ISSN 1517-6428

Impresso Especial
9912298509 DR/SPM
ANAD
CORREIOS

Diabetes Clínica News

REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO DIABETES E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

DE 10 À 14

FEVEREIRO

2025

ÍNDICE

01 - PROTEÇÃO CARDÍACA COM MEDICAMENTOS SGLT2 E GLP-1 PARA DIABETES MEDIADA PELA IDADE 02

02 - O PESO DA DEFICIÊNCIA DE MICRONUTRIENTES NO DIABETES TIPO 2 03

03 - GUIA PARA OTIMIZAR A PRESCRIÇÃO DOS AGONISTAS DO GLP-1 COMO MEDICAMENTOS ANTIOBESIDADE 04

04 - METAINFLAMAÇÃO: CIENTISTA BRASILEIRO PROPÕE TEORIA SOBRE A ORIGEM DA EPIDEMIA DE OBESIDADE 09

05 -QUAL DOS AGONISTAS DO GLP-1 PROPICIA A MAIOR PERDA PONDERAL? 13

Apoios:

ANAD Associação Nacional de Atenção ao Diabetes
SUA SAÚDE É A NOSSA META

International Diabetes Federation
Centre of Excellence in Diabetes Care

ALAD
ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE DIABETES

FMABC
CENTRO UNIVERSITÁRIO

FENAD
UNIDOS SEREMOS FORTES
Federação das Associações e Entidades de Diabetes

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

ANBED
ASSOCIAÇÃO NACIONAL BRASILEIRA DE EDUCADORES EM DIABETES

01 - PROTEÇÃO CARDÍACA COM MEDICAMENTOS SGLT2 E GLP-1 PARA DIABETES MEDIADA PELA IDADE

— Os efeitos de redução da HbA1c também variaram de acordo com a idade para as duas classes de agentes

A idade dos pacientes com Diabetes tipo 2 pode alterar o nível de cardioproteção de duas classes mais novas de agentes antidiabéticos, sugeriu uma meta-análise de rede.

A redução relativa em eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) com inibidores de SGLT2 foi maior em participantes mais velhos do que mais jovens, mas a redução relativa em MACE com agonistas do receptor GLP-1 foi menor, relataram pesquisadores liderados por Peter Hanlon, PhD, da *Universidade de Glasgow na Escócia*

Entre 601 ensaios, houve uma redução relativa 24% maior em MACE com o uso de inibidores de SGLT2 por incremento de 30 anos na idade (HR 0,76, intervalo de credibilidade de 95% [CrI] 0,62-0,93). Isso ocorreu apesar da eficácia modestamente reduzida dos inibidores de SGLT2 na redução da HbA1c com o aumento da idade:

- Monoterapia: redução absoluta (RA) 0,24% por incremento de 30 anos na idade (95% CrI 0,10-0,38)
- Terapia dupla: AR 0,17% (95% CrI 0,10-0,24)
- Terapia tripla: AR 0,25% (95% CrI 0,20-0,30)

Para agonistas do receptor GLP-1, idade mais avançada foi associada a uma redução relativa menor em MACE (HR 1,47 por incremento de 30 anos na idade, CrI de 95% 1,07-2,02). Os agentes GLP-1 também foram associados a uma maior redução de HbA1c aos 75 anos em comparação com a idade de 45, exceto quando usados em terapia tripla:

- Monoterapia: AR -0,18% por incremento de 30 anos na idade (95% CrI -0,31 a -0,05)
- Terapia dupla: AR -0,24% (95% CrI -0,40 a -0,07)
- Terapia tripla: AR 0,04% (95% CrI -0,02 a 0,11)

"É notável que as reduções em eventos cardiovasculares adversos maiores com inibidores de SGLT2 foram maiores em pessoas mais velhas, apesar da menor eficácia glicêmica", escreveu o grupo de Hanlon. Isso destaca a limitação de resultados substitutos (como hemoglobina A1c) na determinação dos riscos de eventos cardiovasculares adversos maiores, para os quais a hiperglicemia é um fator de risco menos importante do que a hipertensão ou a dislipidemia."

A eficácia dos inibidores de SGLT2 e agonistas do receptor de GLP-1 não variou entre os sexos.

"As descobertas atuais destacam a necessidade de considerar os efeitos cardioprotetores das terapias ao tratar idosos, além da segurança, tolerabilidade e prioridades dos pacientes", aconselharam Hanlon e coautores.

"A eficácia dos inibidores de SGLT2 e agonistas do receptor de GLP-1 na melhora dos resultados cardiovasculares e renais foi estabelecida, com uso generalizado na prática clínica e inclusão em diretrizes clínicas", eles escreveram. "No entanto, a possibilidade de que os efeitos do tratamento possam diferir dependendo das características dos participantes levou a questões sobre a aplicação dos resultados do ensaio a indivíduos menos representados nos ensaios, como idosos e mulheres." Atualmente, as diretrizes clínicas não recomendam terapias diferentes para Diabetes para pacientes homens e mulheres

ou em diferentes faixas etárias. Mas os pesquisadores enfatizaram a importância de determinar se os efeitos do tratamento diferem por idade e sexo, dado que uma em cada cinco pessoas com mais de 65 anos tem Diabetes globalmente e quase metade das pessoas com Diabetes tipo 2 tem mais de 65 anos.

Dos dados incluídos na meta-análise de rede, 592 ensaios com 309.503 participantes relataram HbA1c (idade média 58,9, 42,3% eram mulheres), 23 ensaios com 168.489 participantes relataram MACE (idade média 64, 35,3% eram mulheres) e 14 ensaios relataram ambos os resultados. Os ensaios variaram de uma mediana de 24 a 26 semanas.

