenvolver em resposta a uma desregulação metabólica em vários sistemas de órgãos (Tinajero *et al.*, 2021; Pirro *et al.*, 2022).

Vários fatores de risco estão na origem da DMT2. Alguns são não modificáveis, como idade e a genética, e outros que podem ser alterados através de mudanças no estilo de vida (Tinajero *et al.*, 2021). Com isto, a DMT2 é um importante fator de risco independente para a doença cardiovascular aterosclerótica e está frequentemente associado à obesidade e a altas taxas de morbidade e mortalidade (Forzano *et al.*, 2022).

Uma vez que, é uma condição metabólica crónica caracterizada por quadros de hiperglicemia, esta requer a adição gradual de medicamentos à medida que a doença progride (Ludvik *et al.*, 2021). Desta forma, , caso não exista contra-indicação, segundo a Direção-Geral da Saúde (DGS) o fármaco de primeira linha para o tratamento farmacológico oral da hiperglicemia é a metformina. Este tratamento é feito juntamente com adoção de medidas de correção do estilo de vida. A adição de um segundo fármaco só deve ser efetuada após otimização das medidas não farmacológicas e da terapêutica com metformina até à dose de pelo menos 2000 mg/dia, ou dose máxima tolerada. A dose máxima aprovada de metformina é de 3000 mg/dia (DGS, 2015).

Se o controlo da glicemia for inadequado com a monoterapia, só ao fim de 3 meses após otimização de medidas não farmacológicas e a confirmação da adesão à terapêutica, é que pode ser considerada a adição de um segundo fármaco, tendo em consideração vários parâmetros, tais como: se HbA1c >9%, deve-se adicionar insulina; se HbA1c <9%, adicionar preferencialmente como segundo fármaco uma sulfonilureia; entre outros (DGS, 2015).

Apesar dos avanços no tratamento, muitas pessoas com DMT2 não atingem os objetivos do tratamento, sendo necessário o desenvolvimento de novas terapias (Rosenstock *et al.*, 2021).

Nos últimos 10 anos, os GLP-1RAs, têm sido usados para o tratamento da DMT2 (Kaneko, 2022). O efeito incretina nos indivíduos com DMT2, em comparação com os não diabéticos, encontra-se significativamente reduzido. Dois mecanismos possíveis têm vindo a ser propostos para a atenuação do efeito incretina nestes pacientes: a redução da produção da hormona incretina em resposta à alimentação (hiposecreção) e a redução do efeito insulínico nas células beta pancreáticas (Nowak *et al.*, 2022).

Mais recentemente, o foco da investigação tem sido colocado no desenvolvimento de agonistas duplos que combinam o agonismo dos GLP-1R e dos GIPR, de forma a aumentar a eficácia das terapias baseadas nas incretinas (Pirro *et al.*, 2022).

Sendo, até ao momento, a DMT2 a principal indicação terapêutica da TZP é necessário conhecer quais as influências desta molécula no perfil glicémico.

No ensaio SURPASS-1, descrito anteriormente, na semana 40, os níveis de HbA1c registados foram de: 6,08% (dose de 5 mg de TZP), 6,06% (dose de 10 mg de TZP), 5,88% (dose de 15 mg de TZP) e 7,99% (placebo) (Figura 20) (Rosenstock *et al.*, 2021).

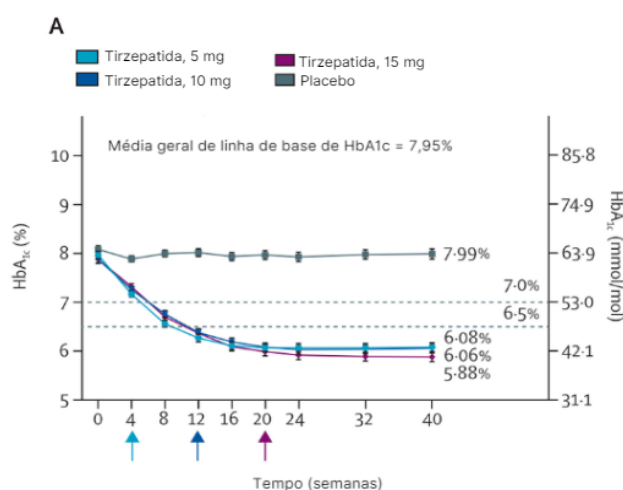


Figura 20. Valores de HbA1c ao longo do tempo da análise MRMM; as setas indicam quando foi atingida a dose de TZP (5, 10 e 15 mg) (adaptado de Rosenstock *et al.*, 2021)

Na mesma semana, a alteração nos níveis de HbA1c foi de: -1,91% (IC 95%, -2,18 a -1,63%) no grupo 5 mg de TZP, -1,93% (IC 95%, -2,21 a -1,65%) no grupo de 10 mg e -2,11% (IC 95%, -2,39 a -1,83%) no grupo de 15 mg. No grupo placebo houve um aumento de 0,04% (Figura 21). Assim, em 40 semanas houve uma diferença estimada do tratamento de -1,87, -1,89 e -2,07 nos níveis de HbA1c com as doses de 5 mg, 10 mg e 15 mg de TZP, respetivamente (Figura 21) (Rosenstock *et al.*, 2021).

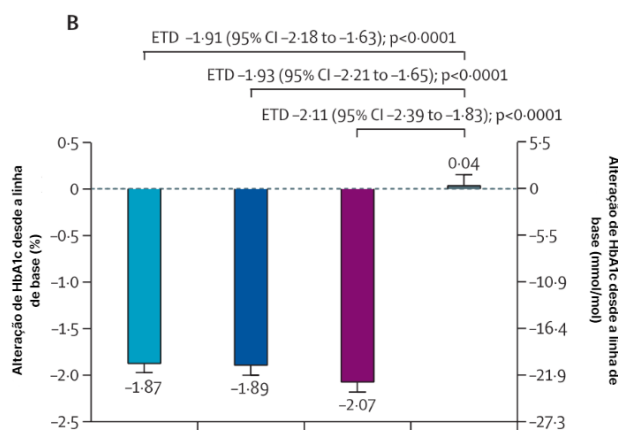


Figura 21. Alteração de HbA1c desde a linha de base em 40 semanas de análise MRMM; Barra azul clara = TZP 5 mg; Barra azul escura = TZP 10 mg; Barra roxa = TZP 15 mg; Barra cinzenta escura = Placebo; ETD = diferença estimada do tratamento (adaptado de Rosenstock *et al.*, 2021)

Em 40 semanas, uma proporção bastante significativa dos participantes que receberam TZP atingiu concentrações alvo de HbA1c inferiores a 7,0%, inferiores a 6,5% ou inferiores a 5,7% *versus* o placebo (p<0,0001, em todos os grupos de TZP) (Rosenstock *et al.*, 2021).

Durante as 40 semanas, as reduções no nível médio de HbA1c com a administração de TZP na dose de 5, 10 e 15 mg foram de -2,01, -2,24 e -2,30%, respetivamente, quando comparado com -1,86% com semaglutido na dose de 1 mg (Figura 22) (Frías *et al.*, 2021).

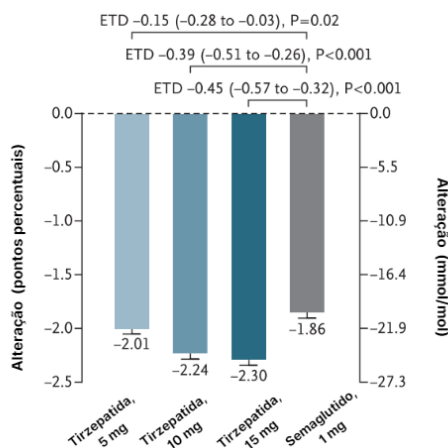


Figura 22. Alteração no nível de HbA1c da linha de base em 40 semanas, conforme avaliado com o uso da análise de covariância com imputação múltipla de acordo com o tratamento para o

nível de HbA1c ausente em 40 semanas (estimativa do regime de tratamento); As barras indicam o erro padrão. As diferenças estimadas do tratamento (ETDs) são médias de mínimos quadrados (IC de 95%) nas 40 semanas na população com intenção de tratamento modificado (adaptado de Frías *et al*, 2021)

Ao longo das 40 semanas, os níveis de HbA1c diminuíram em 0,15% (IC de 95%, -0,28 a -0,03%; $P = 0,02$) com a administração de 5 mg de TZP, enquanto que com 10 mg houve uma redução de 0,39% (IC de 95%, -0,51 a -0,26%; $P < 0,001$), e com a administração máxima de TZP, isto é 15 mg, houve uma diminuição em 0,45% (IC de 95%, -0,57 a -0,32%; $P < 0,001$) (Figura 23) (Frías *et al.*, 2021).

