

Evidências científicas sobre o uso de tirzepatida como tratamento da obesidade

Scientific evidence on the use of tirzepatide as the treatment of obesity

DOI:10.34119/bjhrv5n4-137

Recebimento dos originais: 14/04/2022

Aceitação para publicação: 30/06/2022

Bernardo Carneiro de Sousa Guimarães

Médico Especialista em Nutrologia e Endocrinologia

Endereço: Rua Juiz de Fora, 673, apto 206, Preto, Belo Horizonte - Minas Gerais, Brasil,
CEP: 30180063

E-mail: drbernardocsg@gmail.com

Henrique Carvalho Zanoteli

Médico formado pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Instituição: Hospital Estadual Dr. Jayme Santos Neves (HEJSN)

Endereço: Avenida João Francisco Gonçalves, 552, Cobilândia, Vila Velha - Espírito Santo

E-mail: hczanoteli@gmail.com

Raíssa Pontes Chaves

Médica formada pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Instituição: Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Endereço: Rua Erothildes Penna Medina, 363, Praia da Costa, Vila Velha - Espírito Santo

E-mail: raissapontesc@gmail.com

Cinthia Rafaela Santos Assis Marcos

Médica formada pelo Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC)

Instituição: Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC)

Endereço: Rua Amélia da Cunha Ornelas, 150, apto 1105, Bento Ferreira,
Vitória - Espírito Santo

E-mail: cinthiarafaela86@gmail.com

Maria Eduarda Francino Viana de Aquino

Acadêmica do curso de Medicina pela Universidade José do Rosário Vellano
(UNIFENAS - BH)

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS - BH)

Endereço: Rua São Miguel, 450, apto 209, Itapoã, Belo Horizonte - Minas Gerais,
CEP: 31710-350

E-mail: dudafrancino15@gmail.com

Júlia Santos Rosseto

Acadêmica do curso de Medicina pelo Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC)

Instituição: Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC)

Endereço: Rua Orlando Caliman, 233, apto 501, Jardim Camburi, Vitória - Espírito Santo

E-mail: jsrosseto@hotmail.com

Rafael Lavarini Lopes

Acadêmico do curso de Medicina pela Faculdade de Minas (FAMINAS - BH)
Instituição: Faculdade de Minas (FAMINAS - BH)
Endereço: Rua Adelino de Assis, 80, Jardim Pirineus, Belo Horizonte - Minas Gerais
E-mail: rafaellavarini07@gmail.com

Andriele Rosana Lampert

Acadêmica do curso de Medicina pela Universidade José do Rosário Vellano
(UNIFENAS - BH)
Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS - BH)
Endereço: Rua Boaventura, 929, apto 202, bloco 1, Indaia
E-mail: andrielelampert@gmail.com

Gabriel Gomes Pereira de Aguiar Peroba

Médico formado pela EMESCAM
Instituição: Hospital Estadual Dr. Jayme Santos Neves (HEJSN)
Endereço: Avenida Estudante José Júlio de Sousa, 3300, Vila Velha - Espírito Santo
E-mail: gabriperoba@gmail.com

RESUMO

O péptido 1 tipo glucagon (GLP-1) e polipéptido insulínico dependente de glicose (GIP) são hormônios liberados no cenário de uma refeição, após a ingestão e absorção de glicose, proteína e gordura e fornecem uma das conexões fisiológicas entre alimentação e liberação de insulina. O GLP-1 exerce seu principal efeito estimulando a liberação de insulina dependente de glicose das ilhotas pancreáticas, retardar o esvaziamento gástrico, inibir a liberação inadequada de glucagon pós-refeição e reduzir a ingestão de alimentos. Em pacientes com diabetes tipo 2, há uma resposta insulínica prejudicada ao GLP-1, possivelmente relacionada a uma redução na secreção de GLP-1 pós-prandial ou a outros mecanismos. Um agonista sintético dos receptores GIP e GLP-1 de dupla ação é o tirzepatide que está disponível para o tratamento da hiperglicemia em pacientes com diabetes tipo 2, o efeito da tirzepatide é amplamente mediado pelo seu componente GIP. A tirzepatida tem uma meia-vida de cinco dias, permitindo a administração uma vez por semana.

