

AVALIAÇÃO DA TIRZEPATIDA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 A PARTIR DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

Evaluation of tirzepatide in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus based on randomized clinical trials

João Victor Diógenes Lima¹; Felipe Nascimento Brandão¹; Carla Costa Puglia¹;
Marília Dorea Belo Landim¹; Augusto Silva Cunha Guimarães¹;
Júlia Santana da Silva Barbosa¹; Marcela Maria Santana Barreiro¹;
Jamile Hentoni dos Santos Oliveira¹; Guilherme de Cerqueira Greco¹;
Maria Eduarda Carvalho Bandeira¹; Bruna dos Anjos Pereira²; Andrew Pereira da Silva³

RESUMO

A tirzepatida é a primeira medicação de seu tipo, aprovada pela Food and Drug Administration (FDA), a atuar como um polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) de ação dupla e agonista do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), sendo altamente eficaz tanto na manutenção de um estado glicêmico normal como na perda de peso no diabetes mellitus tipo 2. O presente estudo de revisão buscou avaliar a eficácia da tirzepatida no tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2, a partir de ensaios clínicos randomizados publicados na literatura médica atual. Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa realizada por meio da base de dados PubMed, que levou em consideração os seguintes critérios de inclusão: ensaios clínicos randomizados; artigos publicados no último ano (2023-2024); que possuíam texto completo disponível nos idiomas inglês, português ou espanhol e que abordassem acerca do uso da tirzepatida em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Ficou constatado que a tirzepatida é uma opção terapêutica eficaz para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2, apresentando redução significativa na hemoglobina glicada (HbA1c) e perda de peso em comparação com insulina lispro. A terapia com tirzepatida mostrou reduzir a HbA1c em 2,1% após 52 semanas, em contraste com 1,1% na insulina lispro, além de promover uma perda média de 9,0 kg. Em ensaios comparativos com semaglutida, a tirzepatida revelou eficácia semelhante em termos de perfil de segurança e efeitos adversos, mas com melhores resultados em termos de controle glicêmico e redução de peso. Adicionalmente, dados de estudos que analisaram pacientes com diferentes padrões glicêmicos indicam que a tirzepatida proporciona melhores reduções na HbA1c e na glicemia pós-prandial em comparação com insulina basal.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus Tipo 2; Tirzepatida; Ensaio Clínico Randomizado.

ABSTRACT

Tirzepatide is the first medication of its kind, approved by the Food and Drug Administration (FDA), to act as a dual-acting glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist, being highly effective both in maintaining a normal glycemic state and in weight loss in type 2 diabetes mellitus. The present review study sought to evaluate the efficacy of tirzepatide in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus, based on randomized clinical trials published in the current medical literature. This is an integrative review research carried out through the PubMed database, which took into account the following inclusion criteria: randomized clinical trials; articles published in the last year (2023-2024); that had full text available in English, Portuguese or Spanish and that addressed the use of tirzepatide in patients with type 2 diabetes mellitus. It was found that tirzepatide is an effective therapeutic option for the treatment of type 2 diabetes mellitus, presenting a significant reduction in glycated hemoglobin (HbA1c) and weight loss compared to insulin lispro. Therapy with tirzepatide was shown to reduce HbA1c by 2.1% after 52 weeks, in contrast to 1.1% with insulin lispro, in addition to promoting an average loss of 9.0 kg. In comparative trials with semaglutide, tirzepatide showed similar efficacy in terms of safety profile and adverse effects, but with better results in terms of glycemic control and weight loss. Additionally, data from studies that analyzed patients with different glycemic patterns indicate that tirzepatide provides better reductions in HbA1c and postprandial glycemia compared to basal insulin.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus; Tirzepatide; Randomized Clinical Trial.

