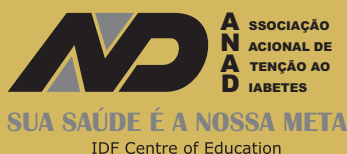




Diabetes Clínica News

Apoios:



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



REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO DIABETES E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

ÍNDICE

01 - CAGRILINTIDA COM SEMAGLUTIDA: UMA FORMA DE PREVENIR A DIABESIDADE? 02

02 - SOBRE A INFORMAÇÃO DA CLASSIFICAÇÃO DO ASPARTAME PELA IARC 04

03 - AGONISTA ORAL DIÁRIO DO RECEPTOR DE GLP-1 ORFORGLIPRON PARA ADULTOS COM OBESIDADE .. 06

04 - O EFICÁCIA E SEGURANÇA DE CAGRILINTIDA 2·4 MG COADMINISTRADA UMA VEZ POR SEMANA COM SEMAGLUTIDA 2·4 MG POR SEMANA NA DIABETES TIPO 2: UM ENSAIO MULTICÊNTRICO, RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO, ATIVO-CONTROLADO, DE FASE 2 07

05 - RETATRUTIDE AGONISTA DO RECEPTOR TRIPLO-HORMÔNIO-PARA OBESIDADE — UM ENSAIO DE FASE 2 08

06 - DESCONTINUAÇÃO DA METFORMINA E DESFECHOS CLÍNICOS EM PACIENTES COM DIABETES E DOENÇA RENAL CRÔNICA AVANÇADA — UM ESTUDO DE CORTE PROSPECTIVO 08

DE 21 À 25

**AGOSTO
2023**



01 - CAGRILINTIDA COM SEMAGLUTIDA: UMA FORMA DE PREVENIR A DIABESIDADE?

24 de junho de 2023



SAN DIEGO — A coadministração da cagrilintida análoga de amilina de longa ação mais o agonista semaglutida do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), apelidado de CagriSema, resultou em perda de peso significativamente maior, juntamente com medidas aprimoradas de controle de glicose, do que qualquer um dos agentes isoladamente, em um pequeno e curto ensaio de fase 2 de pacientes com Diabetes tipo 2.

Juan P. Frias, MD, apresentou os resultados aqui na 83ª Sessão Científica da Associação Americana de Diabetes (ADA), que foram publicados simultaneamente na revista The Lancet.

"No geral, neste ensaio de fase 2 em pessoas com Diabetes tipo 2, melhorias clinicamente relevantes no controle glicêmico - conforme avaliado por A1c, [tempo no intervalo] e outras medidas [monitoramento contínuo de glicose (CGM)] - foram observadas com CagriSema, bem como perda de peso de uma magnitude não relatada anteriormente com farmacoterapias nesta população. O CagriSema também tinha um perfil de segurança aceitável", resumem os pesquisadores.

"Esses dados apoiam uma investigação mais aprofundada do CagriSema em pessoas com Diabetes tipo 2 em estudos de fase 3 mais longos e maiores", disse Frias, da Velocity Clinical Research, Los Angeles, Califórnia.



Em resposta às perguntas do público, ele disse que ficou "agradavelmente surpreso" com os baixos eventos adversos gastrointestinais, que podem estar relacionados à titulação mais lenta das doses. Ele também observou que os pacientes do estudo não receberam aconselhamento dietético, ao contrário do estudo STEP-2, onde a perda de peso com semaglutida foi maior do que neste estudo.

O tempo na faixa normal de glicose no sangue no grupo CagriSema passou de 40% na linha de base para 89% na semana 32, Chantal Mathieu, MD, PhD, relatou durante uma apresentação de acompanhamento que se concentrou nos resul-

tados CGM do ensaio.

"Fiquei extremamente feliz por termos sido autorizados a incluir a medição CGM porque ela fornece mais informações, especialmente em um teste de curto prazo", disse Mathieu, da Katholieke Universiteit Leuven, na Bélgica. Os dados da CGM foram coletados nos 10 dias anteriores à linha de base e nas semanas 20 e 32, observou ela.

"Neste momento, é difícil fazer uma determinação final" sobre potenciais aplicações clínicas futuras, disse a presidente da sessão, Elisabetta Paterno, MD, DrPH, da Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, ao Medscape Medical News.



"Este foi um ensaio clínico randomizado controlado de fase 2, então mais pacientes são necessários", observou.