Palavras-chave: tirzepatida, obesidade, tratamento, diabetes.

ABSTRACT

Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) are hormones released in the setting of a meal, after ingestion and absorption of glucose, protein, and fat, and provide one of the physiological connections between feeding and the release of glucose. insulin. GLP-1 exerts its main effect by stimulating glucose-dependent insulin release from the pancreatic islets, delaying gastric emptying, inhibiting inappropriate post-meal glucagon release, and reducing food intake. In patients with type 2 diabetes, there is an impaired insulin response to GLP-1, possibly related to a reduction in postprandial GLP-1 secretion or other mechanisms. A synthetic dual-acting GIP and GLP-1 receptor agonist is tirzepatide which is available for the treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes, the effect of tirzepatide is largely mediated by its GIP component. Tirzepatide has a half-life of five days, allowing for once-weekly administration.

Keywords: tirzepatide, obesity, treatment, diabetes.

1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos são aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para o tratamento de sobrepeso ou obesidade. É essencial que os medicamentos sejam usados em conjunto com alimentação saudável, atividade física e modificação de comportamento, pois o uso de medicamentos sem essas alterações geralmente é ineficaz. A decisão de iniciar a terapia medicamentosa em pessoas consideradas com excesso de peso deve ser tomada após consideração dos riscos e benefícios, e os objetivos da terapia medicamentosa devem ser claros. O objetivo de qualquer tratamento (incluindo terapia medicamentosa) para pessoas consideradas com excesso de peso é a redução de peso a longo prazo e a melhora da saúde geral¹.

As terapias baseadas em peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) (por exemplo, agonistas do receptor GLP-1, agonistas do receptor GLP-1 de dupla ação e polipeptídeo insulínico dependente de glicose [GIP], inibidores da dipeptidil peptidase 4 [DPP-4]) afetam o controle da glicose através de vários mecanismos, incluindo aumento da secreção de insulina dependente de glicose, esvaziamento gástrico mais lento e redução do glucagon pós-prandial e da ingestão alimentar. Esses agentes geralmente não causam hipoglicemia na ausência de terapias que de outra forma causam hipoglicemia, os inibidores de DPP-4 aumentam o GLP-1 endógeno através da inibição de DPP-4¹.

A homeostase da glicose depende de uma interação complexa de vários hormônios: insulina e amilina, produzidas pelas células beta pancreáticas; glucagon, produzido pelas células alfa pancreáticas; e peptídeos gastrointestinais, incluindo peptídeo 1 tipo glucagon (GLP-1) e polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP; anteriormente denominado polipeptídeo inibidor gástrico). GLP-1 e GIP são hormônios "incretinas" que ligam a absorção de nutrientes do trato gastrointestinal com a secreção de hormônios pancreáticos. Eles são liberados no cenário de uma refeição, após a ingestão e absorção de glicose, proteína e gordura², e fornecem uma das conexões fisiológicas entre alimentação e liberação de insulina. A regulação anormal desses peptídeos pode contribuir para o desenvolvimento do diabetes. O GLP-1 é produzido a partir do gene proglucagon nas células L do intestino delgado. Ele se liga a um receptor GLP-1 específico, que é expresso em vários tecidos, incluindo células beta pancreáticas, ductos pancreáticos, mucosa gástrica, rim, pulmão, coração, pele, células imunes e hipotálamo². O GLP-1 exerce seu principal efeito estimulando a liberação de insulina dependente de glicose das ilhotas pancreáticas². Também demonstrou retardar o esvaziamento gástrico, inibir a liberação inadequada de glucagon pós-refeição e reduzir a ingestão de alimentos.