Para ensaios que relataram MACE, os agonistas do receptor GLP-1 incluíram semaglutida (Ozempic), liraglutida (Victoza), exenatida (Byetta, Bydureon), lixisenatida (Adlyxin), dulaglutida (Trulicity), ITCA 650 (não aprovado nos EUA), efpeglenatida (não aprovado nos EUA) e albiglutida (descontinuado). Os inibidores de SGLT2 incluíram dapagliflozina (Farxiga), ertugliflozina (Steglatro), sotagliflozina (Inpefa), canagliflozina (Invokana) e empagliflozina (Jardiance).

Os resultados sobre os inibidores de DPP4 também foram avaliados, mas esses efeitos de cardioproteção não interagiram com a idade. Enquanto o uso de inibidores de DPP4 foi associado a uma redução ligeiramente melhor da HbA1c em pessoas mais velhas para terapia dupla (AR -0,09% por incremento de 30 anos na idade, 95% CrI -0,15 a -0,03), não houve interação para monoterapia ou terapia tripla.

Os inibidores de DPP4 incluídos nos ensaios foram sitagliptina (Januvia), saxagliptina (Onglyza), glimepirida (Amaryl), linagliptina (Tradjenta), omarigliptina (não aprovada nos EUA) e alogliptina (Nesina).

Embora o grupo de Hanlon tenha examinado um grande número de ensaios, a maioria tinha dados agregados; dados individuais de participantes estavam disponíveis para apenas 103 estudos. Dados sobre resultados adicionais como doença renal em estágio terminal, insuficiência cardíaca e danos relacionados a medicamentos não foram avaliados. Além disso, ensaios clínicos raramente inscrevem pacientes com mais de 80 anos, e a generalização das descobertas para pessoas com mais de 80 anos pode ser limitada.■

02 - O PESO DA DEFICIÊNCIA DE MICRONUTRIENTES NO DIABETES TIPO 2

Uma metanálise global revela que 45,30% dos pacientes com Diabetes tipo 2 apresentam deficiências de micronutrientes, com a deficiência de vitamina D sendo a mais prevalente (60,45%). Mulheres com Diabetes tipo 2 apresentam maior prevalência de deficiências (48,62%) em comparação aos homens.

Contexto

- As deficiências de micronutrientes são um problema significativo em todo o mundo, particularmente no Sul da Ásia e na África Subsaariana, podendo impactar o metabolismo da glicose e as vias de sinalização da insulina.
- Estima-se que aproximadamente um terço da população global tenha pelo menos uma deficiência de micronutriente essencial, o que pode causar um déficit na ação da insulina devido ao estresse oxidativo ou à redução da atividade das enzimas associadas à insulina.
- Múltiplos micronutrientes estão envolvidos nos processos metabólicos do corpo humano, e deficiência desses micronutrientes pode influenciar o metabolismo da glicose e

as vias de sinalização da insulina, levando ao início e à progressão do Diabetes tipo 2.

- Evidências clínicas crescentes suportam que a falta de micronutrientes como biotina, cromo, tiamina, vitamina D e vitamina C pode ter efeitos metabólicos, sendo notavelmente prevalente entre indivíduos que têm tanto obesidade quanto Diabetes.
- A inconsistência na prevalência relatada em múltiplos estudos representa um sério desafio para médicos e formuladores que estabelecem políticas de recomendações nutricionais visando o tratamento do Diabetes.

Metodologia

- Pesquisadores conduziram uma revisão sistemática e metanálise seguindo as diretrizes PRISMA 2020 e o Manual Cochrane, bem como explorando sete grandes bases de dados, incluindo Embase, ProQuest, PubMed, Scopus, Biblioteca Cochrane, Google Scholar e LILACS, além de literatura cinzenta.
- Uma análise abrangente incluiu 132 estudos com um total de 52.501 participantes, utilizando o software R V.4.3.2 com pacotes específicos como meta e metafor para produzir os resultados.
- Pesquisadores utilizaram uma folha de extração de dados pré-pilotada para coletar dados relevantes sobre características e resultados do estudo, com dois autores independentes realizando a extração para garantir precisão.
- A qualidade dos estudos foi avaliada utilizando a Lista de Verificação de Avaliação Crítica do Instituto Joanna Briggs, com análises de sensibilidade conduzidas a fim de avaliar mudanças na prevalência agrupada.

Principais Informações

- A prevalência agrupada de deficiência de micronutrientes entre pacientes com Diabetes tipo 2 foi de 45,30% (intervalo de confiança [IC] de 95%, 40,35-50,30; $P = 0$), com heterogeneidade significativa observada entre os estudos (I^2, 99%).
- A deficiência de vitamina D foi a mais prevalente (60,45%; IC de 95%, 55-65), seguida pela de magnésio (41,95%; IC de 95%, 27-56); a deficiência de vitamina B12 foi maior no grupo que consumia metformina (28,72%; IC de 95%, 21,08-36,37).
- Análises de subgrupos revelaram que a prevalência de deficiência de micronutrientes foi maior em mulheres (48,62%; IC de 95%, 42,55-54,7) em comparação com homens (42,53%; IC de 95%, 36,34-48,72).
- A prevalência de deficiência de micronutrientes variou significativamente entre as regiões da OMS, com a maior taxa nas Américas (54,04%; IC de 95%, 35,03-72,48).