"É muito interessante o que foi encontrado com o uso do CGM, o que nos faz pensar se eles devem sempre fazer parte [dos ensaios] versus a avaliação A1c mais tradicional", acrescentou Toronto.

'Efeito sinérgico para controle glicêmico e perda de peso'

"O CagriSema é o próximo de uma série de análogos de hormônios intestinais com o potencial de anunciar uma nova era no tratamento da obesidade e na prevenção da diabetes", escrevem Caroline M. Apovian, MD, e Marie E. McDonnell, MD, ambas também da Harvard Medical School, em um editorial na revista The Lancet.

A cagrilintida mais a semaglutida "efetivamente retardam o esvaziamento gástrico, suprimem a liberação de glucagon e estão envolvidas na regulação do apetite e da saciedade no cérebro", observam.

Os resultados - uma diferença substancial no tamanho do efeito entre a droga combinada e cada componente sozinho - mostram que "há um efeito sinérgico tanto para o controle glicêmico quanto para a perda de peso".

"A perda de peso observada neste ensaio de fase 2 do CagriSema em 32 semanas pode prever um resultado de ensaio de fase 3 ao longo de 1 ano que pode superar o da semaglutida (14,9%) e da tirzepatida (20,9%) em uma população sem Diabetes tipo 2, e pode ser igual ao da cirurgia bariátrica (23,5%-30,4%)", especulam.

No entanto, ainda é cedo, alertam os editoria-

listas. As limitações do estudo incluem que foi um pequeno estudo e a duração média do Diabetes tipo 2 no início do estudo foi menor no grupo CagriSema (6,4 anos) do que nos grupos semaglutida ou cagrilintida isolada (9,2 anos e 10,7 anos, respectivamente).

A taxa de eventos adversos gastrointestinais também foi maior no grupo CagriSema (58%) do que nos outros dois grupos (cerca de 33%). No entanto, os eventos adversos "foram todos leves ou moderados e não graves o suficiente para levar à retirada dos participantes", observam. "Notavelmente, apenas um participante, do grupo semaglutida, retirou-se devido a eventos adversos durante o ensaio de 32 semanas em todos os grupos", acrescentam.

"Embora a cirurgia bariátrica continue sendo o tratamento mais eficaz para a obesidade grave, oferecendo a redução de peso mais robusta, remissão do Diabetes tipo 2 e redução da mortalidade cardiovascular", o estudo sugere que "a terapia hormonal metabólica combinada pode oferecer todos esses três resultados em um futuro próximo", escrevem Apovian e McDonnell. 92 pacientes randomizados para três tratamentos.

No estudo, os pesquisadores randomizaram 92 adultos com Diabetes tipo 2 e índice de massa corporal (IMC) ≥ 27 kg/m² tomando apenas metformina (73%) ou metformina mais um inibidor de SGLT2 (27%), em 17 locais nos Estados Unidos, entre agosto e outubro de 2021. A média de idade dos pacientes era de 58 anos e 64% eram homens. A A1c média foi de 8,4% e o peso corporal médio foi de 106 kg (234 lb).

Eles foram randomizados 1:1:1 para receber doses máximas de 2,4 mg de semaglutida e 2,4 mg de cagrilintida (CagriSema, administrados em duas canetas injetoras), 2,4 mg de semaglutida (mais placebo) ou 2,4 mg de cagrilintida (mais placebo).

Tanto a cagrilintida como a semaglutida são fabricadas pela empresa dinamarquesa Novo Nordisk. Semaglutide já é aprovado nos Estados Unidos para Diabetes tipo 2, como Ozempic, e como o medicamento para perda de peso Wegovy. A cagrilintida ainda não está aprovada.

As doses de tratamento foram aumentadas a cada 4 semanas de 0,25 a 0,5 a 1,0 a 1,7 mg para uma dose de manutenção de 2,4 mg em 16 semanas. Os pacientes entraram então em uma fase de manutenção de 16 semanas, seguida por

um período de acompanhamento de 5 semanas.

Algumas das principais descobertas foram: A redução na A1c em 32 semanas em comparação com o desfecho basal (desfecho primário) foi de -2,2% com CagriSema, -1,8% com semaglutida e -0,9% com cagrilintida, mas não foi significativamente maior com CagriSema vs semaglutida (-0,4%; P = ,07).

No entanto, em um desfecho secundário, houve uma diferença significativamente maior em A1c em 32 semanas com CagriSema versus cagrilintida (-1,3%; P < .0001).