Em pacientes com diabetes tipo 2, há uma resposta insulínica prejudicada ao GLP-1, possivelmente relacionada a uma redução na secreção de GLP-1 pós-prandial ou a outros mecanismos. Embora o GLP-1 tenha demonstrado promover a replicação e a massa de células beta em modelos animais de pré-diabetes e diabetes, esses achados não foram replicados em humanos. O GLP-1 exibe uma meia-vida curta de um a dois minutos devido à degradação N-terminal pela enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP-4). Os agonistas sintéticos do receptor GLP-1 apresentam resistência variável à degradação pela enzima DPP-4 e, portanto, possuem meia-vida mais longa, facilitando o uso clínico. Os agonistas do receptor GLP-1 de ação mais longa podem ser administrados uma vez por dia ou uma vez por semana. Como o GLP-1 nativo, todos os agonistas sintéticos do receptor GLP-1 se ligam ao receptor GLP-1 e estimulam a liberação de insulina dependente de glicose das ilhotas pancreáticas como seu efeito primário^{1,2}.

O GIP é produzido nas células K do intestino delgado. Ele se liga a um receptor GIP específico, que é expresso em vários tecidos, incluindo células beta pancreáticas, células alfa pancreáticas, tecido adiposo subcutâneo e visceral, osso e coração. No estado pós-prandial, GIP é co-secretado com GLP-1, e eles parecem interagir de forma aditiva para potencializar a secreção de insulina induzida por glicose. No entanto, o GIP exibe efeitos diferentes do GLP-1 na secreção de glucagon. Nos estados euglicêmico ou hipoglicêmico, o GIP aumenta a atividade do glucagon. Um agonista sintético dos receptores GIP e GLP-1 de dupla ação (tirzepatide) está disponível para o tratamento da hiperglicemia em pacientes com diabetes tipo 2. O efeito da tirzepatide é amplamente mediado pelo seu componente GIP³. A tirzepatida tem uma meia-vida de cinco dias, permitindo a administração uma vez por semana.

O presente artigo tem como objetivo revisar sobre a terapia medicamentosa com o uso de tirzepatida para perda de peso inicial e para manutenção da perda de peso a longo prazo em pacientes com obesidade.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática de literatura com meta-análise, realizado de forma descritiva. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento,

metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste in vitro foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de publicação estabelecido e publicações na língua que não inglesa também não foram selecionados. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Cochrane e Uptodate, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): Tirzepatide; Obesity; Treatment; Diabetes. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 10 artigos, sendo estes limitados a publicação entre os anos de 2004 a 2022, publicados originalmente na língua inglesa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas e estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por analisarem sobre a terapia medicamentosa com o uso de Tirzepatida para perda de peso inicial e para manutenção da perda de peso a longo prazo em pacientes com obesidade.

3 DESENVOLVIMENTO

O aconselhamento completo e compassivo sobre alimentação saudável, atividade física e comportamento de busca de saúde é essencial para todos os pacientes que buscam perda de peso, sejam essas mudanças de estilo de vida usadas isoladamente ou em combinação com medicação anti-obesidade ou cirurgia bariátrica. Um componente importante da avaliação inicial de pacientes considerados com sobrepeso ou obesidade é a avaliação de comorbidades relacionadas ao peso, como diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensão, cardiopatia, apneia do sono e osteoartrite sintomática. É importante considerar que as complicações de saúde do excesso de peso abrangem uma ampla gama de sistemas do corpo. Para pacientes com comorbidades específicas, preferimos uma abordagem centrada no peso para o manejo da doença crônica, tentando, se possível, selecionar os medicamentos para tratar a comorbidade que pode produzir perda de peso, em vez de ganho de peso^{1,3}.

Os candidatos à terapia medicamentosa incluem aqueles indivíduos com índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² ou um IMC de 27 a 29,9 kg/m² com comorbidades relacionadas ao peso, que não atingiram o peso metas de perda (perda de pelo menos 5% do peso corporal total em três a seis meses) apenas com uma intervenção abrangente no estilo de vida. A decisão de

iniciar a terapia medicamentosa deve ser individualizada, ponderando os riscos e benefícios de todas as opções de tratamento (estilo de vida, farmacológico, dispositivo, cirúrgico)³.