- "Os gerentes de programa e profissionais poderão ajustar ou modificar sua prática clínica do gerenciamento do Diabetes tipo 2. Os resultados do estudo ajudarão a abordar a questão crescente da fome oculta ou de deficiências de micronutrientes entre pacientes com Diabetes tipo 2 e suas consequências médicas a longo prazo", escreveram os autores do estudo.■

03 - GUIA PARA OTIMIZAR A PRESCRIÇÃO DOS AGONISTAS DO GLP-1 COMO MEDICAMENTOS ANTIOBESIDADE

O surgimento de medicamentos que mimetizam o peptídeo 1 glucagonoide (GLP-1) — um hormônio intestinal — revolucionou o tratamento do sobrepeso e da obesidade,

oferecendo uma intervenção fisiológica que atua diretamente nas causas genéticas e neuro-hormonais responsáveis por essas doenças crônicas.

No entanto, o percurso até um tratamento bem-sucedido pode ser repleto de desafios, como hesitação dos pacientes geradas por tratamentos anteriores malsucedidos, expectativas irreais de perda ponderal e o manejo dos efeitos colaterais que contribuem para a interrupção precoce do uso desses medicamentos.

Para os médicos, abordar esses possíveis obstáculos durante consultas que, em média, duram apenas 20 minutos, não é uma tarefa simples. "Nosso sistema médico tradicional simplesmente não permite o fornecimento de todas essas informações em uma única consulta", disse a Dra. Alexandra Sowa, médica e instrutora clínica ligada à *New York University Grossman School of Medicine*, nos EUA.

Essa questão inspirou seu novo livro, intitulado "*The Ozempic Revolution : A Doctor's Proven Plan to Help You Reverse Obesity, End Yo-Yo Dieting, and Protect Yourself From Disease"* ("A revolução do *Ozempic*: Como os agonistas do GLP-1 podem ajudar a reverter a obesidade, eliminar o efeito sanfona e proteger contra doenças", em uma tradução livre), considerado pela Dra. Alexandra como "o primeiro guia complementar abrangente para o uso bem-sucedido de agonistas do GLP-1".

Este artigo apresenta estratégias e recursos úteis, compartilhados pela Dra. Alexandra e outros especialistas na área, para ajudar os médicos a otimizarem a experiência dos pacientes com agonistas do GLP-1 e obter desfechos significativos.

Superando a hesitação os agonistas do receptor do GLP-1 são aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA para o tratamento da obesidade ou sobrepeso associados a pelo menos uma comorbidade (por exemplo, Diabetes tipo 2 ou hipertensão), sendo a semaglutida e a liraglutida os mais conhecidos, além da tirzepatida, um agonista duplo que ativa tanto o receptor do GLP-1 quanto o receptor do polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP).

Desde 2020, as prescrições de agonistas do GLP-1 para o tratamento da obesidade em pacientes sem Diabetes aumentaram, ao passo que as prescrições para indivíduos com Diabetes tipo 2 diminuíram. No entanto, essa tendência não significa que todos os pacientes com sobrepeso ou obesidade que podem usar um agonista do GLP-1 estejam ansiosos para fazê-lo.

A recomendação de um agonista do GLP-1 para um paciente começa pela abordagem de hesitações profundamente válidas e enraizadas.

"Infelizmente, existe um histórico de medicamentos para perda ponderal que foram catastróficos", disse a Dra. Alexandra, citando o exemplo da fenfluramina associada à fentermina, retirada do mercado em 1997 após o uso da fenfluramina ser *associado a valvopatias cardíacas.*

Muitos pacientes também se sentem negligenciados por um sistema de saúde que historicamente estigmatizou a perda ponderal em vez de abordar a obesidade como uma doença crônica. "A vida toda, eles sempre ouviram que a perda de peso dependia [principalmente] do indivíduo, e que a questão era mais sobre força de vontade do que fisiologia, quando agora sabemos que, na verdade, o que ocorre é justamente o contrário", disse a Dra. Alexandra.

No livro *The Ozempic Revolution*, a Dra. Alexandra oferece um curso intensivo denominado “Princípios Básicos da Medicina da Obesidade”, desmistificando mitos como o mantra “coma menos e mova-se mais”, que dominou as orientações sobre perda ponderal durante décadas.

Ela também detalha como os avanços científicos identificaram a desregulação neuro-hormonal e a genética como as duas principais vias fisiológicas responsáveis por causar e manter o sobrepeso e a obesidade. No livro, ela simplifica os complexos mecanismos de *feedback* que ocorrem em todo o organismo para contribuir para essas doenças, inclusive o papel de destaque do GLP-1, do GIP e de outros hormônios associados ao peso.

Além disso, os pacientes aprendem como os agonistas do GLP-1 e outros medicamentos biológicos relacionados ajudam a regular a glicemia, reduzir a fome e controlar os sinais cerebrais que guiam o apetite e a ingestão de alimentos. Esse contexto é crucial para facilitar o uso de agonistas do GLP-1 pelos pacientes, concordou o Dr. Mehmet Furkan Burak, endocrinologista e especialista em obesidade ligado ao *Brigham and Women's Hospital*, nos EUA.

BRIGHAM HEALTH
BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL

Em conversas com pacientes, “reconheço o que havia de errado no tratamento da obesidade antigamente e faço um contraste com o que aprendemos em termos de fisiologia e como usamos esses conhecimentos atualmente para tratar a doença, e eles (os pacientes) se sentem muito mais confortáveis”, disse o Dr. Mehmet. “Digo aos pacientes que, com esse tipo de medicamento, estamos apenas repondo algo que estava faltando e reajustando o organismo desses indivíduos para as 'configurações de fábrica'.”