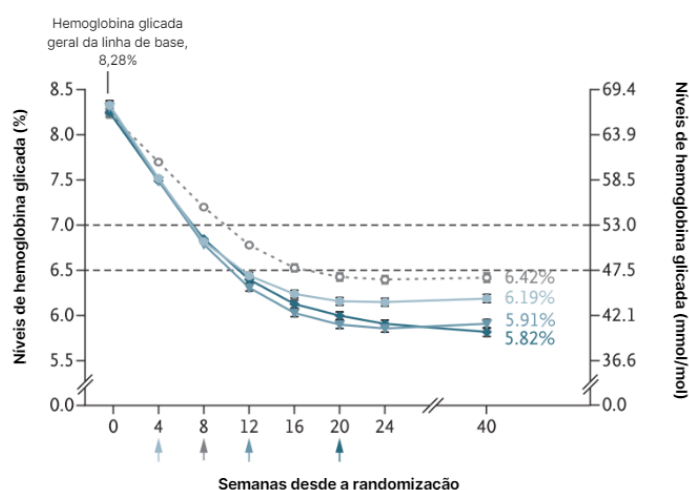


Figura 23. Níveis de HbA1c (em % e em mmol/mol) ao longo do tempo (desde a semana 0 até à semana 40), derivados de uma análise de medidas repetidas de modelo misto (estimativa de eficácia) tendo em consideração a HbA1c base de 8,28%; As setas indicam os momentos em que as doses de manutenção de TZP (5 mg, 10 mg ou 15 mg) e semaglutido (1 mg) foram alcançadas (adaptado de Frías *et al*, 2021)

No ensaio SURPASS-3, na semana 52, os níveis de HbA1c foram de 6,26, 5,99 e 5,81%, com a administração de 5, 10 e 15 mg de TZP, respetivamente, em comparação com 6,85% com insulina degludec (Figura 24. A). Desta forma, a alteração nos níveis de glicemia foi de -0,59% (IC 95%, -0,73 a -0,45%), -0,86% (IC 95%, -1,00 a -0,72%) e -1,04% IC (95%, -1,17 a -0,90%), com as doses de 5, 10 e 15 mg de TZP (Gráfico 24. B) (Ludvik *et al.*, 2021).

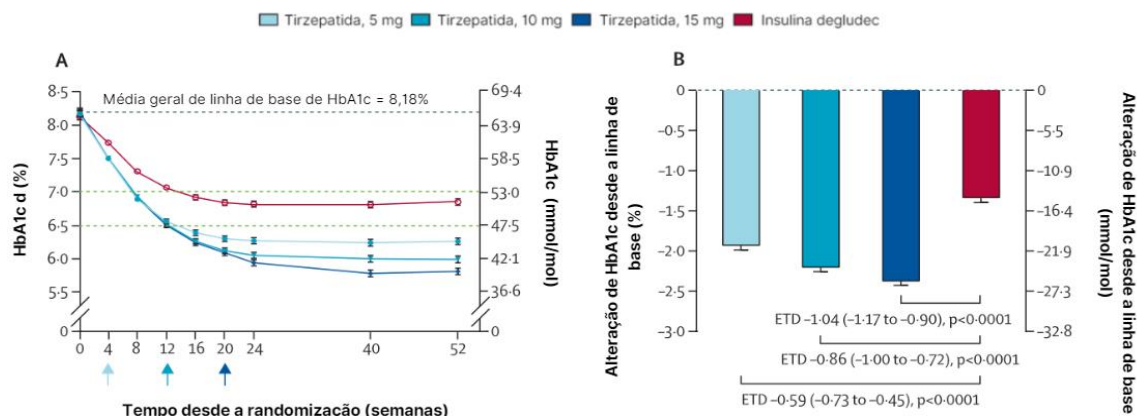


Figura 24. (A) Comparação dos níveis de HbA1c nos diferentes grupos de TZP (5 mg, 10 mg e 15 mg) com o grupo da insulina degludec ao longo do tempo; (B) Alteração da linha de base dos níveis de HbA1c na semana 52; ETD = diferença estimada do tratamento (adaptado de Ludvik *et al.*, 2021)

Nos grupos de tratamento com TZP, houve uma maior percentagem de participantes a alcançar a meta de HbA1c inferior a 7,0% (entre 82 e 93%), que no grupo da administração de insulina degludec (61%) ($p < 0,0001$ para todas as doses de TZP *versus* insulina degludec). Esta tendência também foi observada nas metas de níveis de HbA1c igual ou inferior a 6,5% (entre 71 e 85% para os grupos com TZP e 44% para o grupo de insulina degludec) e para valores inferiores a 5,7% (entre 26 a 48% nos grupos com TZP e 5% com o grupo de insulina degludec) na semana 52 ($p < 0,0001$ para todas as doses de TZP *versus* insulina degludec) (Figura 25) (Ludvik *et al.*, 2021).

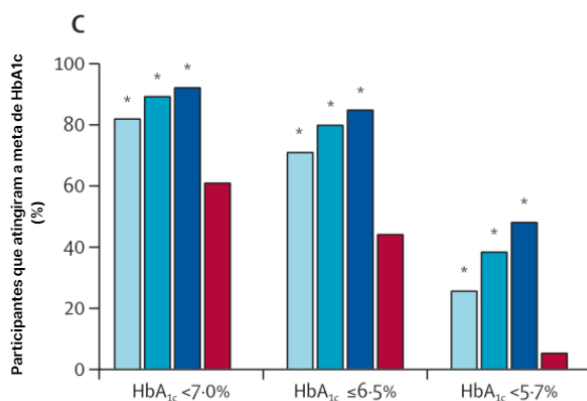


Figura 25. Participantes que atingiram as metas de HbA1c ; Barra azul clara = TZP 5 mg; Barra azul médio = TZP 10 mg; Barra azul escura = TZP 15 mg; Barra vermelha = Placebo (<7,0%, ≤6,5% ou <5,7%) na semana 52 (adaptado de (Ludvik *et al.*, 2021)

Na semana 52, os resultados relativos aos parâmetros glicêmicos, no ensaio SURPASS-4 realizado por Del Prato *et al.*, demonstraram alterações nos níveis de HbA1c com a administração semanal de TZP. Com a administração de 5 mg de TZP as alterações foram de $-2,24 \pm 0,05\%$, com 10 mg foram de $-2,43 \pm 0,05\%$ e $-2,58 \pm 0,05\%$ com 15 mg *versus* $-1,44 \pm 0,03\%$ com insulina glargina. A estimativa de tratamento em comparação com a insulina glargina foi de $-0,99\%$ (multiplicidade ajustada a IC 97,5% -1,13 a $-0,86\%$) para 10 mg de TZP e $-1,14\%$ (IC 97,5% -1,28 a $-1,00\%$) para 15 mg de tirzepatida (Del Prato *et al.*, 2021).

O objetivo primário do estudo (não inferioridade da tirzepatida 10 mg ou 15 mg, ou ambos, *versus* glargina para o resultado primário de eficácia) foi alcançado, porque os limites superiores dos ICs foram menores que 0,3. A alteração dos níveis de HbA1c desde a linha de base até à semana 52 também foi conseguida nas doses de 10 mg e 15 mg de TZP *versus* insulina glargina ($p < 0,0001$ para ambas as doses) (Del Prato *et al.*, 2021).

A estimativa de eficácia da TZP na dose de 5 mg também foi superior à insulina glargina, com uma diferença de tratamento estimada de $-0,80\%$ (multiplicidade ajustada IC 95% entre $-0,92$ a $-0,68\%$; $p < 0,0001$) (Del Prato *et al.*, 2021).

O principal objetivo do ensaio SURPASS-5 foi avaliar a alteração média desde a linha de base dos níveis de HbA1c na semana 40 nos grupos onde era administrada a dose de 10 e 15 mg de TZP e comparar essas alterações com o grupo placebo (Dahl *et al.*, 2022).

Na semana 40, a alteração média dos níveis de HbA1c desde o início do estudo foi de $-2,40\%$ com a administração de 10 mg de TZP e $-2,34\%$ com 15 mg de TZP, em comparação com $-0,86\%$ com placebo (Figura 26) (Dahl *et al.*, 2022).