1. Faculdade Zarns
2. UniFG - Campus Brumado
3. Universidade Federal de Pernambuco

Autor de correspondência

Andrew Pereira da Silva



INTRODUÇÃO

A tirzepatida é um novo medicamento para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 aprovado pela Food and Drug Administration (FDA). Trata-se da primeira medicação de seu tipo a atuar como um polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) de ação dupla e agonista do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), sendo altamente eficaz tanto na manutenção de um estado glicêmico normal como na perda de peso no diabetes mellitus tipo 2.^{1,2}

Sabe-se que após 15 a 20 minutos de ingestão das refeições, as concentrações plasmáticas de GLP-1 e GIP se elevam, o que promove a estimulação de seus receptores nas células pancreáticas para ativar uma resposta insulínica que é dependente de glicose e proporcional para atuar na facilitação da eliminação da carga de carboidratos e gordura a ser absorvida.^{3,4}

A tirzepatida, desse modo, é uma alternativa viável para suplementar o efeito incretina na promoção do controle glicêmico, uma vez que esse impacto é enfraquecido no diabetes, com os benefícios adicionais de redução da hemoglobina glicada (HbA1c), perda de peso, saúde cardiovascular, além da obtenção de um bom perfil de lipoproteínas e melhorias no grau de esteato-hepatite não alcoólica (NASH).^{5,6}

Verificou-se em uma série de ensaios clínicos que a eficácia do tirzepatide em doses variadas foi comparada com a de outros medicamentos prescritos nos dias atuais, incluindo semaglutida, dulaglutida e metformina. Além disso, a tirzepatida superou de forma

significativa a dulaglutida, semaglutida, degludeca e glargina em relação aos seus efeitos nos níveis de glicemia pós-prandial e em jejum, bem como na diminuição na HbA1c.⁷⁻⁹

Os benefícios da tirzepatida superam suas desvantagens, tornando-se o primeiro de seu tipo a ser estudado em ensaios clínicos. Entretanto, ainda necessita da compreensão abrangente de seus potenciais efeitos adversos.⁹ Diante disso, o objetivo do presente estudo de revisão é avaliar a eficácia da tirzepatida no tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2, a partir de ensaios clínicos randomizados publicados na literatura médica atual.

METODOLOGIA

O estudo foi construído a partir de uma pesquisa de revisão integrativa, realizada em setembro de 2024, por meio de uma busca avançada na base de dados PubMed. Para a seleção dos artigos na referida plataforma, foram utilizados os seguintes descritores a partir do Medical Subject Headings (MeSH): “Type 2 diabetes” e “Tirzepatide”, e seus respectivos termos traduzidos na língua portuguesa: “Diabetes tipo 2” e “Tirzepatida”. Os descritores foram relacionados através do Operador Booleano “AND”.

Os critérios de inclusão selecionados para a referida pesquisa foram: ensaios clínicos randomizados; artigos publicados no último ano (2023-2024); que possuíam texto completo disponível, nos idiomas português, inglês ou espanhol e que abordassem acerca do uso da tirzepatida no tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Os critérios de exclusão

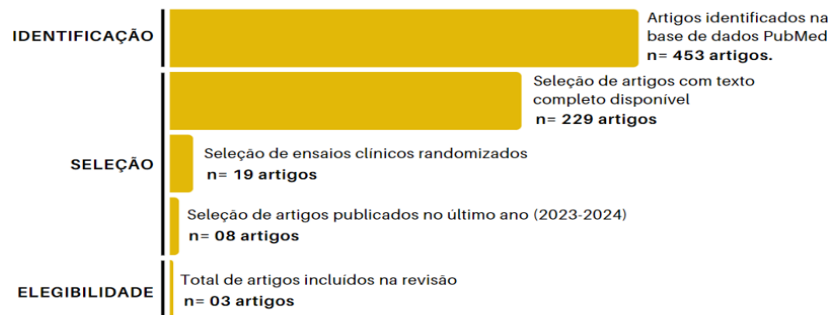
estabelecidos foram artigos em duplicidade na base de dados e aqueles que não abordassem a temática analisada.