Além disso, 89% dos pacientes do grupo CagriSema atingiram A1c < 7%.

Em outros desfechos secundários, houve uma redução significativamente maior no peso corporal em 32 semanas com CagriSema versus cagrilintida ou semaglutida, com 71% dos pacientes no grupo CagriSema alcançando > redução de 10% no peso corporal.

Os pacientes do grupo CagriSema também tiveram melhorias clinicamente relevantes na pressão arterial, lipídios e proteína C reativa de alta sensibilidade.

Os eventos adversos — notificados em 68% dos doentes com CagriSema versus 71% com semaglutida e 80% com cagrilintida — foram na sua maioria acontecimentos gastrointestinais ligeiros ou moderados, consistentes com os observados nestas duas classes de medicamentos.

Na semana 32, o tempo no intervalo foi de 89% com CagriSema versus 76% com semaglutida e 72% com cagrilintida.

"Nosso ensaio clínico de fase 2 é o primeiro estudo a relatar dados de eficácia e segurança para o tratamento com a combinação de um agonista de GLP-1 e um análogo de amilina em participantes com Diabetes tipo 2", resumem os pesquisadores. "Esses dados apoiam uma investigação mais aprofundada do CagriSema nessa população em estudos de fase 3 mais longos e maiores."

Este ensaio foi patrocinado pela Novo Nordisk. Frias, Mathieu, Apovian e McDonnell relataram relações financeiras com várias empresas.

Sessões Científicas ADA 2023. Apresentado em 23 de junho de 2023.

Lanceta. Publicado online em 23 de junho de 2023. Texto completo, Comente

Original

June 23, 2023 ■

02 - SOBRE A INFORMAÇÃO DA CLASSIFICAÇÃO DO ASPARTAME PELA IARC

Nut. Márcia Oliveira Terra Mayer Tibeau
4 de julho de 2023

Primeiro, é importante esclarecer que a avaliação da IARC deverá ser conhecida no dia 14 de julho. E antes de comentar o assunto, é necessário conhecer mais sobre a agência de classificação.

O que é a IARC?

Na sigla em inglês IARC significa INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. É uma agência intergovernamental que faz parte da Organização Mundial da Saúde das Nações Unidas. Seu papel é conduzir e coordenar pesquisas sobre as causas do câncer. Também coleta e publica dados de vigilância sobre a ocorrência de câncer em todo o mundo. Seu programa de monografias da IARC identifica perigos cancerígenos e avalia as causas ambientais do câncer em humanos.

Quais são as categorias de classificação?

O Grupo de Trabalho da IARC classifica um agente em uma das quatro categorias, que variam de carcinogênico para humanos (Grupo 1) a não classificável quanto à sua carcinogenicidade para humanos (Grupo 3). As categorias de classificação indicam a força da evidência quanto à capacidade de um agente causar câncer (tecnicamente chamado de "perigo"), mas não mede a probabilidade de ocorrência de câncer (tecnicamente chamado de "risco") em um determinado nível de exposição ao agente.

Grupo 1 – Considerados carcinogênicos para humanos.

Grupo 2A – Provavelmente cancerígeno para humanos.

Grupo 2B – Possivelmente cancerígeno para humanos

Grupo 3 – Não classificável quanto à sua carcinogenicidade para humanos.

Os termos provavelmente e possivelmente não têm significado quantitativo e são usados apenas para descrever níveis diferentes de evidência. Sendo que provavelmente significa um nível mais alto de evidência do que o termo possivelmente.

O que significa a classificação em termos de risco?

A classificação indica a força da evidência de que

uma substância ou agente pode causar câncer. O Programa de Monografias da IARC busca identificar os agentes que apresentam perigo de câncer, ou seja, que têm o potencial de causar câncer pela exposição. Entretanto, a classificação não indica o nível de risco associado a um determinado nível ou circunstância de exposição. O risco de câncer associado a substâncias ou agentes com a mesma classificação pode ser muito diferente, dependendo de fatores como o tipo e a extensão da exposição, e o grau do efeito do agente em um determinado nível de exposição. Duas substâncias ou agentes classificados no mesmo grupo não devem ser comparados. As comparações dentro de uma categoria podem ser enganosas. Por exemplo, o tabagismo ativo acarreta um risco muito maior de câncer de pulmão do que o fumo passivo ou a poluição do ar, embora todos os três sejam classificados no Grupo 1.

Qual é a diferença entre risco e perigo?