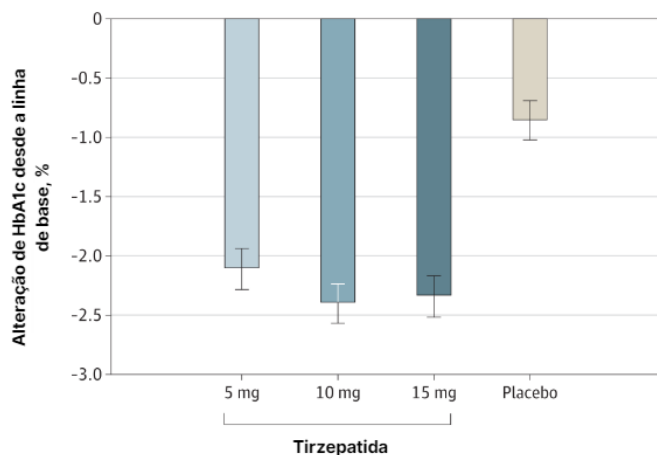


Figura 26. Alteração nos níveis de HbA1c (%) desde a linha de base na semana 40 (adaptado de Dahl *et al.*, 2022)

Uma percentagem maior de participantes conseguiu atingir a meta de níveis de HbA1c inferiores a 7,0% com a administração de 5, 10 e 15 mg de TZP *versus* o placebo (isto é, entre 85% e 90% *versus* 34%; $P < 0,001$ para todos os grupos). Da mesma forma, na última semana, mais pacientes atingiram a meta de níveis de HbA1c de menos de 5,7%, com a administração das três doses em estudo de TZP, quando comparado com o placebo (isto é, entre 42 e 50% *versus* 3%; $P < 0,001$ para todos os grupos) (Figura 27) (Dahl *et al.*, 2022).

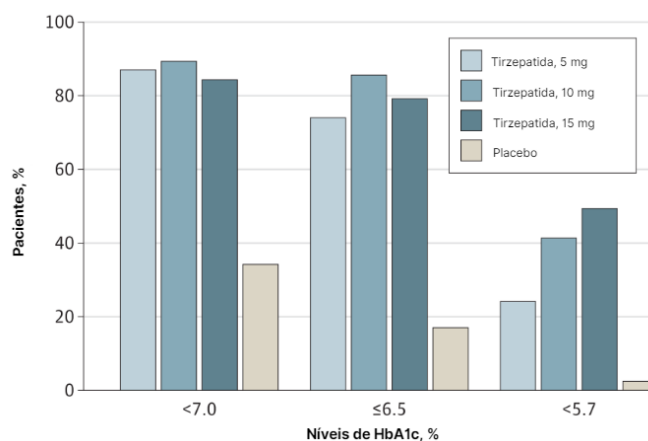


Figura 27. Pacientes que atingiram níveis pré-especificados de HbA1c na semana 40 (adaptado de Dahl *et al.*, 2022)

Com este estudo foi possível verificar que nos pacientes com DMT2 e com os níveis de glicemia inadequadamente controlados, apesar do tratamento com insulina glargina, a administração semanal de TZP por via subcutânea, em comparação com o grupo

placebo, revelou melhorias estatisticamente significativas no controlo da glicemia após as 40 semanas de tratamento (Dahl *et al.*, 2022).

Segundo resultados preliminares do estudo SURPASS J-mono, realizado em 636 participantes japoneses com DMT2, a estimativa de eficácia desde a linha de base até à semana 52, provocou uma redução de 2,37, 2,55 e de 2,82% com a administração de TZP nas doses de 5, 10 e 15 mg, respetivamente, *versus* -1,29% com dulaglutido (Gallwitz, 2022). Assim, nesta população, a administração de TZP se também tornou mais eficaz no controlo glicémico em comparação com a administração de 0,75 mg de dulaglutido, uma vez por semana (Sinha *et al.*, 2023).

3.4 Efeito da Tirzepatida no perfil lipídico

A dislipidemia designa todas as anomalias quantitativas ou qualitativas dos lípidos, comumente designados de gordura no sangue (Cardiologia, 2021). Segundo a OMS, em 2008, a dislipidemia provocou aproximadamente 2,6 milhões de mortes no mundo, sendo esta condição mais prevalente em adultos, com mais de 25 anos, 39% a nível mundial e 52,7% a nível nacional (APN, 2018).

A dislipidemia pode ser de vários tipos isto é, hipertrigliceridemia quando há um aumento dos níveis de triglicéridos (TG > 150 mg/dl), ou por um aumento dos níveis de colesterol total (CT > 190 mg/dl) e/ou colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (c-LDL > 115 mg/dl), designada de hipercolesterolemia, ou por uma combinação dos dois, dislipidemia mista isto é, CT elevado e/ou c-LDL e TG elevados, ou ainda, por uma redução dos níveis das proteínas de elevada densidade (HDL), hipolipidemia (homens < 40 mg/dl e mulheres < 45 mg/dl) (APN, 2018).

Qualquer tipo de dislipidemia é um importante fator de risco cardiovascular, visto que a acumulação de gordura nas paredes das artérias (aterosclerose) pode obstruir parcial ou totalmente o fluxo sanguíneo impedindo que este chegue ao coração e cérebro (APN, 2018). A dislipidemia, está associada a fatores de risco como a HTA, tabagismo, stress, obesidade, diabetes e o sedentarismo, sendo que na presença de causas como os fatores genéticos, a alimentação rica em gorduras e pobre em fibras e vegetais, a insulinoresistência, o hipotiroidismo e a obesidade pode ser uma agravante para o seu aparecimento e desenvolvimento (Cardiologia, 2021).

O tratamento das dislipidemias passa pela adoção de um estilo de vida mais saudável, através de mudanças na alimentação, pela prática regular de atividade física e se for o caso a cessação tabágica (Cardiologia, 2021).

Segundo a Norma nº 019/2011 atualizada a 11/05/2017 da Direção Geral de Saúde sobre a Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto, na pessoa com risco cardiovascular baixo ou moderado e que os objetivos terapêuticos não sejam alcançados com alterações no estilo de vida, justifica-se a introdução de tratamento farmacológico, iniciando-se com uma estatina na dose adequada às alterações analíticas. Quando a pessoa apresenta um risco cardiovascular alto ou muito alto, o tratamento farmacológico passa pela administração de sinvastatina na dose de 40 mg. Por outro lado, se a intervenção no estilo de vida não for suficiente para a diminuição da trigliceridemia são consideradas as seguintes opções: no caso de risco cardiovascular alto, as estinas são os fármacos de primeira linha, no entanto o fibrato, niacina ou ácido gordos ómega-3 também podem ser indicados; quando há ausência de risco cardiovascular alto pode considerar-se os fibratos para reduzirem a hipertrigliceridemia, bem como a niacina ou os ácidos gordos ómega-3 (DGS, 2017).

Por isso, é importante avaliar qual o impacto da administração da TZP em indivíduos com níveis elevados dos parâmetros do perfil lipídico.

No ensaio SURPASS-1 realizado pelos investigadores Rosenstock *et al.*, no que concerne os resultados do perfil lipídico, isto é, os níveis de colesterol total, triglicéridos e as lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) verificou-se uma diminuição, nas 40 semanas do estudo, em relação à linha de base com todas as doses de TZP em comparação com o placebo. Relativamente aos níveis de LDL apenas se verificou uma diminuição dos valores com a administração de 15 mg de TZP *versus* o placebo (Figura 28) (Rosenstock *et al.*, 2021).

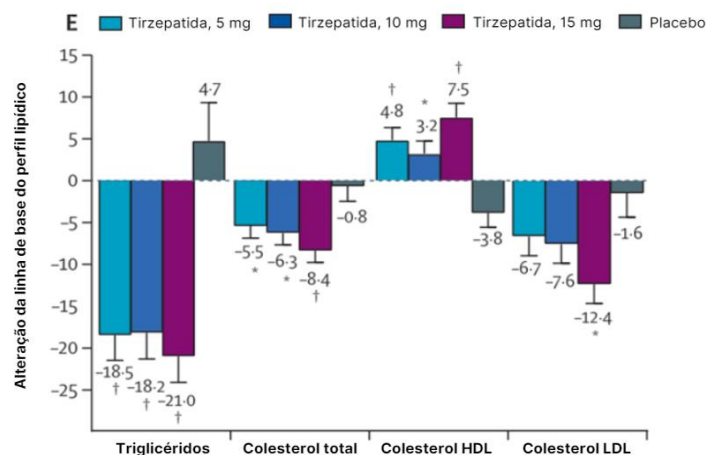


Figura 28. Alteração percentual da linha de base do perfil lipídico em 40 semanas; * $p < 0,05$ versus placebo em 40 semanas. † $p < 0,0001$ versus placebo em 40 semanas (adaptado de Rosenstock *et al.*, 2021)

No ensaio SURPASS-2 os níveis séricos de triglicéridos e VLDL foram menores e os níveis de colesterol HDL foram maiores nos participantes que receberam TZP do que naqueles que receberam semaglutido. Entre os grupos os níveis de colesterol total e LDL não diferiram significativamente (Figura 29) (Frías *et al.*, 2021).

