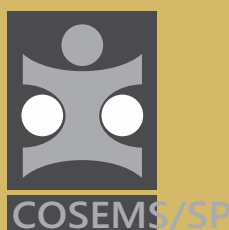
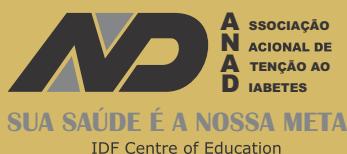


Apoios:



Conselho de Secretários Municipais  
de Saúde do Estado de São Paulo  
"Dr. Sabastião de Moraes"  
Fundado em Março de 1988



# Diabetes Clínica News

REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO DIABETES E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

DE 18 À 22

## ÍNDICE

**NOVEMBRO  
2024**

- 01 - SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ..... 02**
- 02 - DIABETES E PROBLEMAS RENAIIS PODEM CAUSAR DOENÇAS CARDÍACAS DÉCADAS ANTES ..... 07**
- 03 - DESPERTANDO PARA O FENÔMENO DO AMANHECER NO DIABETES ..... 04**
- 04 – NOVO NORDISK AFIRMA EXPECTATIVA DE PERDA DE PESO EM 25% PARA MEDICAMENTO EXPERIMENTAL CAGRISEMA ..... 08**
- 05 – PERDA DE PESO E BENEFÍCIOS CARDIOMETABÓLICOS DO ZEPBOUND SE MANTÊM POR 3 ANOS ..... 09**
- 06 - TIRZEPATIDE É SEGURO, EFICAZ PARA PERDA DE PESO PREVENINDO A PROGRESSÃO DO DIABETES EM 3 ANOS ..... 11**

## 01 - SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO



Esclarecimentos da Sociedade Brasileira de Hipertensão para todos os profissionais de saúde sobre as Diretrizes Europeias de Hipertensão 2024

(<https://www.sbh.org.br/arquivos/esclarecimentos-da-sociedade-brasileira-de-hipertensao-para-todos-os-profissionais-de-saude-sobre-as-diretrizes-europeias-de-hipertensao-2024/>)

No último Congresso da Sociedade Europeia de Cardiologia foi apresentada a Diretriz Europeia de Pressão Arterial Elevada e Hipertensão Arterial, que foi publicada posteriormente no periódico *European Heart Journal*, trazendo algumas novidades em definições e estratégias terapêuticas que tem motivado divulgações nos meios de comunicação chamando a atenção para valores de pressão arterial que antes eram considerados normais, agora definidos como pressão elevada. A forma como estas mensagens estão sendo veiculadas vem deixando dúvidas, na população e também entre os profissionais de saúde, de como estas recomendações irão impactar no manejo da hipertensão em nosso país.



A Sociedade Brasileira de Hipertensão, que congrega especialistas de várias áreas médicas e de outras profissões da área da



Saúde que se dedicam aos cuidados da hipertensão arterial vem a público para esclarecimentos a respeito da Diretriz Europeia.

É importante destacar que não houve mudanças nos valores de pressão arterial que definem o diagnóstico de hipertensão arterial, quais sejam maiores ou iguais a 140/90 mmHg, idêntico aos valores adotados aqui no Brasil, de acordo com as últimas diretrizes publicadas em 2021. A novidade foi atribuir a definição de pressão arterial elevada para valores entre 120/70 mmHg e 140/90 mmHg, e de pressão não elevada para valores inferiores a 120/70 mmHg. A intenção dos coordenadores da diretriz europeia foi dar a ideia de que a hipertensão é uma condição clínica onde existe uma continuidade no seu desenvolvimento, e que o risco cardiovascular aumenta já a partir de valores mais baixos. É bem reconhecido há mais de 20 anos, baseado em uma revisão de estudos clínicos, que a partir de valores de pressão arterial acima de 115 / 75 mmHg o risco cardiovascular aumenta a cada incremento de 20 mmHg para pressão sistólica e 10 mmHg para a pressão diastólica, exigindo cuidados e acompanhamento, além de adoção de hábitos saudáveis de vida. Na diretriz brasileira de 2020, classificamos os indivíduos com valores de pressão arterial entre 130/85 e 140/90 como pré-hipertensão enfatizando a adoção de hábitos de vida saudáveis neste grupo, além de orientar medidas fora do consultório e no caso da presença de outros fatores de risco ou doenças associadas indicando a necessidade de uso de medicação.

Para a SBH, há dois pontos críticos a esta nova recomendação: 1) a denominação pressão elevada traz confusão aos pacientes visto que sempre usamos o termo pressão alta para designar hipertensão, e separar as duas situações fica difícil. O termo pré-hipertensão dá a mesma noção de

continuidade da doença e reforça a necessidade de controle neste grupo com medidas de mudanças de estilo de vida saudável. 2) o valor de pressão diastólica de 70 mmHg é muito baixo para esta definição e não existe evidência robusta para considerá-lo.

As próximas diretrizes brasileiras de hipertensão estão sendo elaboradas com a programação de publicação em 2025, e até lá manteremos as mesmas recomendações da diretriz publicada em 2021. O momento é oportuno para chamarmos atenção para intensificar ações de melhora no diagnóstico da hipertensão arterial e no controle da pressão arterial entre os hipertensos, que é insatisfatório em nosso país, atingindo apenas 30%. Adoção aos hábitos de vida saudáveis (redução do consumo de sódio na dieta, atividade física regular, controle do peso e do estresse), e estratégias para melhorar a adesão ao tratamento medicamentoso são fundamentais para se atingir este objetivo.