O Programa de Monografias da IARC identifica os perigos de câncer, mas não avalia os riscos associados a níveis específicos ou circunstâncias de exposição.

Porque saber a distinção entre perigo e risco é importante.

Um agente ou substância é considerado um perigo de câncer se for capaz de causar câncer em algumas circunstâncias. O risco mede a probabilidade de ocorrência de câncer, levando em conta o nível de exposição ao agente. O Programa de Monografias da IARC pode identificar perigos de câncer mesmo quando os riscos são muito baixos com padrões conhecidos de uso ou exposição. O reconhecimento de tais perigos carcinogênicos é importante porque novos usos ou exposições imprevistas podem levar a riscos muito maiores do que os observados atualmente.

Alguns exemplos de perigo e risco:

E possível um meteorito cair do céu e matar uma pessoa. Isso significa que o meteorito representa um perigo às pessoas. Mas a incidência de meteoritos acertarem uma pessoa ao cair na Terra é muito pequena, por isso, podemos dizer que o risco de isso acontecer é muito baixo. Outro exemplo, tubarões representam um perigo ao ser humano, mas se você não nadar em áreas onde eles não existem, o risco será baixíssimo.

O que significa a classificação no Grupo 2B?

O Grupo 2B significa que o agente é possível-

mente carcinogênico para os seres humanos. Os agentes ou substâncias podem ser classificados no Grupo 2B de várias maneiras diferentes. Normalmente, uma classificação do Grupo 2B significa que há evidências convincentes de que o agente causa câncer em animais experimentais, mas pouca ou nenhuma informação sobre se ele causa câncer em seres humanos. Essa categoria também pode ser usada quando há alguma evidência de que o agente pode causar câncer em seres humanos e em animais experimentais, mas nem a evidência em seres humanos nem a evidência em animais experimentais são convincentes o suficiente para permitir uma conclusão definitiva. Também pode haver evidências mecanicistas consistentes, mostrando que o agente exibe uma ou mais das características-chave reconhecidas dos carcinógenos humanos.

Exemplos de agentes ou substâncias classificados no Grupo 2B:

Legumes em conserva (tradicional comida asiática), samambaia, trabalhar com carpintaria e marcenaria, lavanderia de lavagem a seco, processos de impressão, indústria de transformação têxtil, cabelereiros, frequência extremamente baixa, campos eletromagnéticos de radiofrequência (ex.: uso de celulares), fibra de vidro, melamina, pó corporal a base de talco.

E o álcool da caipirinha, da cerveja, do gin tônica e do vinho nosso de cada dia, em que categoria está?

Desde 2012, o etanol presente nas bebidas alcoólicas faz parte do grupo 1 de agentes e substâncias classificados como carcinogênicos pela IARC (Agência Internacional de Pesquisa em Câncer) da OMS. Essa categoria abrange mais de 100 itens, sobre os quais há evidência científica suficiente de que são capazes de causar câncer em seres humanos. É a classificação mais severa que um agente pode receber. Na lista estão compostos químicos, misturas complexas, moléculas farmacêuticas, agentes físicos e biológicos. No grupo 1 ainda tem as carnes vermelhas em geral (boi, porco, carneiro e cabrito) e as carnes processadas.

Em resumo:

As classificações da IARC indicam que um composto tem potencial para causar câncer (perigo), mas não avaliam o risco na prática de desenvolver câncer em uma pessoa. Eles avaliam se um dia seria possível de apresentar

um risco, sob quaisquer circunstâncias, mesmos que estas sejam quase que improváveis de acontecer. A IARC aponta o perigo. Quem faz o trabalho de avaliação do risco real, ou seja, se é provável que algo cause câncer quando exposto a uma quantidade realista é o JECFA. O JECFA (The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) é o comitê científico internacional de especialistas administrado conjuntamente pela FAO/ONU e pela OMS. Entre outras funções, são eles os responsáveis pela avaliação de risco/avaliação de segurança dos aditivos alimentares.

Sobre a segurança do aspartame

O aspartame é um adoçante artificial com, praticamente, zero calorias, usado para substituir o açúcar em bebidas e alimentos. Consiste em dois aminoácidos unidos (fenilalanina – um aminoácido essencial e ácido aspártico). Durante a digestão, a fenilalanina e o ácido aspártico são separados e uma pequena quantidade de metanol é produzida. O metanol é potencialmente cancerígeno porque se converte em ácido fórmico via formaldeído, que pode danificar o DNA. No entanto, as quantidades de metanol liberadas após o consumo de bebidas contendo aspartame são extremamente baixas, cerca de 50 mg em um litro no máximo, o que é cerca de três vezes menor do que a quantidade de metanol em sucos de frutas, como suco de laranja. Para os amantes do vinho, os níveis de metanol no vinho podem chegar a 250 mg/litro.