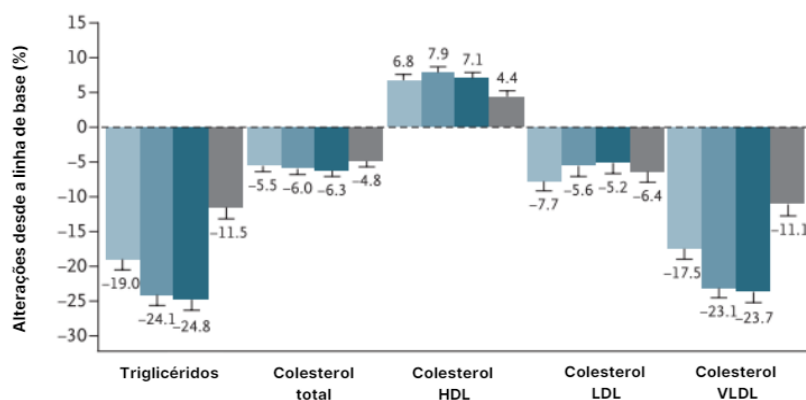


Figura 29. Alteração percentual da linha de base dos triglicéridos, colesterol VLDL e colesterol HDL ao longo do tempo (Frías *et al.*, 2021)

Resultados do ensaio SURPASS-3 relativos ao perfil lipídico, demonstraram que a TZP nas doses de 10 e 15 mg diminuíram significativamente os triglicéridos e o colesterol VLDL na semana 52 em maior extensão do que a insulina degludec. Todas as doses de TZP aumentaram significativamente o colesterol HDL, enquanto não houve um efeito

notável com a insulina degludec. O colesterol total e o colesterol LDL não diferiram entre os tratamentos.

No ensaio SURPASS-4 verificou-se uma redução das concentrações séricas de triglicéridos (até -23%), colesterol LDL (até -8%) e colesterol não HDL (até -12%) dependentes da dose de TZP, ao longo das 52 semanas do estudo, em comparação com alterações inferiores à insulina glargina (Del Prato *et al.*, 2021).

A diferença de tratamento estimada *versus* insulina glargina para a variação nos triglicéridos em 52 semanas foi de -10,6% (IC 95% -15,2 a -5,7%; $p<0,0001$) para 5 mg, -14,6% (IC 95% -19,0 a -10,0%; $p<0,0001$) para 10 mg e -17,2% (IC 95% -21,4 a -12,8%; $p<0,0001$) para 15 mg de TZP. A diferença de tratamento estimada *versus* insulina glargina para a alteração no colesterol LDL em 52 semanas foi de -8,0% (IC 95% -12,3 a -3,6%; $p=0,0005$) para 5 mg, -9,5% (IC 95% -13,7 a -5,2%; $p<0,0001$) para 10 mg e -9,2% (IC 95% -13,3 a -4,8%; $p<0,0001$) para 15 mg de TZP. A diferença de tratamento estimada *versus* insulina glargina para a alteração percentual no colesterol não HDL em 52 semanas foi de -9,0% (IC 95% -12,4 a -5,5%; $p<0,0001$) para 5 mg, -10,7% (IC 95% -14,0 a -7,3%; $p<0,0001$) para 10 mg e -11,1% (IC 95% -14,3 a -7,7%; $p<0,0001$) para 15 mg de TZP (Del Prato *et al.*, 2021).

No ensaio SURMOUNT-1, em que um dos resultados secundários incluía o efeito da TZP no perfil lipídico, verificou-se que nos grupos onde foi administrada a TZP houve uma redução dos níveis de triglicéridos e de colesterol não HDL de 24,8 mg/dl (IC 95%, -26,3 a -23,1 mg/dl) e de 9,7 mg/dl (IC 95%, -10,7 a -8,6 mg/dl). Quanto aos níveis de colesterol HDL foram de 8,0 mg/dl (IC 95%, 6,9 a 9,1 mg/dl) *versus* o placebo -5,6 mg/dl (IC 95%, -10,0 a -1,2 mg/dl), -2,3 mg/dl (IC 95%, -4,9 a -0,2 mg/dl), -0,7 mg/dl (IC 95%, -2,9 a 1,5 mg/dl) para os níveis de triglicéridos, colesterol não HDL e colesterol HDL, respetivamente. As variações de colesterol total, colesterol LDL, colesterol VLDL e ácidos gordos livres com a administração de TZP foram de -4,8 mg/dl (IC 95%, -5,6 a -4,0 mg/dl), -5,8 mg/dl (IC 95%, -6,9 a -4,6 mg/dl), -24,4 mg/dl (IC 95%, -25,9 a -22,9 mg/dl) e -7,5 mmol/l (IC 95%, -10,7 a -4,3 mmol/l) respetivamente, enquanto que no grupo placebo foram de -1,8 mg/dl (IC 95%, -3,7 a 0,1 mg/dl), -1,7 mg/dl (IC 95%, -4,6 a 1,3 mg/dl), -4,8 mg/dl (IC 95%, -9,2 a -0,4 mg/dl) e 9,5 mmol/l (IC 95%, 3,8 a 15,3 mmol/l) para os parâmetros de colesterol total,

colesterol LDL, colesterol VLDL e ácidos gordos livres, respetivamente (Jastreboff *et al.*, 2022).

A diferença estimada do tratamento, em relação ao placebo, (com IC de 95%) foi de -20,3 mg/dl (-24,3 a -16,1 mg/dl) para os níveis de triglicéridos, -7,5 mg/dl (-10,1 a -4,9 mg/dl) para o colesterol não HDL, 8,8 mg/dl (6,1 a 11,5 mg/dl) para o colesterol HDL, -3,1 mg/dl (-5,2 a -1,0 mg/dl) para o colesterol total, -4,2 mg/dl (-7,2 a -1,0 mg/dl) para o colesterol LDL, -20,6 mg/dl (-24,6 a -16,4 mg/dl) para o colesterol VLDL e -15,6 mmol/l (-20,8 a -9,9 mmol/l) para os ácidos gordos livres (Jastreboff *et al.*, 2022).

3.5 Efeito da Tirzepatida na pressão sanguínea

Segundo a DGS, “a hipertensão arterial caracteriza-se por uma pressão sanguínea excessiva na parede das artérias, acima dos valores considerados normais, que ocorre de forma crónica” e define-se quando a pressão sistólica é maior ou igual a 140 mmHg, ou a pressão diastólica é maior ou igual a 90 mmHg (DGS, 2023).

Na Europa, a HTA afeta cerca de 35 a 40% da população, sendo que em Portugal a prevalência na população adulta é de 42,6%. Dentro da população que vive com HTA, menos de metade estão medicados com fármacos anti-hipertensores e apenas 11,2% estão controlados (DGS, 2023).

O valor da pressão arterial não é sempre constante e pode aumentar devido a esforços físicos ou emocionais, ou até mesmo com o avançar da idade. Valores elevados de pressão sanguínea de forma crónica ou quando aumentam subitamente têm consequências negativas para a saúde (DGS, 2023).

A HTA é uma doença silenciosa, no entanto com o decorrer do tempo, a pressão arterial excessiva pode danificar precocemente os vasos sanguíneos e afetar de forma negativa os principais órgãos do organismo (cérebro, rim e coração), podendo provocar sintomas como: dores de cabeça, tonturas, zumbidos, aumento dos batimentos cardíacos, dor no peito e falta de ar (DGS, 2023).

Tendo como principais causas o stress, o excesso de peso, a ingestão excessiva de sal, açúcar ou de álcool e o colesterol elevado, a HTA também pode ter uma causa patológica ou estar associada a uma condição e, por isso, pode ser um fator de risco a

longo prazo de patologias como AVC, ataque cardíaco, insuficiência cardíaca e insuficiência renal (DGS, 2023).

O diagnóstico da HTA passa pela medição da pressão arterial através de um aparelho de Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial durante 24 horas, bem como a realização de análises sanguíneas e à urina, eletrocardiograma e ecocardiograma (DGS, 2023).

O tratamento da HTA depende da gravidade da mesma, e numa fase inicial passa pela adoção de medidas não farmacológicas, como a alteração dos hábitos alimentares e o estilo de vida, sendo que posteriormente o tratamento passa pela administração de medicamentos anti-hipertensores (DGS, 2023).

Desta forma é importante analisar a implicação que a administração semanal de TZP pode ter na pressão sanguínea dos indivíduos obesos diabéticos e dos diabéticos não obesos.

Nos estudos SURPASS (1-5), a TZP diminuiu de uma maneira geral a pressão sanguínea ao longo do tempo sem retorno à linha de base no resultado primário (De Block *et al.*, 2023).

No ensaio SURPASS-1 as reduções na pressão arterial sistólica média variaram entre -4,7 a -5,2 mmHg com a administração de TZP *versus* a administração do placebo de -2,0 mmHg, e diferiram significativamente com TZP 10 mg. Em relação à pressão arterial diastólica esta não mostrou diferença relativamente aos resultados com a administração do placebo (Rosenstock *et al.*, 2021).