Controlar a pressão arterial salva vidas!■

## 02 - DIABETES E PROBLEMAS RENAIIS PODEM CAUSAR DOENÇAS CARDÍACAS DÉCADAS ANTES

Healthday  
Principais Conclusões

- Diabetes tipo 2 combinado com doença renal pode ser devastador para a saúde cardíaca de uma pessoa
- Diabetes e doença renal são fatores de risco para a saúde cardíaca por si só
- Mas os homens com ambas as condições desenvolvem problemas cardíacos 28 anos antes, e as mulheres 26 anos antes

SEGUNDA-FEIRA, 11 de novembro de 2024  
(HealthDay News) — Pessoas com Diabetes

tipo 2 e doença renal crônica enfrentam um duplo golpe na saúde cardíaca, diz um novo estudo.

Homens com Diabetes e doença renal desenvolverão problemas de saúde cardíaca 28 anos antes do que aqueles sem nenhuma das condições, relataram pesquisadores hoje em uma reunião da American Heart Association em Chicago.



Resultados mostram que mulheres com Diabetes e doença renal desenvolverão problemas cardíacos 26 anos antes.

“Nossas descobertas ajudam a interpretar a combinação de fatores de risco que levarão a um alto risco previsto de doença cardiovascular e em que idade eles têm impacto no risco”, disse o principal autor do estudo, Vaishnavi Krishnan, pesquisador da Northwestern University em Chicago e estudante de medicina na Boston University School of Medicine, em um comunicado à imprensa.



Northwestern  
University



“Por exemplo, se alguém tem níveis quase elevados de pressão arterial, glicose e/ou função renal prejudicada, mas ainda não tem hipertensão, Diabetes ou doença renal crônica, seu risco pode não ser reconhecido”, disse Krishnan.

Para o estudo, os pesquisadores usaram dados da pesquisa federal de saúde de 2011 a 2020 para criar perfis de risco cardíaco para pessoas com Diabetes tipo 2, doença renal ou ambos.

Doença renal e Diabetes tipo 2 são dois dos quatro componentes da síndrome cardiovascular-rim-metabólica (CKM), que a associação cardíaca define como o risco geral à saúde que surge da interação de doenças cardíacas, problemas renais,

Diabetes e obesidade.

Os resultados mostram que adultos com doença renal crônica desenvolvem maior risco de doença cardíaca oito anos antes do que aqueles com rins saudáveis.

Da mesma forma, pessoas com Diabetes tipo 2 apresentam risco aumentado de doença cardíaca cerca de uma década antes do que aquelas sem Diabetes.

Mas, quando combinadas, as duas condições parecem trabalhar juntas para aumentar ainda mais o risco à saúde cardíaca, descobriram os pesquisadores.

Adultos com Diabetes tipo 2 e doença renal têm um risco cardíaco maior a partir dos 42 anos para mulheres e 35 para homens. Isso é 26 e 28 anos antes, respectivamente, em comparação com pessoas sem os dois problemas de saúde, descobriram os pesquisadores.

No entanto, os pesquisadores alertaram que suas descobertas são baseadas em uma população simulada.

"Este é um passo inicial no processo de compreensão de como um modelo de risco funciona", disse a pesquisadora Dra. Sadiya Khan em um comunicado à imprensa. Khan é professora de epidemiologia cardiovascular e

professora associada de cardiologia, ciências sociais médicas e medicina preventiva na Northwestern School of Medicine.



Como essas descobertas foram apresentadas em uma reunião médica, elas devem ser consideradas preliminares até serem publicadas em um periódico revisado por pares.



Mais informações  
A American Heart Association tem mais

informações sobre a síndrome cardiovascular-rim-metabólica .

FONTE: American Heart Association ■

### 03 - DESPERTANDO PARA O FENÔMENO DO AMANHECER NO DIABETES

Medscape

O "fenômeno do amanhecer" (DP) descreve um padrão no qual episódios de hiperglicemia são vivenciados por pacientes com Diabetes ou pré-Diabetes durante as primeiras horas da manhã (geralmente entre 3:00 e 8:00 da manhã). Ele ocorre tipicamente na ausência de hipoglicemia noturna prévia.

O termo foi cunhado pela primeira vez por Schmidt e colegas em 1981 para se referir a um aumento na glicemia de jejum matinal em pacientes com Diabetes tipo 1 (DT1). Desde então, foi identificado em pacientes com Diabetes tipo 2 (DT2) — dependentes e não dependentes de insulina . Se a hiperglicemia persistir até as últimas horas da manhã, às vezes é chamada de "fenômeno do amanhecer prolongado".

A DP é bastante comum , afetando 54% dos indivíduos com DT1, 55% dos indivíduos com DT2 e aproximadamente 30% dos indivíduos com pré-Diabetes ou resistência à insulina.

Pesquisas sugerem que pacientes com Diabetes com DP têm resultados piores e maiores taxas de mortalidade por todas as causas do que aqueles sem DP. Em particular, o DP pode piorar o controle glicêmico geral no DT2, levando a um aumento nos níveis de A1c de até 0,4%. Um estudo de 3.642 pacientes com DT2 descobriu que cada redução de 1% na A1c estava associada a um risco médio 14% menor de infarto do miocárdio

(8%-21%;  $P < 0,0001$ ) e risco 37% menor

de complicações microvasculares (33%-41%,  $P < 0,0001$ ). Portanto, lidar com o DP pode potencialmente ter um impacto benéfico na redução da mortalidade.

## Fisiopatologia da DP

“O fenômeno do amanhecer é provavelmente devido a uma série de hormônios que aumentam perto das horas da manhã”, disseram ao *Medscape Medical News* Marc-Andre Cornier, MD, professor de medicina, e James A. Keating, titular da Cátedra de Diabetes da Universidade Médica da Carolina do Sul, em Charleston, Carolina do Sul .