A segurança do aspartame tem sido debatida há décadas. Foi estudado a fundo pela EFSA em 2013 que concluiu que o aspartame é seguro para os consumidores nos níveis usados nos produtos alimentícios (alimentos e bebidas). Este adoçante é, provavelmente, um dos aditivos alimentares mais pesquisados no mundo. O aspartame é considerado seguro e aprovado para consumo em todo o mundo, segundo as principais agências de Segurança de Alimentos: JECFA da OMS, FDA dos EUA, EFSA da Europa, Health Canada, FSANZ da Nova Zelândia e Austrália e a ANVISA no Brasil, entre vários outros. O JECFA, inclusive, também está reavaliando o aspartame e sua conclusão está para sair em breve.

A ciência é muito mais do que listas de produtos do bem e do mal.

Todos somos atraídos por caminhos curtos e



soluções simples. Para todo problema complexo existe sempre uma solução simples, elegante e completamente errada. As avaliações da IARC para alimentos e aditivo alimentares não consideram o contexto em que são consumidos, nem a frequência, nem a quantidade.

As principais agências acima citadas, constataram que o consumo de aspartame de até 40 mg/kg de peso corporal por dia (2,4 g/dia para um adulto de 70kg) não causa nenhum efeito adverso. Para ter um risco aumentado associado ao aspartame, um adulto teria que consumir de 12 a 36 latas de refrigerante diet por dia, durante toda a sua vida. Esse volume não é razoável para uma única pessoa. Portanto, esse alerta, será pouco útil.

Se a IARC classificar o aspartame como cancerígeno, vai significar que ele apresenta o mesmo perigo de usar telefones celulares. Isso significa que pode até haver alguma evidência fraca de que pode causar câncer em humanos, mas isto, está longe de ser uma verdade, ou um fato conclusivo. Outro ponto que temos de observar é que, só porque algo pode causar câncer, não significa que isso aconteça automaticamente se você for exposto a isso. Sabemos que o sol é cancerígeno, ou seja, que ele é um perigo, mas se usarmos protetor solar e moderarmos na exposição, os riscos serão bem menores e a probabilidade de ter câncer por causa do sol, será muito menor.

Infelizmente, a antecipação de uma informação sobre saúde, e a forma como a IARC comunica suas classificações mais atrapalham do que ajudam. Elas, no mínimo, causam pânico e desinformação na população em geral. A expressão “possivelmente cancerígeno” causa medo e receio nas pessoas. Palavras como “câncer”, “cancerígeno” chamam a atenção e deixam a ciência e tudo mais em segundo plano. A palavra câncer é muito poderosa. Todos nós conhecemos alguém que morreu dessa doença terrível. Como disse o Dr. Sylvain Charlebois, conhecido como The Food Professor no Canadá, “explorar uma doença para influenciar o comportamento e as escolhas alimentares das pessoas é deplorável. A IARC se transformou num circo científico. Devemos nos concentrar em decisões baseadas na ciência, em vez de alarmismo institucionalizado.”

Nut. Márcia Oliveira Terra Mayer Tibeau ■

03 - AGONISTA ORAL DIÁRIO DO RECEPTOR DE GLP-1 ORFORGLIPRON PARA ADULTOS COM OBESIDADE

Autores: Dr. Sean Wharton, Dr. Thomas Blevins, Dra. Lisa Connery, Dr. Julio Rosenstock, Dra. Sohini Raha, Rong Liu, Ph.D., Xiaosu Ma, Ph.D., Dr. Kieren J. Mather, Dr. Axel Haupt, Débora Robins, M.S., Dr. Edward Pratt, Dr. Christof Kazda

RESUMO: A obesidade é um importante fator de risco para muitas das principais causas de adoecimento e morte em todo o mundo. São necessários dados sobre a eficácia e segurança do agonista do receptor não peptídico semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) ou forglipton como terapia oral uma vez ao dia para redução de peso em adultos com obesidade.