Os pacientes também podem ter dificuldade em lidar com a ideia de se autoaplicar injeções uma vez por semana, disse a Dra. Deena Adimoolam, médica especialista em endocrinologia, Diabetes e medicina da obesidade ligada à *Summit Health*, nos EUA. “Nos casos de pacientes nervosos quanto às injeções, mostro a eles a caneta aplicadora, o tamanho da agulha, o processo de aplicação das injeções etc.” disse a Dra. Deena ao *Medscape*.

Tirando o foco da perda ponderal

Embora a capacidade dos agonistas do GLP-1 de promover uma perda ponderal significativa tenha ganhado bastante atenção da mídia, a Dra. Alexandra descobriu que focar apenas nesse desfecho muitas vezes não traz um bom resultado para os pacientes. “Atingir um número na balança ou chegar a um determinado tamanho [de roupa] e ser magro, tudo isso acaba perdendo o brilho”, disse a Dra. Alexandra.

Em vez disso, ela descobriu que os pacientes respondem melhor ao ouvir como os agonistas do GLP-1 podem atuar sobre diversos efeitos crônicos deletérios relacionados à saúde. Nesse momento, os médicos podem se basear em uma grande variedade de dados recentes que associam o uso desses medicamentos à redução de várias comorbidades.

Por exemplo, “evidências mostram que os agonistas do receptor do GLP-1 podem trazer benefícios cardiovasculares, melhorar a insuficiência cardíaca, a insuficiência renal em pacientes com Diabetes, a osteoartrite, a apneia obstrutiva do sono e outros processos patológicos que afetam significativamente a saúde global e a qualidade de vida dos pacientes”, disse ao *Medscape* a médica Dra. Priya Jaisinghani, professora clínica adjunta vinculada à *NYU Grossman School of*

NYU Grossman School of Medicine

Medicine, nos EUA.

"Discutir sobre esses benefícios no contexto do perfil de saúde específico de cada paciente pode ajudá-los a entender melhor como os agonistas do GLP-1 podem se alinhar com seus objetivos de saúde mais amplos e melhorar seu bem-estar geral."
A Dra. Maria Daniela Hurtado Andrade, Ph.D., médica ligada à divisão de endocrinologia, Diabetes e metabolismo da *Mayo Clinic*, nos EUA, enfatizou a definição de expectativas realistas de perda ponderal.
Por exemplo, ela explicou que pacientes que desejam perder um terço do peso corporal podem precisar ajustar suas expectativas. Em vez disso, ela pergunta sobre outros objetivos que o paciente possa ter, como melhorar o controle do Diabetes, depender menos de medicamentos ou evitar uma artroplastia, todos os quais podem ser alcançados pela perda de um percentual de peso relativamente menor.

"Se você mudar o foco da conversa de um número na balança para um alvo bem definido, os pacientes podem procurar outras motivações para alcançar seus objetivos", disse a Dra. Maria ao *Medscape*.
Uma motivação útil, acrescentou a Dra. Deena, são os benefícios associados à qualidade de vida "que fazem com que eles se sintam melhor física e psicologicamente. Para alguns, [esse objetivo] pode ser atingir um peso que permita usar um vestido de casamento, ser capaz de pular de paraquedas ou ser saudável para os próprios filhos. Cada pessoa tem objetivos diferentes relacionados ao motivo para perder peso."

Evitando a descontinuação do tratamento
Segundo uma análise recente proveniente da base de dados da seguradora de saúde americana *Blue Cross Blue Shield*, menos da metade dos pacientes que receberam agonistas do GLP-1 para o controle de peso fez uso dos medicamentos durante as 12 semanas necessárias para apresentar uma perda ponderal clinicamente significativa. Outra análise também verificou que as taxas de descontinuação dos agonistas do GLP-1 foram mais elevadas entre os pacientes que faziam uso dos medicamentos devido à obesidade em comparação com o Diabetes tipo 2.

A Dra. Priya apontou para os altos custos, a escassez recorrente e os efeitos colaterais como os principais responsáveis pelas altas taxas de descontinuação. Ela recomenda que os médicos ajudem os pacientes com estratégias para superar essas dificuldades, como explorar programas de auxílio financeiro ou usar medicamentos alternativos.

O Dr. Mehmet recomendou uma abordagem gradual para pacientes com maior risco de descontinuação. "Não estamos com pressa", disse ele. "Precisamos definir a estratégia [de tratamento] desde o início. Se você estiver disponível para ajudar esses pacientes quando eles apresentarem náuseas e outros efeitos adversos, isso pode diminuir drasticamente as taxas de descontinuação."

A Dra. Maria enfatizou a importância de esclarecer aos pacientes que os efeitos colaterais — mais frequentemente associados ao trato gastrointestinal, como náuseas, diarreia e vômitos — tendem a diminuir com o tempo.

"Após a terceira ou quarta injeção, eles vão melhorar e talvez não tenham [mais] nenhum efeito colateral", disse ela. "A educação dos pacientes é uma ferramenta muito poderosa para garantir que eles continuem usando os medicamentos no longo prazo."
Identificando desencadeadores de reações adversas a Dra. Alexandra ressaltou que os

agonistas do GLP-1 não são uma "varinha mágica" e devem ser associados a mudanças nos hábitos alimentares para minimizar os efeitos adversos.