Ao longo do dia, o metabolismo da glicose hepática flutua , com um aumento na glicogênólise e gliconeogênese durante as primeiras horas da manhã. Em pessoas sem Diabetes, a insulina plasmática tende a permanecer estável e consistente durante a noite, com um ligeiro aumento transitório na secreção de insulina pouco antes do amanhecer. Este aumento na insulina suprime a produção de glicose hepática, prevenindo assim a hiperglicemia. Mas na ausência de insulina suficiente, este aumento transitório na produção de glicose hepática pode levar à hiperglicemia.

Além disso, o cortisol e o hormônio do crescimento aumentam durante a noite, especialmente pela manhã, explicou Cornier, que também é diretor da Divisão de Endocrinologia, Diabetes e Doenças Metabólicas, Departamento de Medicina, Universidade Médica da Carolina do Sul, Charleston, Carolina do Sul. “Isso é normal e acontece em todos, e para a maioria das pessoas, o corpo cuida disso.”

Kevin Peterson, MD, MPH, vice-presidente de cuidados primários da American Diabetes Association, descreveu a DP como uma

“mudança dinâmica causada por um corpo saudável se preparando para acordar”. Mas em pessoas com resistência à insulina, pré-Diabetes ou Diabetes, o corpo não consegue compensar o pico de hormônios, levando a um aumento na glicemia e hiperglicemia.



A interrupção do relógio circadiano molecular está associada ao DP no DT2. A pesquisa de Huang e colegas sugere que o DP está intimamente associado à má qualidade do sono. Além disso, um componente genético pode mediar a associação: a expressão de mRNA dos genes do relógio circadiano é “amortecida” nos leucócitos periféricos de pacientes com Diabetes e má qualidade do sono — particularmente os genes *BMAL1* e *PER1* .

Os autores do estudo sugerem que essas descobertas “podem ajudar a reconhecer um novo mecanismo fisiopatológico da DP e encontrar um novo alvo para o gerenciamento e tratamento do DT2”.

Outro estudo descobriu que uma expressão temporal alterada dos genes *rev-erba* e *rev-erbb* pode explicar o DP, apontando também para um possível alvo futuro para intervenção.

## Avaliando o DP

Peterson observou que a DP “pode não causar nenhum sintoma, embora às vezes os efeitos colaterais de um alto nível de glicose no sangue possam ser notados”.

Ele pode ser detectado usando “monitores ambulatoriais tradicionais de glicose”, ele disse. Na verdade, ele foi identificado e descrito pela primeira vez antes do monitoramento contínuo de glicose (CGM) ser introduzido em 1999. A detecção do DP é

mais efetivamente realizada por meio do uso do CGM, mas uma alternativa é usar o monitoramento intermitente de glicose para avaliar a magnitude do DP, em que há uma correlação entre os valores de glicose pré-refeição e a mudança trazida pelo DP.

Monnier e colegas propuseram uma fórmula que pode ser usada para calcular a magnitude da hiperglicemia matinal, mesmo sem CGM: três medições de glicemia nos pontos de tempo pré-café da manhã, pré-almoço e pré-jantar e o cálculo subsequente das diferenças entre a glicemia pré-café da manhã e a média dos valores de glicemia pré-almoço e pré-jantar podem informar a previsão da ausência/presença do DP com um “equilíbrio satisfatório entre sensibilidade (71%) e especificidade (68%)”.

Monnier e colegas também sugeriram um cálculo para avaliar a significância clínica dessas descobertas e como utilizá-lo para ajustar estratégias de tratamento para atingir o alvo, projetadas para reduzir o valor de glicose antes do café da manhã para < 100 mg/dL sem correr o risco de hipoglicemia durante a noite.

Ao avaliar a hiperglicemia matinal, é importante distingui-la do efeito Somogyi (SE), que Peterson definiu como “hiperglicemia de rebote causada por hipoglicemia, geralmente desencadeada por um medicamento”. Por exemplo, excesso ou tempo incorreto de insulina ou ingestão calórica inadequada podem desencadear o SE.

O SE pode ser detectado usando CGM. Se isso não estiver disponível, uma leitura de glicose no meio da noite deve revelar hipoglicemia e estabelecer o diagnóstico. Além disso, um nível de A1c que cai dentro da faixa de referência ou é baixo, apesar de um nível elevado de glicose em jejum, pode ser uma pista útil.

Também é importante distinguir a DP de outras causas de hiperglicemia matinal, como deficiência noturna de insulina basal e interações medicamentosas, disse Peterson.

### Abordagens Farmacológicas para o DP

A farmacoterapia para tratar a DP pode ser desafiadora porque aumentar as doses de medicamentos que combatem a hiperglicemia na hora de dormir pode estar associado à hipoglicemia noturna indesejada.

Os agentes orais normalmente não controlam adequadamente a DP, mesmo quando administrados em combinação. A desvantagem das sulfonilureias é que elas carregam o risco de hipoglicemia potencial à tarde ou à noite, quando a dose é aumentada para neutralizar a hiperglicemia da DP. As incretinas melhoram a glicemia durante os períodos pós-prandiais, mas não durante os períodos de jejum. No entanto, um estudo recente descobriu que, em comparação com a sulfonilureia, a acarbose ajudou no tratamento da DP.

A terapia de insulina ideal é crítica e deve ser individualizada para cada paciente, com o DP desempenhando um papel na escolha do tipo de insulina e mecanismo de administração. A infusão contínua de insulina parece ser superior às formulações de insulina de ação prolongada porque pode fornecer um bolus durante as primeiras horas da manhã. A administração de insulina basal pode eliminar o DP ao “restringir a produção de glicose hepática e a lipólise” e é um “tratamento eficaz, pois imita a fisiologia da homeostase da glicose em indivíduos normais e não diabéticos”.