As opções farmacológicas para o tratamento da obesidade incluem semaglutida ou liraglutida (por injeção semanal ou diária, respectivamente), orlistat, combinação de fentermina com topiramato de liberação prolongada, combinação de bupropiona-naltrexona de liberação prolongada, fentermina, benzfetamina, fendimetrazina e dietilpropiona. Após iniciar a terapia farmacológica, monitoramos a perda de peso, pressão arterial e frequência cardíaca a cada seis semanas. Se os pacientes não perderem 4 a 5 por cento do peso corporal após 12 semanas de terapia (na dose máxima tolerada), o medicamento deve ser reduzido e descontinuado. Embora seja incerto se aqueles que não respondem a um medicamento responderão a outro (ou a um medicamento combinado), essa abordagem pode ser tentada se o paciente e o médico acreditarem que os benefícios superam os riscos³.

A perda de peso pode causar hipoglicemia em pacientes que tomam medicamentos para diabetes, especialmente insulina ou secretagogos de insulina (por exemplo, sulfonilureias, meglitinidas), e nesses pacientes, o automonitoramento da glicemia (SMBG) deve ser realizado mais frequentemente por segurança. A SMBG deve ser realizada pelo menos diariamente em pessoas com diabetes tipo 2 tratadas com insulina ou secretagogos de insulina durante o início e a titulação da dose de medicamentos para perda de peso. Em pacientes com diabetes bem controlado, também pode ser aconselhável reduzir as doses de sulfonilureias ou meglitinidas durante as primeiras quatro semanas de tratamento com um medicamento antiobesidade e ajustar conforme necessário com base nos valores de glicose no sangue^{1,2,3}.

Os agonistas do receptor de GLP-1 são especificamente indicados para uso em combinação com metformina (e/ou outro agente oral) em certos contextos clínicos, por exemplo, para pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica existente (ASCVD), quando a hemoglobina glicada (A1C) está muito longe do objetivo, quando a perda de peso ou evitar a hipoglicemia é uma consideração primária e/ou quando o custo ou a terapia de injeção não são as principais barreiras. Nessas configurações, os agonistas do receptor de GLP-1 também podem ser usados em combinação com insulina basal (com ou sem metformina). Os agonistas do receptor GLP-1 não são considerados como terapia inicial para a maioria dos pacientes com diabetes tipo 2, embora seja aconselhável a adição precoce desses agentes em pacientes selecionados com ASCVD e/ou doença renal⁴. A terapia inicial na maioria dos pacientes com diabetes tipo 2 deve começar com dieta, redução de peso, exercícios e metformina (na ausência de contraindicações). Não há dados suficientes avaliando

a tirzepatida em pacientes com ASCVD. A tirzepatida é uma opção para melhorar a glicemia em pacientes com diabetes tipo 2 sem ASCVD, particularmente quando a perda de peso é uma consideração importante.

As terapias baseadas em agonistas do receptor GLP-1 não devem ser usadas em pacientes com uma história de pancreatite. Os relatórios pós-comercialização notaram casos de pancreatite hemorrágica e não hemorrágica, e todos os agonistas do receptor GLP-1 incluem um aviso sobre a pancreatite. Eles devem ser interrompidos imediatamente e não reiniciados. Alguns dos efeitos salutares desses agentes são independentes da função das células das ilhotas (por exemplo, diminuição do glucagon, perda de peso) e podem beneficiar indivíduos específicos com diabetes tipo 1^{1,3,4}. Até que mais dados estejam disponíveis, no entanto, não deve-se utilizar agonistas do receptor GLP-1 em pacientes com diabetes tipo 1.