MÉTODOS: Neste ensaio clínico randomizado, duplo-cego de fase 2, incluímos adultos com obesidade ou sobrepeso mais pelo menos uma condição coexistente relacionada ao peso e sem Diabetes. Os participantes foram aleatoriamente designados para receber orforglipton em uma das quatro doses (12, 24, 36 ou 45 mg) ou placebo uma vez ao dia por 36 semanas. A variação percentual do peso corporal em relação ao valor basal foi avaliada na semana 26 (desfecho primário) e na semana 36 (desfecho secundário).

RESULTADOS: Um total de 272 participantes foi submetido à randomização. No início do estudo, o peso corporal médio foi de 108,7 kg e o índice de massa corporal médio (o peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros) foi de 37,9. Na semana 26, a alteração média do peso corporal em relação ao valor basal variou de -8,6% a -12,6% em todas as coortes de dose de orforglipton e foi de -2,0% no grupo placebo. Na semana 36, a alteração média variou de -9,4% a -14,7% com orforglipton e foi de -2,3% com placebo. Ocorreu uma redução de peso de pelo menos 10% até à semana 36 em 46 a 75% dos participantes que receberam orforglipton, em comparação com 9% que receberam placebo. O uso de orforglipton levou à melhora em todas as medidas cardiometabólicas e relacionadas ao peso pré-especificadas. Os acontecimentos adversos mais frequentes notificados com orforglipton foram acontecimentos gastrointestinais, que foram ligeiros a moderados, ocorreram principalmente durante o aumento da dose e levaram à descontinuação do

orforglipton em 10 a 17% dos participantes em todas as coortes de doses. O perfil de segurança do orforglipton foi consistente com o da classe dos agonistas do receptor de GLP-1.

CONCLUSÕES: A orforglipton oral diária, um agonista do receptor não peptídico GLP-1, foi associada à redução de peso. Os eventos adversos relatados com orforglipton foram semelhantes àqueles com agonistas injetáveis do receptor de GLP-1. ■

04 - O EFICÁCIA E SEGURANÇA DE CAGRILINTIDA 2·4 MG COADMINISTRADA UMA VEZ POR SEMANA COM SEMAGLUTIDA 2·4 MG POR SEMANA NO DIABETES TIPO 2: UM ENSAIO MULTICÊNTRICO, RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO, ATIVO-CONTROLADO, DE FASE 2

Autores: Dr. Juan P Frias, Dr. Srikanth Deenadayalan, Lars Erichsen, PhD, Prof. Dr. Filip K Knop, Prof. Dr. Ildiko Lingvay, Dr. Stanislava Macura

RESUMO: A combinação do agonista do receptor de GLP-1 semaglutida com o análogo de amilina de longa ação cagrilintida tem benefícios de perda de peso; o impacto na hemoglobina glicada (HbA1c) é desconhecido. Este ensaio avaliou a eficácia e a segurança da semaglutida coadministrada com cagrilintida (CagriSema) em participantes com Diabetes tipo 2.

MÉTODOS: Este estudo multicêntrico, duplo-cego de fase 2 de 32 semanas foi conduzido em 17 locais nos EUA. Adultos com Diabetes tipo 2 e IMC igual ou superior a 27 kg/m² em uso de metformina com ou sem inibidor de SGLT2 foram aleatoriamente designados (1:1:1) para CagriSema, semaglutida ou cagrilintida subcutânea uma vez por semana (todos escalados para 2·4 mg). A randomização foi feita centralmente usando um sistema interativo de resposta web e foi estratificada de acordo com o uso do tratamento com inibidores de SGLT2 (sim versus não). Os participantes do ensaio, os investigadores e a equipe do patrocinador do ensaio foram mascarados para a atribuição do tratamento durante todo o ensaio. O desfecho primário foi a mudança em relação à linha de base na HbA1c; os desfechos secundários foram peso corporal, glicemia de jejum, parâmetros de monitorização contínua da glicemia (CGM) e

segurança. Foram realizadas análises de eficácia em todos os participantes que tinham sido submetidos à aleatorização, e análises de segurança em todos os participantes que tinham sido submetidos à aleatorização e receberam pelo menos uma dose da medicação do ensaio. Este teste está registrado no ClinicalTrials.gov (NCT04982575) e está completo.