Um estudo examinou a fisiopatologia da DP monitorando os efeitos das mudanças nos níveis de glicose no sangue do fim da noite até o início da manhã em pacientes tomando a insulina glargina U-100 biosimilar (injeção de insulina glargina BS) e glargina U-300

(Lantus XR). A glicemia média foi significativamente menor no grupo BS vs XR ( $P < 0,0001$ ). O grupo BS também teve níveis significativamente maiores de hormônio adrenocorticotrófico e cortisol do que o grupo XR ( $P = 0,0215$  e  $P = 0,0491$ , respectivamente).

“Esses resultados sugerem que a XR pode ser uma escolha melhor para insulina de ação prolongada, pois é menos provável que induza a secreção de cortisol” e que “a terapia de reposição de insulina basal apropriada é um tratamento benéfico para o fenômeno do amanhecer”, escreveram os autores.

### O papel das intervenções não farmacológicas no tratamento da DP

Pesquisas sugerem que intervenções dietéticas podem ser úteis para minimizar o DP. Por exemplo, uma proporção maior de proteína para carboidrato durante a refeição noturna e tomar café da manhã regularmente diminui a secreção de hormônios antagonistas da insulina.

O horário da refeição também faz diferença, de acordo com Cornier. Comer um jantar grande mais tarde à noite significa ir para a cama com níveis de glicose já mais altos e vai “acentuar o DP — especialmente se o paciente não estiver recebendo terapia médica adequada”. Por outro lado, comer uma refeição menor no início da noite ou ter tratamento adequado para contrabalançar essa refeição significa que o aumento natural da glicose no sangue começará em um ponto mais baixo.

Por causa do pico de hormônios no início da manhã, o corpo tende a ser mais resistente à insulina. O conteúdo do café da manhã também é importante, disse Cornier.

“Normalmente, recomendaríamos um café da manhã com menos carboidratos e açúcar para aqueles com o fenômeno do amanhecer”, ele disse. “Cereais, aveia e

suco de laranja são alimentos tradicionais de café da manhã, mas provavelmente não são a melhor escolha para pessoas com um mecanismo de glicose prejudicado, que é acentuado pelo fenômeno do amanhecer.”

Exercícios físicos também podem ser úteis no gerenciamento do DP. “Provavelmente ajuda se exercitar antes do café da manhã porque isso pode utilizar um pouco da glicose circulante”, disse Cornier. “Também aumenta a sensibilidade das pessoas à insulina.” No entanto, se exercitar depois de uma refeição “ajuda a queimar glicose” e também é valioso.

Cornier observou que a pesquisa tem sido mista sobre se é melhor para pessoas com Diabetes se exercitarem de manhã ou à tarde. Por exemplo, um estudo de Zheng e colegas descobriu que exercícios aeróbicos agudos de intensidade moderada antes do café da manhã reduziram o aumento matinal da glicemia em pacientes com DT2, contrabalançando parcialmente o DP, e também reduziram significativamente as flutuações da glicemia e melhoraram o controle da glicemia ao longo do dia. Outros estudos sugeriram que exercícios noturnos podem melhorar a glicemia e reduzir o DP. Exercitar-se antes do jejum noturno pode ajudar a melhorar a sensibilidade à insulina hepática, resultando em uma atenuação do aumento matinal na produção endógena de glicose responsável pelo DP.

Cornier disse que o mais importante é simplesmente que aqueles com Diabetes pratiquem exercícios físicos. “Faça isso sempre que puder e escolha um horário que faça sentido para você na sua vida diária.”

O gerenciamento da DP é um componente importante do controle geral do Diabetes.

Uma abordagem de equipe multidisciplinar incorporando educadores de enfermagem em Diabetes, nutricionistas e clínicos provavelmente produzirá os melhores

resultados. A comunicação entre os membros da equipe é importante para coordenar estratégias que incluem mudanças no estilo de vida, automonitoramento da doença e ajuste de medicamentos.■

#### **04 – NOVO NORDISK AFIRMA EXPECTATIVA DE PERDA DE PESO EM 25% PARA MEDICAMENTO EXPERIMENTAL CAGRISEMA**

- Dados sobre o ensaio CagriSema em estágio avançado esperados para o final de 2024
- Novo ainda confiante no potencial de perda de peso de 25% -Lange
- Dados são uma 'vitória obrigatória' para os investimentos da Novo, impulsionados pela obesidade, dizem analistas

LONDRES, 6 de novembro (Reuters) - Novo Nordisk disse que os efeitos colaterais nos testes até agora para seu medicamento experimental contra obesidade CagriSema foram semelhantes aos de seus medicamentos GLP-1 já existentes no mercado, e reiterou sua expectativa de que a nova injeção proporcionará 25% de perda de peso.

Martin Holst Lange, chefe de desenvolvimento da Novo Nordisk, fez os comentários à Reuters depois que a empresa divulgou resultados melhores que o esperado no terceiro trimestre.

A farmacêutica dinamarquesa deve divulgar dados de um teste em estágio avançado do CagriSema, um tratamento combinado de dois medicamentos contra obesidade que, assim como seu popular medicamento contra obesidade Wegovy, é injetável, até o final de 2024.

O CagriSema tem como alvo o mesmo hormônio intestinal que o Wegovy, mas

também tem como alvo um hormônio pancreático chamado amilina.

A Novo Nordisk disse anteriormente que o CagriSema tem um potencial de perda de peso de até 25%, em comparação com a perda de peso de 15% do Wegovy.