De acordo com o estudo SURPASS-2, a pressão arterial sistólica e diastólica diminuiu com a administração de TZP na dose de 5 mg (-4,8 mm Hg e -1,9 mm Hg, respetivamente), na dose de 10 mg (-5,3 mm Hg e -2,5 mm Hg, respetivamente) e com a dose de 15 mg (-6,5 mm Hg e -2,9 mm Hg, respetivamente) em comparação com a administração de semaglutido (-3,6 mm Hg e -1,0 mm Hg, respetivamente) (Frías *et al.*, 2021).

Segundo os investigadores Ludvik *et al.* (SURPASS-3), na semana 52, foram observadas reduções significativas na pressão arterial sistólica (-4,9 a -6,6 mm Hg) e diastólica (-1,9 a -2,5 mm Hg) para os grupos onde foi administrada TZP nas doses de 5

a 15 mg, enquanto que no grupo de insulina degludec não foram observadas alterações nos níveis da pressão sanguínea (Ludvik *et al.*, 2021).

No ensaio clínico SURPASS-4, verificou-se que a TZP diminuiu as pressões arteriais médias (sistólica -2,8 a -4,8 mm Hg; e diastólica -0,8 a -1,0 mm Hg), enquanto que com a administração de insulina glargina verificou-se um aumento em ambas as pressões (sistólica 1,3 mm Hg e diastólica 0,7 mm Hg) (Del Prato *et al.*, 2021).

No estudo SURPASS-5, a alteração média na pressão sanguínea sistólica foi de -6,1 a -12,6 mm Hg e na diastólica de -2,0 a -4,5 mm Hg para os grupos onde foi administrada TZP e -1,7 mm Hg e -2,1 mm Hg para o grupo placebo (Dahl *et al.*, 2022).

Na semana 52 do ensaio, Inagaki e colaboradores (SURPASS J-mono) observaram uma redução na pressão sistólica com a administração de TZP (-6,5 a -11,0 mm Hg) *versus* -1,4 mm Hg com a administração de dulaglutido na dose de 0,75 mg, bem como uma diminuição na pressão diastólica (-3,2 a -5,6 mm Hg) com TZP comparando com um aumento de 0,1 mm Hg no grupo dulaglutido (Inagaki *et al.*, 2022).

Os resultados do ensaio SURMOUNT-1, demonstraram uma redução de 7,2 mm Hg (IC 95%, -7,8 a -6,7 mm Hg) na pressão sanguínea sistólica dos grupos onde houve a administração de TZP *versus* -1,0 mm Hg (IC 95%, -2,3 a -0,3 mm Hg) no grupo placebo. A alteração da pressão sanguínea diastólica nos grupos de TZP foi de -4,8 mm Hg (IC 95%, -5,2 a -4,4 mm Hg), enquanto no placebo foi de -0,8 mm Hg (IC 95%, -1,6 a 0,0 mm Hg). Assim, a diferença estimada do tratamento em relação ao placebo foi de -6,2 mm Hg (IC de 95%, -7,7 a -4,8 mm Hg) para a pressão sanguínea sistólica e de -4,0 mm Hg (IC de 95%, -4,9 a -3,1 mm Hg) para a pressão sanguínea diastólica (Jastreboff *et al.*, 2022).

3.6 Efeito da Tirzepatida no fígado gordo

Em indivíduos com DMT2, um teor elevado de gordura hepática e um aumento da gordura visceral está associado a um risco elevado de complicações cardiometabólicas (De Block *et al.*, 2023). Embora o valor do conteúdo de gordura hepática esteja dependente do método de medição utilizado, este é geralmente considerado normal quando é < 5% (De Block *et al.*, 2023).

No ensaio SURPASS-2, os investigadores Frías *et al.*, analisaram as enzimas hepáticas, a aspartato aminotransferase (AST) e a alanina aminotransferase (ALT), ao longo das 40 semanas do estudo.

Com a administração de TZP nas doses de 5, 10 e 15 mg, a alteração nos níveis séricos de ALT variou entre -22% a -30% em comparação com -22% com a administração de semaglutido. Em relação às variações séricas da enzima AST, a administração de TZP nas diferentes doses provocou uma alteração entre -9% a -14%, enquanto a administração de semaglutido diminuiu em 9% (Frías *et al.*, 2021).

De acordo com os dados do ensaio SURPASS-5, a administração de TZP nas doses de 5, 10 e 15 mg *versus* a administração de placebo provocou um alteração nos valores de ALT desde a linha de base até à semana 40 de -19,4 UI/l (3,25; P<0,05 *versus* a linha de base), -23,3 UI/l (3,03; P<0,05 *versus* a linha de base), -28,8 UI/l (2,89; P<0,001 *versus* a linha de base), respetivamente, em comparação com -7,5 UI/l (3,64) com o placebo. A diferença estimada do tratamento em relação ao placebo foi de -12,9% (IC 95%, -22,0 a -2,7; P<0,015), -17,1% (IC 95%, -25,7 a -7,5; P<0,001), -22,5% (IC 95%, -30,6 a -13,4; P<0,001) (Dahl *et al.*, 2022).

Em relação aos níveis de enzima AST a administração de TZP nas doses de 5, 10 e 15 mg *versus* a administração de placebo provocou uma variação desde a linha de base até à semana 40 de -4,12 UI/l (2,70), -8,56 UI/l (2,52; P<0,05 *versus* a linha de base), -14,07 UI/l (2,41 P<0,001 *versus* a linha de base), respetivamente, quando comparado com -0,02 UI/l (2,75) o grupo placebo. A diferença estimada do tratamento em relação ao placebo foi de -4,1% (IC 95%, -11,3 a -3,6%; P<0,283), -8,6% (IC 95%, -15,3 a -1,3%; P<0,022), -14,1% (IC 95%, -20,5 a -7,2%; P<0,001) (Dahl *et al.*, 2022).

3.7 Efeito da Tirzepatida nos eventos cardiovasculares

As doenças cardiovasculares, que englobam doenças cardíacas isquémicas e AVCs, são as principais causas de morbilidade e mortalidade em todo o mundo. Em 2019, foram responsáveis por aproximadamente 18,6 milhões de mortes em todo o mundo, refletindo um aumento de 25,1% em relação ao ano 2000 (Yu *et al.*, 2023). Em Portugal as doenças cardiovasculares continuam a ser as principais causas de mortalidade e morbilidade, embora entre 1988 e 2015 o número de óbitos tenha vindo a diminuir (APN, 2018). O aumento a nível mundial foi em grande parte atribuído ao crescimento

populacional e ao aumento da longevidade, sendo que a principal causa de doenças cardiovasculares é a aterosclerose (Yu *et al.*, 2023).

Os fatores de risco associados ao aparecimento e desenvolvimento das doenças cardiovasculares podem ser classificadas em dois grupos: fatores de risco comportamentais (tais como tabagismo, sedentarismo, hábitos alimentares desequilibrados) e fatores de risco clínicos (isto é, associados a patologias como a HTA, DMT2, excesso de peso, obesidade, dislipidemia e síndrome metabólica) (APN, 2018).

As doenças cardiovasculares englobam todas as doenças do coração e dos vasos sanguíneos e incluem a doença coronária, a doença cerebrovascular, a doença arterial periférica, a doença cardíaca reumática, a cardiopatia congênita, a trombose venosa profunda e a embolia pulmonar. Os ataques cardíacos e os AVCs são por norma eventos causados principalmente por um bloqueio que impede que o sangue flua para o coração ou para o cérebro, e isso deve-se principalmente à acumulação de depósitos de gordura no interior das paredes dos vasos sanguíneos que irrigam estes órgãos (OPAS, 2023).

Grande parte das doenças cardiovasculares pode ser prevenida através de alterações nos comportamentos de risco no entanto, o tratamento farmacológico nos indivíduos, diabéticos, hipertensos e com o perfil lipídico descontrolado, também ajuda a reduzir o risco cardiovascular e a prevenir os ataques cardíacos e AVCs. A prevenção secundária das doenças cardiovasculares nos pacientes com patologias já estabelecidas, passa pelo tratamento com aspirina, beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina e as estatinas (OPAS, 2023).

Uma meta-análise cardiovascular, que incluiu pessoas em todo o espectro clínico da diabetes, indicou que a TZP não aumentou o risco de eventos cardiovasculares graves em relação ao grupo controlo (placebo ou comparador ativo) (De Block *et al.*, 2023).

A inclusão de participantes com perfil cardiovascular de alto risco que foram acompanhados durante 104 semanas não mostrou diferença nos Eventos Cardiovasculares Adversos *Major-4* (MACE-4; morte cardiovascular, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, hospitalização por angina instável) com a administração de TZP em comparação com a insulina glargina, tendo a TZP demonstrado segurança do ponto de vista cardiovascular (Del Prato *et al.*, 2021).

Os eventos MACE-4 declarados ocorreram em 109 participantes e não foram agravados com administração de TZP em comparação com a insulina glargina (taxa de risco 0,74, IC 95% 0,51 a 1,08) (Del Prato *et al.*, 2021).