Entre os agonistas do receptor GLP-1 de ação mais longa, pequenas diferenças no controle da glicose favorecem a tirzepatida sobre a semaglutida subcutânea (1 mg)⁵, a liraglutida ou semaglutida subcutânea sobre a exenatida uma vez por semana e a semaglutida subcutânea sobre dulaglutida ou liraglutida. O controle glicêmico parece ser semelhante com liraglutida e dulaglutida e com semaglutida oral e liraglutida. Nesses estudos, a perda de peso foi geralmente melhor com semaglutida subcutânea (-6 kg) do que exenatida uma vez por semana (-2 kg), dulaglutida (-3 kg) e 1,2 mg de liraglutida (-2 kg), bem como com 1,8 mg de liraglutida (-3,5 kg) em comparação com exenatida uma vez por semana (-2,5 kg) e dulaglutida (-3 kg). A tirzepatida resultou em maior perda de peso do que a semaglutida subcutânea (1 mg)⁵.

O tratamento da obesidade com um agonista do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon de dupla ação (GLP-1) e do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (também chamado de polipeptídeo inibidor gástrico [GIP]) pode ser mais eficaz do que os agonistas do receptor GLP-1 "tradicionais". A tirzepatida é um novo agonista dos receptores GLP-1 e GIP administrado por injeção subcutânea uma vez por semana e é eficaz no tratamento da obesidade em pacientes com e sem diabetes mellitus^{4,5}.

4 DISCUSSÃO

Em ensaios clínicos de curto prazo (6 a 12 meses) avaliando a terapia medicamentosa, a perda de peso de 4 a 8% é típica quando adicionada à modificação do estilo de vida⁶. Ao iniciar a medicação anti-obesidade, comunicamos várias mensagens importantes aos pacientes. Primeiro, nem todos os medicamentos funcionam para todos os pacientes; as respostas individuais variam muito. Em segundo lugar, quando o efeito terapêutico máximo é

alcançado, um platô é atingido e a perda de peso cessa. Isso não significa que a droga "parou" de funcionar. Significa simplesmente que serão necessárias estratégias adicionais para induzir a perda de peso adicional. Finalmente, quando a terapia medicamentosa é descontinuada, pode-se esperar o reganho de peso.

Alcançar e manter a perda de peso é dificultado por muitos fatores, incluindo mudanças induzidas pela perda de peso no gasto de energia e mediadores hormonais do apetite, que favorecem a recuperação do peso. Portanto, favorecemos o uso de medicamentos anti-obesidade a longo prazo para manutenção da perda de peso se forem bem tolerados e produziram perda de peso clinicamente significativa ($> 5\%$). Se a melhoria da saúde é o objetivo, o sucesso pode ser medido pelo grau de perda de peso e melhora mensurável ou percebida na função física, comorbidades e/ou sensação de bem-estar. A perda de peso deve exceder 2 kg durante o primeiro mês de terapia medicamentosa, cair mais de 4 a 5 por cento abaixo da linha de base entre três a seis meses e permanecer nesse nível para ser considerada eficaz. Uma perda de peso de 5 a 10 por cento pode reduzir substancialmente o desenvolvimento de diabetes em pessoas com pré-diabetes e reduzir a pressão arterial e os fatores de risco para doença cardiovascular em pacientes com fatores de risco cardiovascular. A melhora do estado de saúde após a perda de peso é um critério importante na determinação de continuar a terapia medicamentosa⁷.

Os benefícios potenciais da perda de peso devem ser considerados à luz dos riscos potenciais da terapia medicamentosa. O ensaio clínico mais longo examinando a segurança e eficácia da farmacoterapia para perda de peso utilizou orlistat por quatro anos. Assim, em pacientes que desejam usar medicação anti-obesidade por mais de quatro anos, a falta de dados de segurança (e eficácia) de longo prazo deve ser conhecida^{6,7}.

Em meta-análises de ensaios randomizados comparando terapia farmacológica com placebo, todas as intervenções medicamentosas ativas são eficazes na redução de peso em comparação com placebo^{6,7}. Muitos dos ensaios nas meta-análises têm sérias limitações, no entanto, incluindo curta duração do estudo, altas taxas de atrito, heterogeneidade e relato inadequado de importantes desfechos clínicos (por exemplo, desfechos cardiovasculares)^{2,7}. Além disso, existem poucos ensaios comparativos entre as terapias individuais e é incerto se as pessoas que não respondem a uma terapia responderão a outra.