Lange disse na quarta-feira que a empresa ainda espera que os dados do seu estudo de Fase 3 reflitam essa maior perda de peso. "Nenhuma mudança em nosso nível de confiança", disse ele.

Analistas veem esses dados como "uma vitória obrigatória" para o caso de investimento da Novo voltado para a obesidade, dada a competição acirrada entre as empresas farmacêuticas para oferecer maior perda de peso do que Wegovy e Zepbound, a injeção rival contra obesidade da empresa americana Eli Lilly (LLY.N), abre uma nova abalçado no ano passado. O preço das ações da Novo pode subir ou descer até 20%, dependendo disso, preveem analistas da ABG Sundal Collier. Lange disse que a Novo precisava coletar mais dados sobre os efeitos colaterais psiquiátricos de outro tratamento experimental contra obesidade, o monlunabant, em um estudo de Fase 2b antes que pudesse progredir para um estudo de Fase 3 ou estágio avançado. As ações da empresa caíram quase 5% em setembro após os resultados de um teste de Fase 2a do monlunabant, uma pílula, terem ficado abaixo das expectativas do mercado. A Novo adquiriu o medicamento no ano passado como parte de sua compra de US\$ 1 bilhão da empresa de biotecnologia canadense Inversago Pharmaceuticals. A Novo já havia planejado conduzir um teste de Fase 2b antes mesmo de obter os dados do último teste, disse Lange, mas o teste de Fase 2a revelou novos efeitos colaterais psiquiátricos e sugere que talvez dosagens excessivamente altas tenham sido testadas. O novo teste envolverá uma dosagem mais baixa, disse ele.



Monlunabant é um canabinoide ou bloqueador do receptor CB1. Embora tenha um efeito similar ao dos medicamentos GLP-1 já existentes no mercado, ele tem um mecanismo de ação diferente. Fique por dentro das últimas descobertas médicas e tendências de assistência médica com o boletim informativo Reuters Health Rounds. Inscreva-se aqui.■

## 05 – PERDA DE PESO E BENEFÍCIOS CARDIOMETABÓLICOS DO ZEPBOUND SE MANTÊM POR 3 ANOS

— Quase todos os participantes do SURMOUNT-1 evitaram o Diabetes com o agonista do receptor GLP-1/GIP

SAN ANTONIO - Pacientes com sobrepeso ou obesidade perderam em média um quinto do peso corporal com a dose mais alta de tirzepatida (Zepbound) e mantiveram essa perda por mais de 3 anos, mostrou o acompanhamento de um estudo randomizado.

E os pacientes que tomaram qualquer dose do agonista duplo do receptor GLP-1/GIP apresentaram melhorias na glicemia, lipídios, pressão arterial e medidas de qualidade de vida, de acordo com dados de resultados de 3 anos do SURMOUNT-1 apresentados na reunião anual da ObesityWeek em uma nova aba ou janela.

Ao longo de 176 semanas, os participantes que tomaram 15 mg de tirzepatide perderam uma média de 22,9% do peso corporal, em comparação com 19,9% com 10 mg, 15,4% com 5 mg e 2,1% com placebo ( $P < 0,001$ ), relatou Ania Jastreboff, MD, PhD, do Yale Obesity Research Center na Yale University School of Medicine em New Haven, Connecticut. A redução média de peso dos participantes do Tirzepatide



variou de 34,6 a 54,2 libras.

"Os participantes que receberam tirzepatide relataram maiores melhorias em todos os domínios da qualidade de vida relacionada à saúde em comparação com aqueles que receberam placebo", disse Jastreboff. Esses domínios incluíram funcionamento físico, dor corporal, percepção geral da saúde, vitalidade, funcionamento social, funcionamento do papel emocional e saúde mental. Mas quando os pacientes deixaram de tomar tirzepatide por 4 meses no final do teste, eles experimentaram reganho de peso e uma mudança em direção à linha de base em várias medidas cardiometabólicas.

O teste mostrou que o tratamento pode "alcançar o controle da doença, mas não a cura", disse Carel le Roux, MD, PhD, da University College Dublin, na Irlanda, aos participantes. Embora as complicações metabólicas e funcionais da obesidade tenham melhorado e permanecido melhoradas, "a incerteza permanece em relação ao que acontece com o comportamento do apetite", disse ele.



MarieElena Cordisco, NP-C, APRN, diretora sênior de estratégia terapêutica metabólica da Worldwide Clinical Trials em Triangle Park, Carolina do Norte, disse que compareceu à apresentação do SURMOUNT-1 sem expectativas específicas e achou os resultados "muito animadores". "Estou sempre interessado no que está prevenindo a progressão do Diabetes ou revertendo o Diabetes, então foi isso que realmente me impressionou nos dados", disse Cordisco ao *MedPage Today*. "Não acho que haja algo parecido. Nunca vimos isso antes, e estou animado para a próxima rodada de medicamentos.»

Cordisco também observou a importância de ensinar pessoas com obesidade a comer e manter um estilo de vida saudável, como a educação sobre Diabetes faz, enquanto tomam os medicamentos. "Você não pode só tomar remédios, você tem que ter o resto também, a intervenção no estilo de vida,

aconselhamento, exercícios, ensinar as pessoas a cozinhar e comer", ela disse. Louis Aronne, MD, professor de pesquisa metabólica na Weill Cornell Medicine na cidade de Nova York, apresentou o desenho do estudo, que incluiu 1.032 participantes com pré-Diabetes monitorados por 176 semanas em nove países em quatro continentes, com 45% dos participantes dos EUA. A HbA1c média dos participantes foi de 5,8, e eles pesavam em média cerca de 236 libras no início do estudo, com IMC médio de 38,8 e circunferência da cintura de 116,5 cm; 35,8% tinham dislipidemia e 41,2% tinham hipertensão.