Desta forma, os resultados sugerem não existir risco cardiovascular com a administração semanal de TZP, para além das evidentes mudanças benéficas em vários marcadores substitutos da saúde cardiovascular, tais como redução de peso, controlo glicémico com menor risco de hipoglicemia, redução da pressão arterial e melhorias no perfil lipídico (Del Prato *et al.*, 2021).

3.8 Discussão dos resultados

Em todos os ensaios clínicos (SURPASS e SURMOUNT) onde se comparou a TZP com outras moléculas (ex: semaglutido, insulina degludec, insulina glargina e dulaglutido) ou com placebo, esta demonstrou ser eficaz não só no controlo glicémico, mas também na redução do peso corporal e nos múltiplos fatores de risco cardiometabólicos (Sinha *et al.*, 2023). Além de melhorar os níveis de glicemia, nos estudos SURPASS (1-5) a TZP mostrou eficácia na redução do tecido adiposo visceral, na pressão arterial, nos triglicéridos, na circunferência abdominal, no peso corporal e no teor de gordura hepática (De Block *et al.*, 2023).

Nos ensaios SURPASS-3 e SURPASS-4, onde se comparou a administração de TZP com a insulina basal, verificou-se que a diferença de tratamento estimada em relação ao peso nos dois grupos foi entre 9,0 kg a 15,3 kg (Sinha *et al.*, 2023).

No SURPASS-4, o peso corporal e a melhora dos níveis de HbA1c foram mantidas por 2 anos com a administração de TZP, fornecendo algumas evidências de melhoria sustentada ao longo do tempo (Sinha *et al.*, 2023).

Os dados do SURMOUNT-1 também indicam o potencial da TZP como agente farmacoterapêutico na população que vive com obesidade, mas sem DMT2. Após 72 semanas de tratamento, até 96%, 90% e 78% dos participantes atingiram $\geq 5\%$, $\geq 10\%$ e $\geq 15\%$ de perda de peso corporal, respetivamente (De Block *et al.*, 2023).

Em pessoas com obesidade e sem DMT2 (SURMOUNT-1), a administração de TZP nas doses de 10 e 15 mg durante 72 semanas resultou numa diminuição de 35,0 a 39,7% do peso corporal atingindo a meta de peso corporal $\geq 25\%$. Embora a TZP ainda não tenha

sido aprovada para o tratamento da obesidade, esses resultados sugerem que pode ser mais eficaz do que o semaglutido na dose de 2,4 mg uma vez por semana (um tratamento aprovado para obesidade) em pessoas sem diabetes (Sinha *et al.*, 2023).

Os resultados do parâmetro cardiometabólico relativo à perda de peso em pessoas com DMT2 medicadas com TZP, sugerem que as metas mais ambiciosas, isto é, 10% ou 15% de perda de peso, podem ser viáveis com a administração de TZP, conferindo assim benefícios glicémicos adicionais (De Block *et al.*, 2023). Desta forma, os indivíduos com DMT2 do grupo da TZP tiveram uma diminuição mais significativa do peso corporal em comparação com os indivíduos diabéticos do grupo placebo (Naseralallah *et al.*, 2023).

As acentuadas reduções do peso corporal alcançadas com a administração de TZP foram acompanhadas por reduções na circunferência abdominal em comparação com o placebo ou com o grupo comparador de cada estudo. Por exemplo, no ensaio SURPASS-2, a circunferência abdominal diminuiu entre 6,9 a 9,9 cm com a administração de TZP em comparação com uma diminuição de 5,6 cm com a administração de semaglutido na dose de 1 mg (De Block *et al.*, 2023).

O *endpoint* primário para os cinco estudos (SURPASS 1-5) foi a alteração desde a linha de base nos níveis de HbA1c (7,94 a 8,52%) em 40 ou 52 semanas. Nos cinco ensaios clínicos, a TZP esteve associada a reduções médias desde a linha de base da HbA1c variando de -1,87 a -2,59% (-20 a -28 mmol/mol). Estas reduções foram dependentes da dose de TZP e significativamente maiores do que com o placebo (0,04%, no ensaio SURPASS-1), semaglutido 1 mg (-1,86%, no ensaio SURPASS-2), insulina degludec (-1,34%, no ensaio SURPASS-3), insulina glargina 100 U/ml (-1,44%, no ensaio SURPASS-4) e no grupo placebo onde concomitantemente era administrado insulina como terapêutica de base (-0,93%, no ensaio SURPASS-5) (De Block *et al.*, 2023).

Uma explicação para o facto de a TZP estar associada a uma maior eficácia no perfil glicémico, está relacionada com a melhora da sensibilidade à insulina, nas células β , bem como uma redução da secreção de glucagon, com a administração de 15 mg de TZP quando comparado com a administração de 1 mg de semaglutido em indivíduos com DMT2 (Sinha *et al.*, 2023).

Os resultados dos SURPASS J-mono e SURPASS J-combo também encontraram melhorias significativas nos níveis de HbA1c e no peso corporal à semelhança dos resultados dos ensaios SURPASS (1-5). No entanto, deve-se realçar que os estudos SURPASS (1-5) de fase III usaram como critério de inclusão um IMC ≥ 25 kg/m² enquanto que os ensaios SURPASS J-mono e SURPASS J-combo utilizaram um IMC ≥ 23 kg/m², sendo que os primeiros (SURPASS 1-5) basearam-se na classificação definida pela OMS (IMC ≥ 30 kg/m²), enquanto que os SURPASS J-mono e os SURPASS J-combo guiaram-se pelas diretrizes clínicas japoneses (IMC ≥ 25 kg/m²) (Kadowaki *et al.*, 2022).

Os *outcomes* relacionados com a dislipidemia foram investigados em cinco estudos que avaliaram o perfil lipídico como *outcome* secundário. Em comparação com o placebo, a TZP levou a uma redução significativa do VLDL, dos triglicéridos e do colesterol total, e um aumento significativo dos níveis de HDL, com pouco ou nenhum efeito no LDL (Naseralallah *et al.*, 2023). Estas mudanças favoráveis são maiores do que as normalmente observadas com agonistas do recetor GLP-1, visto que, no estudo SURPASS-2 (onde foi comparada a TZP nas diferentes doses, isto é 5, 10 e 15 mg, com semaglutido na dose de 1 mg), a TZP reduziu as concentrações de triglicéridos e colesterol VLDL em maior extensão do que o semaglutido (Del Prato *et al.*, 2021).

Nos estudos SURPASS, a administração de TZP diminuiu a pressão sanguínea ao longo do tempo. Tendo como exemplo os resultados do ensaio SURPASS-2, ao longo de 40 semanas, onde a pressão sistólica média era de 130,6 mmHg e a pressão diastólica era de 79,2 mmHg, com a administração de TZP a pressão sistólica e diastólica diminuíram em média até 6,5 mmHg e até 2,8 mmHg, respetivamente, quando comparado com uma diminuição de 3,6 mmHg e 1,0 mmHg, respetivamente com a administração do agonista dos recetores GLP-1, o semaglutido na dose de 1mg (De Block *et al.*, 2023).

Além dos ensaios clínicos desenvolvidos com o objetivo de avaliar os efeitos do agonista duplo GIP/GLP-1, tirzepatida, no controlo dos níveis de glicemia em pessoas com DMT2, vários estudos recentes exploraram o seu papel nos parâmetros metabólicos e na redução do peso e na obesidade. Nestes estudos, a TZP demonstrou ter resultados altamente benéficos, incluindo perda de peso substancial e melhorias significativas na HbA1c, hiperglicemia e níveis de triglicéridos/lipoproteínas (Copur *et al.*, 2023). Esses resultados promissores sugerem que a TZP é um candidato potencial para ser usado em

pacientes obesos ou com excesso de peso metabolicamente saudáveis para ajudar a reduzir o risco de eventos cardiovasculares adversos uma vez que, a sua administração não aumentou o risco de eventos cardiovasculares em participantes com DMT2 quando comparado com os grupos controlo, revelando ser uma molécula segura (Copur *et al.*, 2023; Guglielmi *et al.*, 2023).

Assim, tendo por base os últimos resultados obtidos nos ensaios clínicos, o consenso da Associação Americana da Diabetes (ADA) e da Associação Europeia para o Estudo da Diabetes (EASD) para o tratamento da DMT2, recomendam a administração de TZP com o objetivo de auxiliar os indivíduos com DMT2 a atingirem metas glicémicas e de perda de peso eficazes. No entanto, os dados sobre os resultados cardiovasculares para a TZP são atualmente limitados em comparação com outros medicamentos usados na redução da glucose com ação cardioprotetoras conhecidas, como os GLP-1RAs e os SGLT2i (Sinha *et al.*, 2023).