Ela recomenda que os pacientes mantenham um diário alimentar, descrito pela médica como uma "ferramenta antiga", mas que ela considera a mais eficaz para possibilitar que os pacientes identifiquem os fatores desencadeadores das reações adversas. "Se você incentivar seu paciente a anotar detalhes específicos, isso pode economizar muitas tentativas e erros e permitir que você use sua experiência para lidar com os problemas de forma eficaz", disse ela.

A Dra. Deena concordou que fazer com que os pacientes "ouçam seu próprio corpo" pode trazer percepções valiosas. Para alguns indivíduos, a ingestão de frituras pode piorar os efeitos colaterais gastrointestinais. Para outros, o problema pode estar relacionado a alimentos ácidos ou picantes.

A Dra. Priya sugeriu focar em alimentos ricos em nutrientes, evitando aqueles que possam intensificar o desconforto.

A Dra. Alexandra apontou que, como as vias hormonais que regulam a fome também regulam a sede, pacientes em uso de agonistas do GLP-1 podem acabar reduzindo inconscientemente a ingestão de água, contribuindo para sintomas gastrointestinais comuns. Ela recomenda que os pacientes se comprometam a beber cerca de dois litros de água diariamente.
O tempo também é um fator crítico, disse a Dra. Maria. "Se o paciente estiver comendo logo antes de ir dormir, as náuseas, a distensão abdominal e a sensação de plenitude podem ser mais intensas."

O Dr. Mehmet recomendou que os médicos considerem os fatores individuais por trás das escolhas alimentares dos pacientes, identificando o que é problemático, mas também deixando espaço para alguma flexibilidade, quando possível.

"Eu pergunto a eles sobre seus planos, seus valores, sua cultura culinária e as coisas que eles realmente gostam de comer", disse ele. "Não queremos torturar ninguém. Só queremos alcançar uma perda de peso sustentável e estabelecer novos hábitos."
Orientações para médicos da atenção primária.

Evidências recentes sugerem que a maioria das prescrições de agonistas do GLP-1 para perda ponderal é feita por médicos da atenção primária, e não por especialistas. A Dra. Alexandra disse que, embora esses medicamentos estejam disponíveis há algum tempo, o rápido crescimento relativo nas prescrições sem dúvida traz desafios para profissionais da atenção primária que não estão familiarizados com os avanços mais recentes no tratamento da obesidade.
"Para o médico da atenção primária, esse processo pode ser angustiante, pois o fluxo de trabalho mudou, assim como as expectativas dos pacientes", disse a Dra. Alexandra.

Embora a médica tenha observado uma "mudança substancial" na forma como os médicos da atenção primária abordam a perda ponderal nos últimos anos, ela disse que, ainda assim, eles devem se empenhar para se manter atualizados sobre as informações fisiológicas mais recentes relacionadas às causas do sobrepeso e da obesidade e evitar repetir os mesmos argumentos sobre dieta e exercícios de anos atrás.

"O fato é que, se você se formou há mais de cinco anos, o preconceito ligado ao peso permeou toda a sua formação", disse ela.
A Dra. Maria pediu por uma maior participação dos profissionais da atenção primária no tratamento do sobrepeso e da

obesidade, que afetam aproximadamente 75% dos adultos com mais de 25 anos nos EUA, segundo um estudo recente de alto nível publicado no periódico *The Lancet*.

“Os médicos da atenção primária sentem-se confortáveis em tratar o Diabetes tipo 2 e a hipertensão. Por que não a obesidade?”, ela perguntou. “Considerando que a obesidade é um fator complicador para muitas das doenças crônicas mais prevalentes, o tratamento dessa patologia pode gerar um efeito cascata de benefícios clínicos que chega a ser inimaginável.”

Apesar desses desafios, a Dra. Alexandra destacou que todos os potenciais prescritores de agonistas do GLP-1 devem estar cientes do papel fundamental que podem desempenhar não apenas em ajudar seus pacientes, mas também em preparar um cenário para melhores padrões de saúde que podem impactar toda a sociedade de forma geral.

“Minha esperança é que esses medicamentos levem a mudanças comportamentais generalizadas nas famílias”, disse ela. “Se os pais cozinharem de uma forma diferente, as crianças comerem alimentos diferentes e os lares se afastarem dos alimentos processados, o impacto nas gerações futuras pode ser profundo.”

04 - METAINFLAMAÇÃO: CIENTISTA BRASILEIRO PROPÕE TEORIA SOBRE A ORIGEM DA EPIDEMIA DE OBESIDADE

Genes que, em épocas de grande pressão exercida por patógenos, representaram vantagem evolutiva para a sobrevivência humana, podem ajudar a explicar a origem da obesidade, de acordo com uma nova teoria publicada no dia 28 de janeiro no periódico *Endocrine Review*.

A hipótese é do Dr. Mario Saad, médico, pesquisador e professor titular na Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), formulada junto com o biólogo Andrey Santos, que é especialista em biologia molecular com foco em microbiota, nutrição, Diabetes e obesidade.

A teoria da "metainflamação", ou inflamação metabólica, busca adicionar às explicações atuais da origem da obesidade - genótipo econômico, hipótese Drifty e da capacidade termogênica - uma nova, na qual a obesidade moderna também pode ser motivada em parte pela seleção natural para favorecer genes específicos, inclusive da microbiota, que promovem forte defesa imunológica contra epidemias e/ou doenças infecciosas em nossos ancestrais. Especialista em obesidade, Diabetes e resistência à insulina, o Dr. Mario tem mais de 300 artigos publicados, que receberam mais de 29 mil citações. Membro da Academia Brasileira de Ciências (ABC) e pesquisador nível 1A do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), ele é referência em seu campo de atuação.