Na linha de base, os participantes tinham uma idade média de 48 anos, e eram 63,9% mulheres, 73,4% brancos e 46,7% hispânicos/latinos. Os 461 pacientes dos EUA tinham uma média de cerca de 50 anos e 65,3% mulheres. A distribuição de raça e etnia dos participantes dos EUA foi geralmente representativa da demografia dos EUA, incluindo 82,2% brancos, 13% negros, 2,2% asiáticos e 23,2% hispânicos/latinos.

Havia 253 participantes no grupo de 15 mg, 262 no grupo de 10 mg, 247 no grupo de 5 mg e 270 foram designados para placebo. Todos os participantes que receberam tirzepatide começaram com 2,5 mg nas primeiras 4 semanas e depois aumentaram em incrementos de 2,5 mg a cada 4 semanas até atingirem a dose máxima para seu grupo; eles também tiveram uma dieta de calorias reduzidas e aumentaram a atividade física.

Quase todos os participantes que tomaram qualquer dose de tirzepatide (91-95%) perderam pelo menos 5% do peso corporal, em comparação com apenas 25% daqueles no grupo placebo, relatou Jastreboff. Mais da metade (63%) que tomaram 15 mg de tirzepatide perderam pelo menos 20% do peso corporal, em comparação com 48% que tomaram 10 mg, 28% que tomaram 5 mg e 2% com placebo. Pelo menos 25% de perda de peso corporal ocorreu em 43% que tomaram a dose mais alta, 33% que tomaram a dose média e 16% que tomaram a dose mais baixa.

Tomar tirzepatide reduziu o risco de progredir para Diabetes em 93% (HR 0,07,  $P < 0,001$ ) em comparação com placebo ao longo de 3 anos, com apenas 1,3% dos participantes em tirzepatide desenvolvendo Diabetes em comparação com 13,3% tomando placebo. A contribuição da redução de peso foi responsável por mais da metade (55,2%) da redução no risco de Diabetes.

A reversão de pré-Diabetes para normoglicemia ocorreu em 94,5% dos que tomaram qualquer dose de tirzepatide, em comparação com 60,4% dos que tomaram placebo. Nenhum dos participantes que tomaram a dose de 15 mg desenvolveu Diabetes, e apenas 2,8% deles ainda tinham pré-Diabetes. Os participantes que tomaram tirzepatide tiveram uma redução absoluta média de 0,5-0,65% na HbA1c.

"A diminuição da circunferência da cintura foi em média até oito vezes maior com tirzepatide do que com placebo", disse Jastreboff. Aqueles que tomaram placebo perderam em média 1 polegada, em comparação com 7,9 polegadas com 15 mg de tirzepatide, 7,2 polegadas com 10 mg e 5,1 polegadas com 5 mg.

"A melhora na pressão arterial sistólica ocorreu durante o aumento da dose, foi mantida durante todo o período de tratamento e não pareceu ser dependente da dose", disse Jastreboff. A pressão arterial sistólica caiu 0,2 mmHg no grupo placebo, em comparação com 5,9-8,5 mmHg nos grupos tirzepatide. A pressão arterial diastólica caiu similarmente 1,9 mmHg nos participantes do placebo, em comparação com 4,2-5,9 mmHg nos participantes do tirzepatide.

Melhorias consistentes ocorreram em todos os níveis de lipídios, relatou Jastreboff, com os participantes do grupo tirzepatida experimentando um aumento médio de 14% no HDL e uma queda de 32,4% nos triglicerídeos, em comparação com 2,5% e 4,2%, respectivamente, com placebo. Quando os pacientes deixaram de tomar tirzepatide por 17 semanas, o acompanhamento na semana 193 revelou que os participantes recuperaram uma

média de 7% do peso, e oito participantes adicionais nos grupos de tirzepatide desenvolveram Diabetes tipo 2. Os níveis médios de HbA1c e a pressão arterial sistólica e diastólica começaram a aumentar de volta à linha de base para os participantes que não estavam mais tomando tirzepatide.

Em relação aos resultados de segurança, Sean Wharton, MD, PharmD, professor assistente de medicina interna na Universidade de Toronto, no Canadá, relatou que não ocorreu desequilíbrio nas mortes entre os grupos de tratamento, e as taxas de eventos adversos graves e emergentes do tratamento foram semelhantes em todos os grupos.

Eventos adversos graves foram vivenciados por 13,4% dos participantes que tomaram 15 mg de tirzepatida, 14,5% dos que tomaram 10 mg, 12,6% dos que tomaram 5 mg e 11,9% dos que tomaram placebo. Mais participantes do tirzepatida (7,3-12,3%) do que os participantes do placebo (5,9%) descontinuaram o medicamento devido a efeitos colaterais, predominantemente gastrointestinais.

O evento adverso mais comum além da COVID-19 foi náusea, ocorrendo em 31,6% do grupo de 15 mg, 32,8% do grupo de 10 mg, 24,3% do grupo de 5 mg e 11,9% do grupo placebo. Diarreia (19,8-28,6% entre as doses), constipação (15,8-21,8%) e dispepsia (7,7-14,2%) foram similarmente mais prevalentes com tirzepatida do que com placebo (10%, 8,1% e 5,6%, respectivamente). Vômitos ocorreram em 14,2% dos grupos de tirzepatida de alta dose, 10,7% de dose média e 7,7% de baixa dose, em comparação com 1,5% com placebo.

Como observado em outros tratamentos para obesidade, incluindo cirurgia, cálculos biliares foram mais comuns com tirzepatida (2-3,6%) do que com placebo (1,9%), mas as taxas de colecistite foram semelhantes

em todos os grupos.