Em um estudo aberto incluindo mais de 1.800 pacientes com diabetes, a tirzepatida uma vez por semana (em doses variadas) foi comparada com 1 mg de semaglutida. Às 40 semanas, a redução do peso corporal com todas as doses de tirzepatida foi maior em comparação com semaglutida (5, 10 e 15 mg de tirzepatida; -7,6, -9,3 e -11,2 kg, respectivamente; 1 mg de

semaglutida; -5,7 kg). Vale ressaltar que nenhum participante recebeu semaglutida de 2,4 mg uma vez por semana, que é a dose recomendada para o tratamento da obesidade. Em um estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo, incluindo mais de 2.500 adultos com obesidade (mas sem diabetes), a tirzepatida uma vez por semana foi comparada com placebo⁸. Às 72 semanas, a redução do peso corporal em todas as doses de tirzepatide (5, 10 e 15 mg) foi maior em comparação com placebo (-16,1, -22,2 e -23,6 kg, respectivamente, versus -2,4 kg). Em estudos, os efeitos adversos da tirzepatide mais frequentemente relatados foram náusea, diarreia e constipação, e estes foram geralmente mais frequentes em doses aumentadas⁸.

O tirzepatide é um polipeptídeo insulino-trópico (GIP) dependente de glicose duplo e agonista do receptor GLP-1. Parece ter eficácia glicêmica notável (e redução de peso) em comparação com qualquer agente sozinho. Foi estudado para uso como monoterapia em pacientes inadequadamente tratados com dieta e exercício, bem como em combinação com outros agentes, incluindo metformina, sulfonilureias e insulina glargina^{5,8}.

Em um estudo de 40 semanas comparando a tirzepatida com a semaglutida (cada uma administrada uma vez por semana por injeção subcutânea) em 1.878 pacientes com diabetes tipo 2 que não estavam atingindo as metas glicêmicas com a monoterapia com metformina, a redução da A1C foi superior com a tirzepatida (-2 a -2,3 pontos percentuais versus -1,86 pontos percentuais com semaglutida)⁵. Em uma análise de subgrupo pré-especificada de pacientes com A1C > 8,5 por cento, as reduções na A1C foram -3,22 versus -2,68 pontos percentuais, respectivamente. Em um estudo de 52 semanas comparando tirzepatida subcutânea uma vez por semana com insulina glargina subcutânea diária em 1995 pessoas com diabetes tipo 2 (média de A1C 8,52%), índice de massa corporal (IMC) ≥ 25 kg/m² e alto risco cardiovascular, a redução média na A1C com tirzepatide 10 e 15 mg foi maior do que com glargina (-2,43 e -2,58 pontos percentuais, respectivamente, versus -1,44 pontos percentuais com glargina [diferença média para a dose de 10 mg, -0,99 pontos percentuais, 97,5% CI - 1,13 a -0,86])⁸. A maioria dos pacientes foi tratada com metformina (95 por cento), enquanto sulfonilureias foram usadas em 54 por cento e inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) em 25 por cento. A proporção de pacientes com hipoglicemia (glicose <54 mg/dL) foi menor com tirzepatide (6 a 9 versus 16 por cento com glargina)⁹.

A terapia de dupla ação parece resultar em maior redução de peso do que os agonistas do receptor GLP-1. Em um estudo de 40 semanas comparando tirzepatide com semaglutide (cada um administrado uma vez por semana por injeção subcutânea), descrito acima, a redução média no peso corporal foi maior com tirzepatide (-7,6 kg, -9,3 kg e -11,2 kg para 5, 10, e 15 mg de tirzepatide, respectivamente, versus -5,7 kg

com semaglutido)^{5,8,9}. Em um estudo de 52 semanas comparando tirzepatide e insulina glargina, os pacientes nos grupos tirzepatide perderam peso (7 a 11,7 kg), enquanto o peso aumentou ligeiramente no grupo glargina (1,9 kg)⁹.