3.9 Resultados de segurança da Tirzepatida

Os efeitos adversos observados nos ensaios clínicos com TZP são semelhantes aos da terapia com GLP-1RA, sendo os mais frequentes os efeitos gastrointestinais leves a moderados, dependentes da dose e que são transitórios durante as primeiras semanas de tratamento (Gallwitz, 2022).

No ensaio SURMOUNT-1, as interrupções do tratamento devido a efeitos adversos foram de 4,3, 7,1 e 6,2% com 5, 10 e 15 mg de tirzepatida, respetivamente, e 2,6% com placebo (Jastreboff *et al.*, 2022).

A Tabela 5 resume os dados sobre as reações gastrointestinais adversas observadas nos estudos SURPASS (1-5), SURPASS J-mono, SURPASS J-combo e SURMOUNT-1 para a TZP em relação ao placebo/comparador.

Tabela 5. Resumo dos efeitos adversos mais observados nos estudos SURPASS (1-5), SURPASS J-mono, SURPASS J-combo e SURMOUNT-1 para a TZP (5 mg, 10 mg e 15 mg) em relação ao placebo/comparador; Dados retirados de: ^[1] SURPASS-1 (Rosenstock *et al.*, 2021); ^[2] SURPASS-2 (Frías *et al.*, 2021); ^[3] SURPASS-3 (Ludvik *et al.*, 2021); ^[4] SURPASS-4 (Del Prato *et al.*, 2021); ^[5] SURPASS-5 (Dahl *et al.*, 2022); ^[6] SURPASS J-mono (Sinha *et al.*, 2023); ^[7] SURPASS J-combo (Sinha *et al.*, 2023); ^[8] SURMOUNT-1 (Jastreboff *et al.*, 2022)

Efeitos adversos	Tirzepatida 5 mg	Tirzepatida 10 mg	Tirzepatida 15 mg	Placebo
Náuseas	^[1] 12%	^[1] 13%	^[1] 18%	^[1] 12%
	^[2] 17,4%	^[2] 19,2%	^[2] 22,1%	^[2] 17,9%
	^[3] 12%	^[3] 23%	^[3] 24%	^[3] 2%
	^[4] 12%	^[4] 16%	^[4] 23%	^[4] 2%
	^[5] 12,9%	^[5] 17,6%	^[5] 18,3%	^[5] 2,5%
	^[6] 12%	^[6] 20%	^[6] 20%	^[6] 8%
	^[7] 9%	^[7] 14%	^[7] 27%	
	^[8] 24,6%	^[8] 33,3%	^[8] 31,0%	^[8] 9,5%
Vômitos	^[1] 3%	^[1] 2%	^[1] 6%	^[1] 2%
	^[2] 5,7%	^[2] 8,5%	^[2] 9,8%	^[2] 8,3%
	^[3] 6%	^[3] 9%	^[3] 10%	^[3] 1%
	^[4] 5%	^[4] 8%	^[4] 9%	^[4] 2%
	^[5] 6,9%	^[5] 7,6%	^[5] 12,5%	^[5] 2,5%
	^[6] 8%	^[6] 5%	^[6] 12%	^[6] 1%
	^[7] 3%	^[7] 7%	^[7] 10%	
	^[8] 8,3%	^[8] 10,7%	^[8] 12,2%	^[8] 1,7%
Diarreia	^[1] 12%	^[1] 14%	^[1] 12%	^[1] 8%
	^[2] 13,2%	^[2] 16,4%	^[2] 13,8%	^[2] 11,5%
	^[3] 15%	^[3] 17%	^[3] 16%	^[3] 4%
	^[4] 13%	^[4] 20%	^[4] 22%	^[4] 4%
	^[5] 12,1%	^[5] 12,6%	^[5] 20,8%	^[5] 10,0%
	^[6] 17%	^[6] 9%	^[6] 11%	^[6] 7%
	^[7] 7%	^[7] 14%	^[7] 14%	
	^[8] 18,7%	^[8] 21,2%	^[8] 23,0%	^[8] 7,3%
Diminuição do apetite	^[1] 4%	^[1] 7%	^[1] 8%	^[1] 1%
	^[2] 7,4%	^[2] 7,2%	^[2] 8,9%	^[2] 5,3%
	^[3] 6%	^[3] 10%	^[3] 12%	^[3] 1%
	^[4] 9%	^[4] 11%	^[4] 10%	^[4] <1%
	^[5] 6,9%	^[5] 12,6%	^[5] 14,2%	^[5] 1,7%
	^[8] 9,5%	^[8] 11,5%	^[8] 8,6%	^[8] 3,3%
Obstipação	^[1] 6%	^[1] 5%	^[1] 7%	^[1] 1%
	^[2] 6,8%	^[2] 4,5%	^[2] 4,5%	^[2] 5,8%
	^[4] 5%	^[4] 4%	^[4] 4%	^[4] <1%
	^[5] 6,0%	^[5] 6,7%	^[5] 6,7%	^[5] 1,7%
	^[6] 15%	^[6] 18%	^[6] 14%	^[6] 11%
	^[7] 8%	^[7] 14%	^[7] 15%	
	^[8] 16,8%	^[8] 17,1%	^[8] 11,7%	^[8] 5,8%

V. CONCLUSÃO

Apesar de ter estado muitos anos estagnada, espera-se que a recente aprovação de novas moléculas represente uma mudança em direção à disponibilidade de uma nova geração de agentes antiobesidade muito mais eficazes (Lafferty *et al.*, 2022).

O aumento alarmante do número de indivíduos em todo o mundo com DMT2 e obesidade requer um novo rumo no desenvolvimento científico de novas moléculas. O foco destas investigações centra-se na procura de medicamentos que sejam de fácil gestão terapêutica, com frequência de administração reduzida e que possam responder, com uma única molécula, a vários distúrbios associados a estas patologias (Chavda *et al.*, 2022).

O desenvolvimento de um agente farmacológico como a TZP, que tem a capacidade de reduzir significativamente os níveis de glicemia, bem como melhorar a sensibilidade à insulina, reduzir o peso corporal e melhorar o metabolismo lipídico, mostra-se extremamente importante (Nowak *et al.*, 2022). Este é o primeiro peptídeo *twincresin*, aprovado pela FDA em 2022, com ação agonista nos recetores GIP e GLP-1, onde apenas é necessária uma injeção subcutânea semanal, em monoterapia ou em terapia combinada, juntamente com a adoção de medidas não farmacológicas para alcançar uma melhoria significativa nos níveis de glicemia sanguínea nos indivíduos com DMT2 (Forzano *et al.*, 2022).

Nos ensaios clínicos SURPASS (1-5), apesar de o objetivo primário ser a relação da TZP na diminuição dos parâmetros glicémicos, estes mostraram efeitos relevantes na obesidade central, no perfil lipídico, na pressão sanguínea e nos eventos cardiometabólicos (Dutta *et al.*, 2023).

No estudo SURMOUNT-1, a redução de peso com a administração subcutânea semanal de TZP foi acompanhada de melhorias nos fatores de risco cardiovasculares e metabólicos medidos, incluindo circunferência abdominal, pressão arterial sistólica e diastólica, lípidios e efeitos no fígado gordo, em comparação com a administração do placebo (Jastreboff *et al.*, 2022).

O perfil de segurança da TZP foi semelhante nos ensaios clínicos SURPASS (1-5), SURPASS J-mono e SURPASS J-combo, onde a amostra era de diabéticos tipo 2

obesos, assim como no ensaio SURMOUNT-1, onde os indivíduos recrutados para o estudo eram não diabéticos tipo 2 obesos. Desta forma, os efeitos adversos mais relatados foram a nível gastrointestinal, e tiveram maior incidência durante o período de aumento da dose (Jastreboff *et al.*, 2022).

Com isto, devido aos resultados de eficácia e ao perfil de segurança da TZP abriu-se uma diversidade de perspectivas para o seu uso, não se limitando apenas a pacientes com DMT2 e pacientes com obesidade (Forzano *et al.*, 2022).

Assim, as evidências indicam que os próximos anos serão um período durante o qual novas farmacoterapias para obesidade revolucionarão o seu tratamento, bem como as complicações cardiorrenais, metabólicas e hepáticas associadas (Chakhtoura *et al.*, 2023).

VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ali, R., Virendra, S. A. e Chawla, P. A. (2022). Bumps and humps in the success of Tirzepatide as the first GLP1 and GIP receptor agonist. *Health Sciences Review*, 4, pp. 1-7.
- APN (2018). Dislipidemias: Caracterização e Tratamento Nutricional
- Baggio, L. L. e Drucker, D. J. (2021). Glucagon-like peptide-1 receptor co-agonists for treating metabolic disease. *Molecular Metabolism*, 46, pp. 1-14.
- Cardiologia, F. P. d. (2021). Dislipidemia [Em linha]. Disponível em <<https://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/dislipidemia/>> [Consultado em 25/07/2023/].
- Chakhtoura, M. *et al.* (2023). Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation. *EClinicalMedicine*, 58, pp. 1-29.
- Chavda, V. P. *et al.* (2022). Tirzepatide, a New Era of Dual-Targeted Treatment for Diabetes and Obesity: A Mini-Review. *Molecules*, 27(13), pp. 1-10.
- Company, E. L. a. (2022). HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION [Em linha]. Disponível em <<https://pi.lilly.com/us/mounjaro-uspi.pdf?s=pi>> [Consultado em 14/11/2022/].
- Copur, S. *et al.* (2023). Tirzepatide and potential use for metabolically healthy obesity. *Eur J Intern Med*, 113, pp. 1-5.
- Dahl, D. *et al.* (2022). 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*, 327(6), pp. 534-545.
- De Block, C. *et al.* (2023). Tirzepatide for the treatment of adults with type 2 diabetes: An endocrine perspective. *Diabetes Obes Metab*, 25(1), pp. 3-17.
- Del Prato, S. *et al.* (2021). Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*, 398(10313), pp. 1811-1824.

- DGS. (2015). Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus Tipo 2 no Adulto (Norma nº 052/2011 atualizada a 27/04/2015) [Em linha]. Disponível em <https://normas.dgs.min-saude.pt/2011/12/27/abordagem-terapeutica-farmacologica-na-diabetes-mellitus-tipo-2-no-adulto/> [Consultado em 20/02/2023/].
- DGS. (2017). Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto (Norma nº 019/2011 atualizada a 11/05/2017) [Em linha]. [Consultado em 25/07/2023/].
- DGS. (2023). Hipertensão Arterial [Em linha]. Disponível em <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-do-coracao/hipertensao-arterial/#o-que-e-a-hipertensao-arterial> [Consultado em 23/07/2023/].
- Dutta, P. *et al.* (2023). Tirzepatide: A Promising Drug for Type 2 Diabetes and Beyond. *Cureus*, 15(5), pp. 1-12.
- Forzano, I. *et al.* (2022). Tirzepatide: A Systematic Update. *Int J Mol Sci*, 23(23), pp. 1-16.
- Frías, J. P. *et al.* (2021). Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 385(6), pp. 503-515.
- Gallwitz, B. (2022). Clinical perspectives on the use of the GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide for the treatment of type-2 diabetes and obesity. *Frontiers in Endocrinology*, 13, pp. 1-13.
- Garvey, W. T. (2022). New Horizons. A New Paradigm for Treating to Target with Second-Generation Obesity Medications. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 107(4), pp. e1339-e1347.
- Gautier, J. F., Choukem, S. P. e Girard, J. (2008). Physiology of incretins (GIP and GLP-1) and abnormalities in type 2 diabetes. *Diabetes Metabolism*, 34 Suppl 2, pp. 565-572.
- Holst, J. J. e Rosenkilde, M. M. (2020). GIP as a Therapeutic Target in Diabetes and Obesity: Insight From Incretin Co-agonists. *J Clin Endocrinol Metab*, 105(8), pp. e2710–e2716.

- Inagaki, N. *et al.* (2022). Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy compared with dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (SURPASS J-mono): a double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinology*, 10(9), pp. 623-633.
- Jastreboff, A. M. *et al.* (2022). Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *The New England Journal of Medicine*, 387(3), pp. 205-216.
- Jastreboff, A. M. e Kushner, R. F. (2023). New Frontiers in Obesity Treatment: GLP-1 and Nascent Nutrient-Stimulated Hormone-Based Therapeutics. *Annu Rev Med*, 74, pp. 125-139.
- Jung, H. N. e Jung, C. H. (2022). The Upcoming Weekly Tides (Semaglutide vs. Tirzepatide) against Obesity: STEP or SURPASS? *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, 31(1), pp. 28-36.
- Kadowaki, T. *et al.* (2022). 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, randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinology*, 10(9), pp. 634-644.
- Kaneko, S. (2022). Tirzepatide: A Novel, Once-weekly Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes* 18(1), pp. 10-19.
- Lafferty, R. A., Flatt, P. R. e Irwin, N. (2022). Is polypharmacy the future for pharmacological management of obesity? *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, 23, pp. 1-11.
- Lisco, G. *et al.* (2022). Basal insulin intensification with GLP-1RA and dual GIP and GLP-1RA in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus: A rapid review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 13, pp. 1-18.
- Ludvik, B. *et al.* (2021). 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 randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet*, 398(10300), pp. 583-598.

- Malik, I. O., Petersen, M. C. e Klein, S. (2022). Glucagon-like peptide-1, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, and glucagon receptor poly-agonists: a new era in obesity pharmacotherapy. *Obesity (Silver Spring)*, 30(9), pp. 1718-1721.
- Min, T. e Bain, S. C. (2021). The Role of Tirzepatide, Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist, in the Management of Type 2 Diabetes: The SURPASS Clinical Trials. *Diabetes Ther*, 12(1), pp. 143-157.
- Mishra, R. *et al.* (2023). Adverse Events Related to Tirzepatide. *J Endocr Soc*, 7(4), pp. 1-9.
- Naseralallah, L. e Aboujabal, B. (2023). Profile of tirzepatide in the management of type 2 diabetes mellitus: design, development, and place in therapy. *Expert Opin Pharmacother*, 24(4), pp. 407-418.
- Nauck, M. A. e D'Alessio, D. A. (2022). Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regrading glycaemic control and body weight reduction. *Cardiovasc Diabetol*, 21(1), pp. 1-16.
- Nauck, M. A. *et al.* (2021). The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. *Diabetes Obes Metab*, 23 Suppl 3, pp. 5-29.
- Nowak, M., Nowak, W. e Grzeszczak, W. (2022). Tirzepatide - a dual GIP/GLP-1 receptor agonist - a new antidiabetic drug with potential metabolic activity in the treatment of type 2 diabetes. *Endokrynol Pol*, 73(4), pp. 745-755.
- OPAS. (2023). Doenças Cardiovasculares [Em linha]. Disponível em <<https://www.paho.org/pt/topicos/doencas-cardiovasculares>> [Consultado em 25/07/2023/].
- Pelle, M. C. *et al.* (2021). Role of a Dual Glucose-Dependent Insulinotropic Peptide (GIP)/Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist (Twincretin) in Glycemic Control: From Pathophysiology to Treatment. *Life*, 12(1), pp. 1-20.

- Pirro, V. *et al.* (2022). Effects of Tirzepatide, a Dual GIP and GLP-1 RA, on Lipid and Metabolite Profiles in Subjects With Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 107(2), pp. 363-378.
- Rehfeld, J. F. (2018). The Origin and Understanding of the Incretin Concept. *Frontiers in Endocrinology*, 9, pp. 1-7.
- Report, W. E. R. O. (2022). WHO European Regional Obesity Report 2022. WHO Regional Office for Europe.
- Rosenstock, J. *et al.* (2021). 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, randomised, phase 3 trial. *Lancet*, 398(10295), pp. 143-155.
- Ryan, D. H. (2021). Next Generation Antiobesity Medications: Setmelanotide, Semaglutide, Tirzepatide and Bimagrumb: What do They Mean for Clinical Practice? *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, 30(3), pp. 196-208.
- Seino, Y., Fukushima, M. e Yabe, D. (2010). GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. *Journal of Diabetes Investigation*, 1(1-2), pp. 8-23.
- Singh, S. *et al.* (2021). Pharmacogenomics of Medication-Induced Weight Gain and Antiobesity Medications. *Obesity (Silver Spring)*, 29(2), pp. 265-273.
- Sinha, R. *et al.* (2023). Efficacy and Safety of Tirzepatide in Type 2 Diabetes and Obesity Management. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, 32(1), pp. 25-45.
- Syed, Y. Y. (2022). Tirzepatide: First Approval. *Drugs*, 82(11), pp. 1213-1220.
- Tak, Y. J. e Lee, S. Y. (2021). Anti-Obesity Drugs: Long-Term Efficacy and Safety: An Updated Review. *World Journal of Men's Health*, 39(2), pp. 208-221.
- Tinajero, M. G. e Malik, V. S. (2021). An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 50(3), pp. 337-355.

- Wang, L. (2022). Designing a Dual GLP-1R/GIPR Agonist from Tirzepatide: Comparing Residues Between Tirzepatide, GLP-1, and GIP. *Drug Des Devel Ther*, 16, pp. 1547-1559.
- WHO. (2021). Obesity and overweight [Em linha]. Disponível em <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>> [Consultado em 01/02/2023/].
- Yu, D. *et al.* (2023). Effect of the Dual Dual Glucose-Dependent Insulinotropic Peptide/Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist Tirzepatide on Lipid Profile and Waist Circumference: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther*, pp. 1-10.