"A maioria dos eventos adversos de náusea, vômito e diarreia ocorreu principalmente durante o período de aumento da dose e foram, em sua maioria, de gravidade leve a moderada", relatou Wharton, e nenhum sinal de segurança novo ou inesperado surgiu durante o estudo.

Três casos de pancreatite aguda ocorreram no grupo de 5 mg, levando à descontinuação, e duas embolias pulmonares ocorreram em participantes do placebo, levando à descontinuação.

## **06 - Tirzepatide É Seguro, Eficaz Para Perda De Peso Prevenindo A Progressão Do Diabetes Em 3 Anos**

Healio

· A tirzepatida em longo prazo reduziu o peso corporal e a progressão do Diabetes e foi bem tolerada em pessoas com obesidade e pré-Diabetes.

· Os benefícios cardiometabólicos foram revertidos quando os pacientes interromperam a medicação.

SAN ANTONIO — O tirzepatida demonstrou benefícios a longo prazo na perda de peso e na prevenção da progressão do Diabetes em pacientes com obesidade e pré-Diabetes, mas apenas enquanto eles continuaram tomando o medicamento para perda de peso, relatou um palestrante.

O estudo SURMOUNT-1 foi um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, no qual pacientes com sobrepeso mais uma comorbidade relacionada ao peso ou obesidade e sem Diabetes foram aleatoriamente designados para 72 semanas de doses de tirzepatida de 5 mg, 10 mg ou 15 mg (Mounjaro/Zepbound, Eli Lilly) ou placebo.

Conforme relatado anteriormente pelo Healio, adultos com sobrepeso ou obesidade sem Diabetes apresentaram uma perda de



peso de aproximadamente 20,9% em 72 semanas com 15 mg de tirzepatida .

Os resultados principais do estudo SURMOUNT-1 de 3 anos foram relatados anteriormente em agosto de 2024.

Na ObesityWeek, **Leigh Perreault, MD** , professor clínico associado de medicina na divisão de endocrinologia, metabolismo e Diabetes do Hospital da Universidade do Colorado, moderou uma sessão com uma visão geral dos resultados completos de eficácia e segurança de 3 anos do estudo SURMOUNT-1.



O objetivo do estudo SURMOUNT-1 de 3 anos foi avaliar o impacto da tirzepatida na alteração do peso corporal e da glicemia em participantes com pré-Diabetes e se o medicamento preveniu a progressão para Diabetes tipo 2.

“Aqui nos EUA, de acordo com o CDC, aproximadamente 40 milhões de americanos vivem com Diabetes”, disse Perreault durante uma apresentação. “A epidemia de Diabetes, seja aqui nos EUA ou no exterior, está claramente sendo impulsionada em grande parte pelo pré-Diabetes.”

**Louis J. Aronne, MD, FACP, FTOS, DANOM**, professor Sanford I. Weill de Pesquisa Metabólica no Weill Cornell Medical College, discutiu as características basais dos 1.032 participantes do SURMOUNT-1 de 3 anos, todos diagnosticados com pré-Diabetes no momento da inscrição no estudo (idade média, 48 anos; 64% mulheres; 73,4% brancos).



Weill Cornell  
Medical College

Aronne disse que todos os participantes também tinham obesidade ou sobrepeso com uma comorbidade adicional relacionada ao peso. O diagnóstico de pré-Diabetes foi definido pelos pontos de corte da American

Diabetes Associations e exigiu pelo menos dois testes anormais, de acordo com a apresentação.

O ensaio consistiu em um período de escalonamento de dose de 20 semanas. Os participantes com pré-Diabetes que permaneceram em tirzepatide durante as primeiras 72 semanas passaram por um período de tratamento adicional de 104 semanas em tirzepatide 5 mg, 10 mg ou 15 mg por um período total de tratamento de 176 semanas, após o qual os participantes foram acompanhados por mais 17 semanas sem tratamento para avaliar a segurança durante toda a duração do ensaio, de acordo com a apresentação.

Eficácia de três anos de tirzepatida para perda de peso

**Ania M. Jastreboff, MD, PhD** , professora associada de medicina e pediatria na Faculdade de Medicina de Yale, diretora do Centro de Pesquisa de Obesidade de Yale e codiretora do Centro de Controle de Peso de Yale, apresentou os principais dados de eficácia da tirzepatida para perda de peso em 3 anos.

Yale SCHOOL OF MEDICINE

Os principais desfechos incluíram a porcentagem média de alteração no peso corporal da randomização até a semana 176 e o tempo até o início do Diabetes tipo 2 na semana 176 — durante o período de tratamento — e na semana 193 — durante o acompanhamento pós-tratamento.

Entre a coorte original do SURMOUNT-1 de 2.539 participantes, 40,6% tinham pré-Diabetes na randomização e eram elegíveis para continuar no estudo SURMOUNT-1 de 3 anos.

Jastreboff relatou que a redução média de peso em 3 anos com tirzepatida 15 mg foi de aproximadamente 22,9%, o que se traduz em uma redução média de peso de 34,6 lb a 54,2 lb, dependendo da dose de tirzepatida (com base em um peso inicial de 236,8 lb).

Durante 3 anos de acompanhamento, 12,6% dos participantes designados para placebo desenvolveram Diabetes tipo 2, em comparação com 1,2% dos participantes designados para tirzepatide, o que se correlacionou com um HR para Diabetes de 0,06 ( $P < 0,001$ ), ou uma redução de 94% no risco de desenvolver Diabetes entre pacientes com pré-Diabetes tomando tirzepatide. O número relatado de participantes SURMOUNT-1 necessários para tratar para prevenir um novo caso de Diabetes foi nove, de acordo com a apresentação.