Em entrevista ao Medscape, ele fala sobre sua nova teoria, sua inspiração e da expectativa para lidar com as críticas à sua teoria, apesar de contar com o endosso de um grande especialista mundial. “O debate é fundamental para aprimorar as ideias. Ciência é isso, nada está pronto”. Veja a seguir a entrevista com o Dr. Mario.

Medscape: A hipótese da metainflamação propõe que genes selecionados em epidemias passadas podem, hoje, aumentar a propensão à obesidade. Qual a relação das duas coisas?

Dr. Mario Saad: A hipótese de metainflamação propõe que as diferenças

nas taxas de obesidade entre as populações residem, pelo menos em parte, em diferenças no sistema imunológico — que está ligado ao sistema de armazenamento de energia —, e são consequência da seleção genética induzida por doenças infecciosas ou epidemias.

Quem sobreviveu às epidemias dos séculos XVII e XVIII foram as pessoas que tinham um sistema imune robusto, capaz de dar uma ampla resposta imunológica para se defender das infecções. Essas pessoas, quando expostas a um ambiente rico em nutrientes e rico em calorias, têm mais chance de engordar porque existe uma conexão muito clara, de nível molecular, entre o sistema de armazenamento de energia e o sistema de defesa do organismo. Mesmo em grandes períodos de escassez de alimentos, as populações não morrem de fome ou por hipoglicemia, elas morrem de doenças infecciosas, porque vão perdendo a imunidade.

O tecido adiposo marrom, responsável por gastar energia, reduz sua atividade quando inflamado, o que facilita o ganho de peso. Se você tiver inflamação no sistema nervoso central — no hipotálamo, que controla a ingestão alimentar —, você come mais. Então, o processo inflamatório subclínico pode, de fato, facilitar o ganho de peso dos indivíduos.

A nossa teoria é que, no passado, após epidemias, os indivíduos sobreviventes apresentavam um sistema imune com respostas mais robustas, e transmitiram esses genes de maior resistência aos seus descendentes; essa característica contribuiu para maior estoque de energia, favorecendo a obesidade. Em resumo, nossa hipótese de metainflamação sugere que genes que promovem uma forte defesa contra doenças infecciosas também podem ser responsáveis pelo aumento da prevalência de obesidade na sociedade moderna.

É fundamental ressaltar que as origens da obesidade são complexas e não podem ser explicadas por uma única teoria. Pode ser que a metainflamação seja a predominante, mas não precisamos excluir as outras possibilidades. Diferentes populações em diferentes épocas podem ter sofrido pressões evolutivas diferentes e outros genes podem ter sido selecionados.
O que nós fizemos foi uma releitura das hipóteses anteriores, colocando a microbiota como um possível componente genético da obesidade. Portanto, o que estamos propondo — além de uma nova teoria, a da metainflamação — é ressuscitar teorias anteriores por meio do conceito de genótipo estendido.

Medscape: Além dos nossos genes, os genes do nosso microbioma estão associados à obesidade?
Dr. Mario Saad: A obesidade é poligênica, está relacionada a muitos genes do sistema nervoso central e a muitos genes do sistema imune também. As pessoas dizem que alguns genes estão ligados exclusivamente ao sistema nervoso central, mas não é verdade. Fazem também parte do sistema de defesa.

Olhando só pela perspectiva do genoma humano, a metainflamação já encontra respaldo genético. Entretanto, as variações genéticas no microbioma podem aumentar a diversidade do genoma do hospedeiro, influenciando na obesidade. Por isso, falamos de um genótipo estendido.
Medscape: Hoje sabemos que os genes do microbioma são responsáveis por 99% da informação genética em nossos corpos. Falar de genótipo estendido gera até perguntas filosóficas, mas também práticas, no que se refere aos limites do ser humano.

O senhor já refletiu sobre o que significa ser humano, considerando que 99% dos genes presentes em nosso corpo pertencem à microbiota?

Dr. Mario Saad: Quando dou aulas sobre obesidade e microbiota, costumo brincar que não consigo entender por que existem tantas pessoas arrogantes no mundo, considerando que somos dominados por genes de bactérias. Afinal, não há razão para o ser humano ser arrogante, já que esses genes nem mesmo pertencem a nós! Essa é uma reflexão filosófica, mas a genética da microbiota exerce uma influência significativa sobre nosso sistema imunológico, nosso armazenamento de energia, a conexão intestino-cérebro e até mesmo o desenvolvimento do sistema nervoso central.
Medscape: Mas, além do componente genético na obesidade, há um componente ambiental, certo?

Dr. Mario Saad: O componente ambiental é fundamental, é determinante, sem ele não há obesidade. A obesidade existe de maneiras diferentes, em diferentes pessoas e populações. Nos Estados Unidos, é evidente que os descendentes da população das ilhas do Pacífico apresentam as taxas mais altas de obesidade, seguidos pelos afrodescendentes e, depois, pelos latinos. No Brasil, essa questão é mais complexa devido à nossa rica miscigenação.
Medscape: A medicina evolutiva, que integra medicina com biologia evolutiva, pode ter validação experimental?

Dr. Mario Saad: Sim, na Unicamp já estamos desenvolvendo um trabalho para reforçar essa teoria experimentalmente. Expondo diferentes cepas de camundongos a infecções, observamos que os animais que sobrevivem por mais tempo são os que ganham mais peso. É claro que os indivíduos que não sobrevivem nunca terão a oportunidade de engordar, mas a cepa que apresenta maior taxa de sobrevivência é também a que tem mais chances de ganhar peso.