RESULTADOS: Entre 2 de agosto e 18 de outubro de 2021, 92 participantes foram aleatoriamente designados para CagriSema (n=31), semaglutida (n=31) ou cagrilintida (n=30). 59 (64%) participantes eram do sexo masculino; a média de idade dos participantes foi de 58 anos (DP 9). A variação média da HbA1c da linha de base até a semana 32 (CagriSema: -2·2 pontos percentuais [SE 0·15]; semaglutida: -1·8 pontos percentuais [0·16]; cagrilintida: -0·9 pontos percentuais [0·15]) foi maior com CagriSema versus cagrilintida (diferença de tratamento estimada -1·3 pontos percentuais [IC 95% -1·7 a -0·8]; p<0·0001), mas não versus semaglutida (-0·4 pontos percentuais [-0·8 a 0·0]; p=0·075). A variação média do peso corporal desde o início até a semana 32 (CagriSema: -15·6% [SE 1·26]; semaglutida: -5·1% [1·26]; cagrilintida: -8·1% [1·23]) foi maior com CagriSema versus semaglutida (p<0·0001) e cagrilintida (p<0·0001). A mudança média na glicemia de jejum desde o início até a semana 32 (CagriSema: -3·3 mmol/L [SE 0·3]; semaglutida: -2·5 mmol/L [0·4]; cagrilintida: -1·7 mmol/L [0·3]) foi maior com CagriSema versus cagrilintida (p=0·0010), mas não versus semaglutida (p=0·10).

O tempo no intervalo (3·9–10·0 mmol/L) foi de 45·9%, 32·6% e 56·9% no início do estudo e 88·9%, 76·2% e 71·7% na semana 32 com CagriSema, semaglutida e cagrilintida, respectivamente. Eventos adversos foram relatados por 21 (68%) participantes no grupo CagriSema, 22 (71%) no grupo semaglutida e 24 (80%) no grupo cagrilintida. Eventos adversos gastrointestinais leves ou moderados foram os mais comuns; Não foi notificada hipoglicemia de nível 2 ou 3. Nenhum evento adverso fatal foi relatado.

INTERPRETAÇÃO: Em pessoas com Diabetes tipo 2, o tratamento com CagriSema resultou em melhorias clinicamente relevantes no controle glicêmico (incluindo parâmetros CGM). A varia-

ção média da HbA1c com CagriSema foi maior em relação à cagrilintida, mas não em relação à semaglutida. O tratamento com CagriSema resultou em perda de peso significativamente maior em relação à semaglutida e cagrilintida e foi bem tolerado. Estes dados suportam uma investigação mais aprofundada de CagriSema nesta população em estudos de fase 3 mais longos e maiores. ■

05 - RETATRUTIDE AGONISTA DO RECEPTOR TRIPLO-HORMÔNIO-PARA OBESIDADE — UM ENSAIO DE FASE 2

Autores: Ania M. Jastreboff, M.D., Ph.D., Lee M. Kaplan, M.D., Ph.D., Dr. Juan P. Frías, Qiwei Wu, Ph.D., Yu Du, Ph.D., Dr. Sirel Gurbuz, Tamer Coskun, M.D., Ph.D., Axel Haupt, M.D., Ph.D., Zvonko Milicevic, M.D. e Mark L. Hartman, M.D.
26 de junho de 2023

FUNDO: A retatrutida (LY3437943) é um agonista do polipeptídeo insulínico dependente de glicose, do peptídeo semelhante ao glucagon 1 e dos receptores de glucagon. Suas relações dose-resposta com relação a efeitos colaterais, segurança e eficácia para o tratamento da obesidade não são conhecidas.

MÉTODOS: Conduzimos um ensaio clínico de fase 2, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo envolvendo adultos que tinham um índice de massa corporal (IMC, o peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros) de 30 ou mais ou que tinham um IMC de 27 a menos de 30 mais pelo menos uma condição relacionada ao peso. Os participantes foram aleatoriamente designados em uma proporção de 2:1:1:1:1:2:2 para receber retatrutida subcutânea (1 mg, 4 mg [dose inicial, 2 mg], 4 mg [dose inicial, 4 mg], 8 mg [dose inicial, 2 mg], 8 mg [dose inicial, 4 mg] ou 12 mg [dose inicial, 2 mg]) ou placebo uma vez por semana durante 48 semanas. O desfecho primário foi a mudança percentual do peso corporal do valor basal para 24 semanas. Os desfechos secundários incluíram a mudança percentual no peso corporal da linha de base para 48 semanas e uma redução de peso de 5% ou mais, 10% ou mais, ou 15% ou mais. A segurança também foi avaliada.