Durante o período de tratamento medicamentoso, até 94,5% dos participantes designados para tirzepatida tiveram reversão à normoglicemia, em comparação com 60,4% daqueles designados para placebo e intervenção no estilo de vida.

Jastreboff e colegas estimaram que aproximadamente 55,2% da redução do risco de Diabetes foi mediada pelos efeitos da tirzepatida na perda de peso.

Além disso, os participantes designados para tirzepatida 15 mg a longo prazo também apresentaram:

- uma diminuição média na HbA1c de 0,5% a 0,65%;
- uma redução média na circunferência da cintura basal de 45,9 polegadas para 38 polegadas;
- uma diminuição média de 8 mm Hg na PA sistólica e uma diminuição de 5,9 mm Hg na PA diastólica;
- um aumento de mais de 14% no HDL;
- uma redução de mais de 32% nos triglicerídeos;
- melhora em todos os níveis lipídicos; e
- melhora em todos os oito domínios do questionário de qualidade de vida Short

Form-36v2.

Após a descontinuação do tratamento após 176 semanas de tirzepatida, os pesquisadores relataram reversões em relação aos valores basais de peso, risco de Diabetes tipo 2 e pressão arterial durante o período subsequente de 17 semanas sem o medicamento.

“O tratamento com todas as três doses de tirzepatide demonstrou redução estatisticamente significativa e sustentada do peso corporal em comparação com o placebo por mais de 3 anos”, disse Jastreboff durante a apresentação. “A prevenção do Diabetes com tirzepatide por mais de 3 anos resultou em uma redução de 94% na progressão para Diabetes... e quase 95% reverteram de pré-Diabetes para normoglicemia. Houve melhora em todas as medidas cardiometabólicas. Melhorias em todos os domínios da qualidade de vida relacionada à saúde. Foi observado ganho de peso sem o uso do medicamento, acompanhado de piora da glicemia e aumento na progressão para Diabetes tipo 2.”

Segurança de três anos de tirzepatida para perda de peso

**Sean Wharton, MD, FRCPC, PharmD**, diretor médico da Wharton Medical Clinic, professor adjunto da McMaster University em Hamilton, Ontário, e da York University em Toronto, equipe acadêmica do Women's College Hospital e equipe clínica da Hamilton Health Sciences, apresentaram os principais resultados de segurança do estudo de 3 anos.



Wharton não relatou nenhuma diferença significativa entre o placebo e qualquer uma das doses de tirzepatida na taxa de mortalidade; no entanto, a descontinuação precoce devido a eventos adversos emergentes do tratamento foi maior entre aqueles designados para



tirzepatida em comparação com o placebo.

Os eventos adversos mais comuns relatados foram relacionados ao trato gastrointestinal (GI), e aqueles relatados foram de gravidade geralmente leve a moderada. Os eventos mais comuns relacionados ao GI incluídos foram diarreia, náusea, constipação e vômito.

A colelitíase também foi observada com mais frequência no grupo tirzepatida em comparação ao placebo, uma descoberta consistente com estudos anteriores.

Esses resultados foram consistentes com a segurança e tolerabilidade publicadas anteriormente da tirzepatida em 72 semanas no SURMOUNT-I e outros estudos clínicos de tirzepatida, de acordo com a apresentação.

“O perfil de tolerabilidade e segurança do tirzepatide neste estudo de 3 anos e 9 meses de duração foi geralmente consistente com terapias baseadas em incretina em pessoas com obesidade. Os eventos adversos mais comuns foram sintomas GI, geralmente de gravidade leve a moderada, ocorrendo principalmente durante o aumento da dose. Entre os eventos adversos, os motivos mais comuns para a descontinuação da medicação foram eventos adversos GI. Eventos de doença da vesícula biliar foram relatados com mais frequência em participantes dos grupos de tirzepatide 10 mg e 15 mg em comparação ao placebo. A descoberta foi principalmente devido ao aumento da incidência de colelitíase.”

'Mude o foco da perda de peso para o ganho de saúde'

Após a apresentação dos resultados de segurança de 3 anos do SURMOUNT-1, **Carel L e Roux , MBChB, MSC, FRCP, FRCPPath, PhD** , diretor do grupo de medicina metabólica da University College Dublin, resumiu o estudo como uma forma de “mudar o foco da perda de peso para o

ganho de saúde”.

“Em pessoas com obesidade com tratamento pré-Diabetes da doença da obesidade, o tratamento pode atingir o controle da doença, mas não a cura. As complicações metabólicas da obesidade melhoraram e permaneceram melhores. As complicações funcionais da obesidade melhoraram e permaneceram melhores. As complicações mentais da obesidade melhoraram, mas podem retornar perto da linha de base. A incerteza permanece sobre o que aconteceu com o comportamento apetitivo”, disse Le Roux. “Agora podemos mudar o foco da perda de peso para o ganho de saúde. Ao tratar pacientes com pré-Diabetes e obesidade, podemos atingir objetivos substanciais de saúde e funcionais.”



## PERSPECTIVA

### Dr. Sangeeta Kashyap

No próximo capítulo do estudo SURMOUNT, os pesquisadores mostraram que o Diabetes era de fato prevenível em pacientes com pré-Diabetes designados para tirzepatide. O Diabetes foi reduzido em pessoas que usaram tirzepatide vs. aquelas que não usaram. Tem muito a ver com perda de peso. A prevenção do Diabetes nesta população é outro benefício deste medicamento.

Perda de peso pode prevenir Diabetes, e em alguns pacientes, Diabetes é resultado do peso. Sabemos que a massa gorda é inflamatória e desacelera o metabolismo e em alguns pacientes os faz desenvolver Diabetes.■