Medscape: A pandemia de covid-19 foi um experimento natural da hipótese?
Ela é muito diferente das epidemias anteriores, pois a maior parte das pessoas não morre devido à disponibilidade de hospitais, UTIs e vacinas, que são implementados de forma rápida e eficaz. Mesmo assim, as pessoas que enfrentaram a covid longa provavelmente apresentam uma resposta inflamatória mais intensa. Ao longo do tempo, essas pessoas tendem a ganhar mais peso em comparação com aquelas que não tiveram covid-19 ou as que tiveram uma forma mais leve e rápida da doença. Acreditamos que isso pode reforçar nossa teoria, mas ainda é uma variação temporal muito curta para uma avaliação definitiva.

Medscape: A hipótese da metainflamação poder ter alguma consequência na prática médica?

Dr. Mario Saad: Sim. Por exemplo, confirmado que o processo inflamatório é relevante tanto para o surgimento da obesidade e de suas complicações, o uso de medicamentos que reduzam esse processo inflamatório pode contribuir para o tratamento. Isso já está acontecendo. Esses medicamentos novos que estamos vendo têm um efeito fantástico sobre obesidade. Eles também têm um efeito anti-inflamatório sendo demonstrado, nós estamos trabalhando com isso aqui também.
Medscape: Se colocamos tanta importância na metainflamação e na microbiota, como fica a responsabilidade individual pelo excesso de peso?

Dr. Mario Saad: Temos que estimular as pessoas a terem um estilo de vida saudável, mas é importante entender que elas não ingerem mais alimentos ou fazem menos exercício porque são preguiçosas. Não existe defeito de caráter nessa situação; existem, sim, características genéticas e

alimentos mais ricos em calorias que fazem com que as pessoas ganhem mais peso. Agora, com a contribuição da teoria da metainflamação e da microbiota, a questão da força de vontade individual ganha ainda menos relevância, evidenciando que a obesidade é, de fato, uma patologia.
Medscape: Recentemente, uma comissão global propôs a reformulação do diagnóstico da obesidade. Isso altera a suas ideias?
Dr. Mario Saad: De modo algum. Acredito que isso ajuda a reforçá-las. Esse debate é interessante e vem numa hora propícia, porque quem trabalha com obesidade e Diabetes já não usa exclusivamente o índice de massa corporal como parâmetro. Temos outras maneiras de avaliar a gordura corporal. O mais importante é avaliar, em cada indivíduo, o grau de comprometimento causado pela gordura corporal. Alguns indivíduos apresentam uma resposta inflamatória mais acentuada e muitas complicações, enquanto outros têm poucas complicações. Não quer dizer que a nova forma de diagnóstico vai ser completamente aceita, mas a reformulação abriu um debate muito interessante na comunidade.
Medscape: Na criação desta nova hipótese, houve um momento 'eureka!', ou seja, sentiu que teve uma revelação repentina sobre o fenômeno?

Dr. Mario Saad: Eu diria que é um amadurecimento contínuo, uma construção temporal. As coisas vêm à cabeça toda hora, e a teoria vai sendo amadurecida. Nós trabalhamos com obesidade e resistência à insulina e, a partir do final dos anos 1990, começou a ficar evidente que as pessoas com obesidade têm um processo inflamatório subclínico que não dá sinais e sintomas, mas é crônico.

Esse processo inflamatório é responsável pela resistência à insulina e pelas complicações crônicas, e nós sempre acreditamos que o processo inflamatório crônico vinha depois da obesidade. Até que estudamos modelos animais com defeitos nas vias inflamatórias — não inflamavam — e, com dieta rica em calorias, engordavam muito menos que o grupo controle que não tinha esse defeito nas vias inflamatórias.
Por essa mesma época, apareceu um livro que me chamou muito a atenção, “Armas, germes e aço” (2021, Editora Record), do Jared Diamond. Ele expõe um fato importante: que na colonização da América, o que exterminou as populações nativas foram basicamente as epidemias. Não foi a espada, não foi o aço, não foi o tiro, foram as epidemias. Isso me deu a ideia de que epidemias podem realmente ter sido uma pressão seletiva ao longo da história da humanidade.

A leitura deste livro foi, sem dúvida, um dos momentos mais significativos para a formulação dessa teoria. Embora o autor, Jared Diamond, possa ter cometido erros, sua inteligência é inegável. Ele apresenta teorias que nos instigam a refletir profundamente sobre diversos aspectos. Esse primeiro livro me abriu a cabeça, mas tem um segundo livro, chamado “*Pathogenesis: A History of the World in Eight Plagues*” (Patogênese: Uma história do mundo em oito pragas, sem edição em português), de Jonathan Kennedy, um jornalista norte-americano que estuda a história. Ele também mostra como as epidemias moldaram as populações humanas e por que sua influência sobre a civilização foi muito maior do que a das guerras.

Medscape: No artigo científico, vocês escrevem que a ideia é provocar um debate. Vocês esperam receber críticas?
Dr. Mario Saad: Lançamos uma teoria, agora queremos ver como é que a comunidade vai reagir a isso. Aparentemente está reagindo muito bem, temos recebido elogios de colegas do exterior dizendo que gostaram muito do trabalho, mas vamos esperar um pouco para ver como é que vai ser a recepção.