RESULTADOS

Com base na aplicação dos métodos de busca descritos, foram encontrados 453 artigos. Em seguida, foram aplicados os critérios de inclusão, na seguinte ordem: a partir da seleção

de artigos com texto completo disponível, foram encontrados 229 artigos; ao serem selecionados ensaios clínicos randomizados, encontraram-se como resultado 19 artigos. Por fim, ao buscar-se por artigos publicados no último ano (2023-2024), foram encontrados 08 artigos. A partir de uma avaliação crítica dos títulos e resumos com base nos critérios de exclusão, foram selecionados 03 artigos, conforme esquematizado na figura 1, e que se encontram descritos na tabela 1.

Figura 1: Fluxograma de processo de identificação e seleção de artigos.



Fonte: autoral, com base na metodologia aplicada na pesquisa.

Tabela 1. Artigos selecionados para a revisão integrativa

| Autor/Ano | Giorgino et al., 2024 | Osumili et al., 2024 | Rosenstock et al., 2024 |
|------------------------------|---|--|---|
| Título | <i>Effects of Tirzepatide Versus Basal Insulin in People With Type 2 Diabetes and Different Baseline Glycemic Patterns: Post Hoc Analyses of the SURPASS-3 and SURPASS-4 Trials</i> | <i>Tirzepatide 5, 10 and 15 mg versus injectable semaglutide 0.5 mg for the treatment of type 2 diabetes: An adjusted indirect treatment comparison</i> | <i>Tirzepatide vs Insulin Lispro Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes: The SURPASS-6 Randomized Clinical Trial</i> |
| Objetivos | Avaliar a eficácia da tirzepatida versus insulina basal degludeca e glargina em participantes com diabetes mellitus tipo 2 e diferentes padrões glicêmicos basais. | Comparar a eficácia e a segurança de tirzepatida 5, 10 e 15 mg com semaglutida subcutânea 0,5 mg como tratamento de segunda linha para adultos com diabetes mellitus tipo 2, após monoterapia com metformina. | Avaliar a eficácia e a segurança da tirzepatida versus insulina lispro como terapia adjuvante à insulina glargina em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. |
| Tipo de Estudo | Análise post hoc de 2 ensaios clínicos randomizados abertos de fase 3. | Dados agregados publicados de 2 ensaios clínicos randomizados. | Ensaio clínico randomizado aberto de fase 3b. |
| Método/ Amostra | A randomização foi 1:1:1:1 para tirzepatida 5, 10 ou 15 mg ou insulina degludeca uma vez ao dia, com um período de tratamento de 52 semanas (SURPASS-3). A randomização foi 1:1:1:3 para tirzepatida 5, 10 ou 15 mg ou insulina glargina, tratados por ≥ 52 semanas (SURPASS-4). | As comparações de tratamento indiretas ajustadas (aITCs) foram realizadas usando o método de Bucher para comparar a eficácia e a segurança relativas de tirzepatida 5, 10 e 15 mg versus semaglutida 0,5 mg por meio de um comparador comum (semaglutida subcutânea 1,0 mg). | Os participantes foram randomizados (na proporção de 1:1:1:3) para receber injeções subcutâneas uma vez por semana de tirzepatida (5 mg [n = 243], 10 mg [n = 238] ou 15 mg [n = 236]) ou insulina lispro prandial três vezes ao dia (n = 708). |
| Principais Resultados | A tirzepatida foi associada a um controle glicêmico superior em comparação à insulina, independentemente do padrão glicêmico basal. | As reduções de hemoglobina glicada e peso foram significativamente maiores para todas as doses de tirzepatida versus semaglutida 0,5 mg com um perfil de eventos adversos comparável. | A tirzepatida semanal comparada à insulina prandial como tratamento adicional com insulina glargina demonstrou reduções na hemoglobina glicada e no peso corporal com menos hipoglicemia. |

Fonte: autoral, com base nas referências consultadas para a revisão integrativa.