Os resultados cardiovasculares foram medidos apenas como parte de uma avaliação de segurança. Tirzepatide não aumenta o risco de eventos cardiovasculares maiores⁹. Como exemplo, no estudo descrito acima comparando tirzepatide com insulina glargina em pacientes com alto risco cardiovascular, o desfecho cardiovascular composto (morte cardiovascular, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, hospitalização por angina instável) ocorreu em uma proporção semelhante de pacientes nos dois grupos de tratamento (5 a 6 por cento)⁹. Em uma meta-análise de sete estudos de fase II e III (7.215 participantes com risco cardiovascular baixo, médio ou alto) comparando tirzepatide com placebo ou um comparador ativo, não houve aumento no desfecho cardiovascular composto com tirzepatide (HR 0,80, 95 % CI 0,57-1,11). Ensaios projetados especificamente para avaliar o benefício cardiovascular estão em andamento.

A semaglutida subcutânea e oral também está associada a efeitos colaterais gastrointestinais. Em um estudo, náuseas, vômitos e diarreia ocorreram em 15,9 e 12,3 por cento, respectivamente, dos pacientes que tomaram semaglutida (14 mg por via oral diariamente) em comparação com 6,9, 4,1 e 7,9 por cento, respectivamente, dos pacientes que tomaram sitagliptina (100 mg por dia)¹⁰. Em um estudo comparando a tirzepatida com a semaglutida, os efeitos adversos gastrointestinais foram semelhantes nos dois grupos (náuseas 17,4 a 22,1 por cento, diarreia 11,5 a 16,4 por cento, diminuição do apetite 5,3 a 8,9 por cento)^{5,10}.

5 CONCLUSÃO

Os pacientes considerados com sobrepeso (índice de massa corporal [IMC] ≥ 25 kg/m²) ou com obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²) devem receber aconselhamento sobre dieta, estilo de vida e metas para perda de peso. Os candidatos à terapia medicamentosa incluem aqueles indivíduos com IMC ≥ 30 kg/m², ou IMC de 27 a 29,9 kg/m² com comorbidades, que não atingiram as metas de perda de peso (perda de pelo menos 5% peso corporal total em três a seis meses) com uma intervenção abrangente no estilo de vida. A decisão de iniciar a terapia medicamentosa deve ser individualizada e tomada somente após avaliação dos riscos e benefícios. Quando se decide iniciar a terapia farmacológica, preferem-se os agentes com o menor número de efeitos colaterais. Agentes únicos são preferidos à terapia combinada.

Os agonistas do receptor GLP-1 reduzem a hemoglobina glicada (A1C) em aproximadamente 1 a 1,5 pontos percentuais. Eles estão associados a uma perda de peso modesta (aproximadamente 2 a 3 kg), que varia com o medicamento individual. O agonista duplo do receptor GIP e GLP-1 tirzepatide parece ter notável eficácia glicêmica e de redução de peso em comparação com qualquer agente sozinho.

REFERÊNCIAS

- [1] Kaplan LM, Golden A, Jinnett K, et al. Perceptions of Barriers to Effective Obesity Care: Results from the National ACTION Study. *Obesity (Silver Spring)* 2018; 26:61.
- [2] Lee YS, Jun HS. Anti-diabetic actions of glucagon-like peptide-1 on pancreatic beta-cells. *Metabolism* 2014; 63:9.
- [3] Willard FS, Douros JD, Gabe MB, et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. *JCI Insight* 2020; 5.
- [4] American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022; 45:S125.
- [5] Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385:503.
- [6] Khera R, Murad MH, Chandar AK, et al. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2016; 315:2424.
- [7] Avenell A, Broom J, Brown TJ, et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol Assess* 2004; 8:iii.
- [8] Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med* 2022.
- [9] Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, et al. 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.
- [10] Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, et al. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321:1466.