Tive muitas discussões sobre isso com o biólogo Andrey Santos, que trabalha comigo, e, para ser sincero, levamos um ano para transformar nossas ideias em um documento escrito. Após concluir o trabalho, decidi compartilhá-lo com o Dr. Carl Ronald Kahn, da *Harvard University*, com quem tive a oportunidade de colaborar. Queria garantir que não iríamos publicar algo sem ouvir a perspectiva de um cientista renomado mundialmente.

Eu queria a opinião dele para verificar se nossas ideias faziam sentido, se não estávamos abordando questões irrelevantes, mas, sim, algo que poderia ser discutido na comunidade científica. É natural que surjam críticas e estamos ansiosos por elas, pois acreditamos que o debate é fundamental para nosso aprendizado, amadurecimento e aprimoramento da teoria. Ciência é isso: nada está pronto, não é mesmo?
O Dr. Mario Saad declara não ter conflitos de interesses relevantes.

05 -QUAL DOS AGONISTAS DO GLP-1 PROPICIA A MAIOR PERDA PONDERAL?

Uma revisão sistemática de 26 ensaios controlados e randomizados concluiu que, entre os agonistas e coagonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) disponíveis no mercado ou ainda sob pesquisa, o fármaco experimental retatrutida propiciou a maior perda ponderal. A revisão, conduzida por pesquisadores da *McGill University*, no Canadá, examinou três medicamentos da classe disponíveis comercialmente e nove que ainda não receberam aprovação regulatória.

Em adultos saudáveis com sobrepeso ou obesidade e sem Diabetes, as maiores reduções médias nos pesos corporais relativo e absoluto foram alcançadas com a retatrutida uma vez por semana (triplo agonista do GLP-1, do polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose – GIP– e do receptor do glucagon), ainda em pesquisa; seguida pela tirzepatida (agonista duplo de GIP/GLP-1), não comercializado no Brasil; e, por último, pela semaglutida (agonista de GLP-1), disponível comercialmente, segundo os autores.
Para todos os agonistas ou coagonistas do receptor do GLP-1, o uso "levou à diminuição do índice de massa corporal, da circunferência abdominal, da pressão arterial sistólica e da pressão arterial diastólica", publicaram os autores no periódico *Annals of Internal Medicine*. Todos os fármacos apresentaram um perfil de segurança semelhante.

Os pesquisadores não encontraram nenhum estudo comparativo; então, em vez disso, analisaram os resultados de 26 ensaios controlados e randomizados que recrutaram, juntos, mais de 15.000 pacientes. Apenas estudos com duração de tratamento de pelo menos 16 semanas foram considerados, para garantir que os pacientes tivessem pelo menos um mês com uma dose terapêutica fixa.

Não surpreendentemente, a revisão concluiu que, exceto para a semaglutida, estudos com "duplos e triplos agonistas geralmente relataram perdas ponderais médias numericamente maiores do que fármacos que agem como agonistas apenas do GLP-1".

Os autores alertaram, no entanto, contra conclusões sobre eficácia comparativa, pois as populações, os grupos de controle e os contextos dos vários estudos podem não ser diretamente comparáveis. Todos os participantes também foram submetidos a uma intervenção para modificação do estilo de vida em conjunto com a terapia medicamentosa ou o placebo, mas as intervenções e os protocolos variaram entre os estudos.

Os autores descreveram que indivíduos que receberam retatrutida (injeção de 12 mg uma vez por semana) perderam 22% do peso corporal após 48 semanas, em relação ao início do estudo. Indivíduos que receberam tirzepatida (injeção de 15 mg uma vez por semana) perderam quase 18% do peso corporal após 72 semanas, ao passo que os que utilizaram semaglutida (injeção de 2,4 mg uma vez por semana) perderam cerca de 14% após 68 semanas.
Os pacientes que utilizaram liraglutida (injeção de 3 mg uma vez por dia), também disponível no mercado, perderam até 6% do peso corporal após 26 semanas.
Os autores também analisaram estudos de agentes experimentais e descreveram que a maior perda, além da retatrutida, foi com os duplos agonistas de glucagon/GLP-1 survodutida (6%-15%) e a mazdutida (7%-11%).

A orforgliprona (um comprimido diário) propiciou uma perda ponderal de 9%-15%, dependendo da dose.

O estudo constatou que quatro medicamentos experimentais não propiciaram tanta perda ponderal: beinaglutida (injeção de 0,2 mg três vezes ao dia; 6%), efpeglenatida (injeção de 4-8 mg uma vez por semana; cerca de 7%), exenatida (injeção de 10 mcg duas vezes ao dia; mudança de 5 kg no peso) e noiglutida (injeção diária; 9%).

Os eventos adversos mais comuns para todos os agonistas do GLP-1 foram gastrointestinais, como náuseas, diarreia, constipação e vômitos. Considerando todos os fármacos, 60%-80% dos pacientes apresentaram um evento adverso gastrointestinal, embora a maioria tenha sido transitória, de acordo com os autores. De 6%-26% dos pacientes descontinuaram o tratamento como resultado de um efeito colateral.

Os autores afirmaram que nenhum distúrbio gastrointestinal grave, como obstrução intestinal ou gastroparesia, foi relatado nos 26 ensaios.

A revisão também mostrou que é provável que os agonistas do GLP-1 precisem ser utilizados cronicamente para que apresentem o maior efeito, segundo os autores. Eles observaram ter constatado que os estudos "com durações de tratamento mais longas demonstram resultados de perda ponderal semelhantes àqueles com acompanhamento mais curto, reforçando a ideia de que o tratamento contínuo pode ser necessário".