DISCUSSÃO

Nos casos em que o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 (DM2) com medicamentos orais não é eficaz, as diretrizes recentes no tema recomendam a adição de terapias injetáveis direcionadas à incretina, como os agonistas do receptor de peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1), para o controle glicêmico, em vez de optar pela insulina basal. No entanto, efeitos adversos, como sintomas gastrointestinais, e os hábitos de prescrição dos clínicos frequentemente levam à escolha, nesses casos, da insulina basal, que possui efeitos limitados na glicemia sérica de jejum.¹⁰⁻¹²

Adicionalmente, quando a dose diária de insulina basal ultrapassa 0,5 UI/kg, as recomendações indicam a adição de um agonista do receptor de peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1), que oferece controle glicêmico similar ou levemente superior, além de ter menos efeitos adversos e promover a perda de peso em comparação com a insulina prandial. Contudo, na prática, essa abordagem não é frequentemente seguida antes de intensificar a terapia insulínica com a introdução de insulina prandial.¹⁰

Ainda, em 2024 houve atualização nos padrões de cuidados médicos em diabetes pela Associação Americana de Diabetes (ADA), que reiterou a importância da perda de peso modesta e sustenta em pacientes com DM2 e sobrepeso ou obesidade, o que implicaria em um melhor controle glicêmico, da pressão arterial e dos lipídios. A Associação Europeia para o Estudo da Diabetes, por sua vez, recomenda nesse grupo a

utilização de um medicamento eficaz na redução da glicose e do peso corporal, a exemplo dos polipeptídeos insulínotropicos dependentes de glicose (GIP) e os agonistas GLP-1.¹¹

Buscando oferecer um melhor tratamento para pacientes portadores de DM2, recentes estudos avaliaram o uso da tirzepatida no controle glicêmico. Esse agonista dos receptores GIP e GLP-1, já aprovado para uso e indicado como terapia adjuvante à dieta e exercícios físicos para controle glicêmico em portadores de DM2, foi alvo dos estudos SURPASS, uma série de estudos multicêntricos que compararam o tirzepatida a outros tratamentos e seus efeitos a longo prazo sobre a glicemia.¹⁰⁻¹²

O estudo multicêntrico SURPASS-6 comparou eficácia e a segurança da adição da tirzepatida à insulina basal ou adição de insulina prandial três vezes ao dia em 1.428 pacientes de 15 diferentes países com DM2 inadequadamente controlado que faziam uso de insulina basal com ou sem metformina. Esses pacientes foram randomizados para receber tirzepatida subcutânea semanal nas doses de 5 mg (n = 243), 10 mg (n = 238) ou 15 mg (n = 236) ou insulina prandial lispro três vezes ao dia (n=708) e avaliados quanto à mudança de peso corporal e alcance de meta de hemoglobina glicosilada (HbA1c) de, pelo menos, menor que 7,0%.¹⁰

Após 52 semanas foi observada redução na linha de base na HbA1c de 2,1% na coorte agrupada que fez uso de tirzepatida frente a 1,1% nos pacientes que receberam insulina lispro, o que resultou em níveis médios de HbA1c de 6,7% vs

7,7% respectivamente. Além disso, houve maior redução no peso corporal em relação à linha de base no grupo que recebeu tirzepatida em comparação com o grupo que recebeu insulina lispro (-9,0 kg vs 3,2 kg). No entanto, embora a ocorrência de sintomas gastrointestinais tenha sido mais prevalente no grupo tirzepatida, a ocorrência de hipoglicemia foi superior no grupo que recebeu insulina lispro.¹⁰

O estudo SURPASS-2, por sua vez, evidenciou redução glicêmica e perda de peso superior em pacientes com DM2 que fizeram uso de tirzepatida em comparação com aqueles que receberam semaglutida, fármaco que também é um análogo do receptor GLP-1. Contudo, esse ensaio clínico randomizado não conseguiu realizar uma comparação direta entre todas as doses de semaglutida, principalmente na dose de manutenção inicial de 0,5 mg que é comumente observada na prática clínica.¹¹

Nesse sentido, recente ensaio clínico randomizado para abordar essa lacuna comparou eficácia e segurança de tirzepatida nas doses de 5, 10 e 15 mg com semaglutida subcutânea 0,5 mg a partir de dados agregados publicados dos estudos SURPASS-2 e SUSTAIN 7. Após 40 semanas de ambos os estudos, foi observado que nos pacientes que fizeram uso de tirzepatida, independente da dose, apesar de não apresentarem perfis de efeitos adversos diferentes em comparação com o grupo que recebeu semaglutida, apresentou redução estatisticamente significativa nos níveis de hemoglobina glicada e no peso corporal.¹¹

Ademais, outro recente estudo avaliou a eficácia que a tirzepatida apresenta em diferentes padrões glicêmicos em comparação com pacientes com DM2 que fizeram insulina basal degludeca e glargina através de uma análise dos dados dos ensaios SURPASS-3 e SURPASS-4. Os dados obtidos após 52 semanas de intervenções evidenciaram reduções de HbA1c, glicemia de jejum e pós-prandial nos pacientes que receberam ambas as intervenções, mas que apenas os que receberam tirzepatida tiveram reduções maiores na HbA1c e na glicemia pós-prandial do que os pacientes que receberam as insulinas, independente do padrão glicêmico basal.¹²

CONCLUSÃO

Os estudos recentes demonstram que a tirzepatida é uma opção terapêutica eficaz para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2, apresentando redução significativa na hemoglobina glicada (HbA1c) e perda de peso em comparação com insulina lispro. A terapia com tirzepatida mostrou reduzir a HbA1c em 2,1% após 52 semanas, em contraste com 1,1% na insulina lispro, além de promover uma perda média de 9,0 kg. Em ensaios comparativos com semaglutida, a tirzepatida revelou eficácia semelhante em termos de perfil de segurança e efeitos adversos, mas com melhores resultados em termos de controle glicêmico e redução de peso. Adicionalmente, dados de estudos que analisaram pacientes com diferentes padrões glicêmicos indicam que a tirzepatida proporciona melhores reduções na HbA1c e na glicemia pós-

prandial em comparação com insulina basal. Esses achados destacam a tirzepatida como uma alternativa promissora e eficaz no manejo da diabetes tipo 2, com um perfil de segurança aceitável.

REFERÊNCIAS

1. Chavda VP, Ajabiya J, Teli D, Bojarska J, Apostolopoulos V. Tirzepatide, a new era of dual-targeted treatment for diabetes and obesity: a mini-review. *Molecules*. 2022;27:4315.
2. Finan B, Ma T, Ottaway N. Unimolecular dual incretins maximize metabolic benefits in rodents, monkeys, and humans. *Sci Transl Med*. 2013;5:209.
3. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132:2131-2157.
4. Nowak M, Nowak W, Grzeszczak W. 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*. 2022;73:745-755.
5. Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How may GIP enhance the therapeutic efficacy of GLP-1? *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31:410-421.
6. Frías JP, Nauck MA, Van J. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392:2180-2193.
7. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385:503-515.
8. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398:583-598.
9. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I. 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*. 2021;398:1811-1824.
10. Rosenstock J, Frías JP, Rodbard HW, Tofé S, Sears E, Huh R, et al. Tirzepatide vs insulin lispro added to basal insulin in type 2 diabetes: the SURPASS-6 randomized clinical trial. *Jama*. 2023;330(17):1631-1640.
11. Osumili B, Fan L, Paik JS, Pantalone KM, Ranta K, Sapin H, et al. Tirzepatide 5, 10 and 15 mg versus injectable semaglutide 0.5 mg for the treatment of type 2 diabetes: An adjusted indirect treatment comparison. *Diabetes Res Clin Pract*. 2024;212:111717.
12. Giorgino F, Franco DR, Nicolay C, Hemmingway A, Rodriguez A, & Wiese RJ. Effects of Tirzepatide Versus Basal Insulins in People With Type 2 Diabetes and Different Baseline Glycemic Patterns: Post Hoc Analyses of the SURPASS-3 and SURPASS-4 Trials. *Diabetes Care*. 2024;47(6):1020-1027.

Observação: os/(as) autores/(as) declaram não existir conflitos de interesses de qualquer natureza.