RESULTADOS: Foram recrutados 338 adultos, sendo 51,8% homens. A variação percentual média dos mínimos quadrados no peso corporal

em 24 semanas nos grupos de retatrutide foi de -7,2% no grupo de 1 mg, -12,9% no grupo combinado de 4 mg, -17,3% no grupo combinado de 8 mg e -17,5% no grupo de 12 mg, em comparação com -1,6% no grupo placebo. Em 48 semanas, a variação percentual média dos mínimos quadrados nos grupos de retatrutida foi de -8,7% no grupo de 1 mg, -17,1% no grupo combinado de 4 mg, -22,8% no grupo combinado de 8 mg e -24,2% no grupo de 12 mg, em comparação com -2,1% no grupo placebo. Às 48 semanas, uma redução de peso de 5% ou mais, 10% ou mais e 15% ou mais ocorreu em 92%, 75% e 60%, respectivamente, dos participantes que receberam 4 mg de retatrutide; 100%, 91% e 75% dos que receberam 8 mg; 100%, 93% e 83% dos que receberam 12 mg; e 27%, 9% e 2% dos que receberam placebo. Os eventos adversos mais comuns nos grupos de retatrutida foram gastrointestinais; Esses eventos foram relacionados à dose, foram em sua maioria de gravidade leve a moderada e foram parcialmente atenuados com uma dose inicial mais baixa (2 mg vs. 4 mg). Os aumentos dose-dependentes na frequência cardíaca atingiram o pico em 24 semanas e diminuíram depois disso.

CONCLUSÕES: Em adultos com obesidade, o tratamento com retatrutida durante 48 semanas resultou em reduções substanciais do peso corporal. ■

06 - DESCONTINUAÇÃO DA METFORMINA E DESFECHOS CLÍNICOS EM PACIENTES COM DIABETES E DOENÇA RENAL CRÔNICA AVANÇADA — UM ESTUDO DE COORTE PROSPECTIVO

Aimin Yang; Mai Shi; Hongjiang Wu; Eric S.h. Lau; Johnny T.k. Cheung; Xinge Zhang; Baoqi Fan; Alice P. Kong; Andrea Luk; Ronald C. Ma; Juliana C. Chan; Elaine Chow

INTRODUÇÃO: A metformina pode agora ser usada em pacientes com doença renal crônica (DRC) até a taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] ≥ 30 ml/min/1,73m². No entanto, pesquisas sugeriram seu uso contínuo em alguns pacientes com TFGe < 30 ml/min/1,73m² na prática do mundo real, embora as relações risco-benefício permaneçam incertas.

MÉTODOS: Esta foi uma coorte prospectiva de base populacional de 36.940 pacientes com Diabetes em Hong Kong estratificada pela continuação da metformina dentro de 6 meses após atingir a $\text{TFGe} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ em 2002-2018, acompanhados até 2019. Usamos o modelo de Cox com exposição tempo dependente e covariáveis para estimar a razão de risco (HR) de morte, eventos cardio-vasculares adversos maiores (ECAM) e doença renal terminal (DRCT) em uma coorte ponderada por sobreposição de escore de propensão de usuários continuados versus descontinuados de metformina.

RESULTADOS: De 36.940 usuários de metformina com $\text{TFGe} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ de início recente, 8400 (22,7%) descontinuaram a metformina em 6 meses, enquanto 28.540 (77,3%) continuaram com metformina. A dose diária mediana de metformina foi de 1000 [intervalo interquartil, II: 1000, 1000] mg em utilizadores de metformina contínua. Durante um seguimento mediano de 3,5 (II: 1,8-5,8) anos, 15,3%, 16,6% e 28,1% tiveram ECAM incidente, insuficiência cardíaca e DRCT, respectivamente, e 41,5% morreram. Em comparação com o uso contínuo de metformina, a descontinuação foi associada a maior risco de ECAM (HR ponderada e ajustada=1,42, IC 95%: 1,31-1,54), insuficiência cardíaca (HR=1,70, 1,58-1,83), DRCT (HR=1,73, 1,63-1,83) e morte (HR=1,24, 1,19-1,29). Os resultados foram consistentes em pacientes com e sem doenças cardiovasculares (DCV) estabelecidas.

CONCLUSÕES: A suspensão da metformina foi associada a aumento do risco de eventos cardiovasculares-renais, independentemente do status de DCV. A continuação da metformina abaixo da $\text{TFGe} 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ pode estar associada a benefícios cardiorrenais e de mortalidade que precisam ser ponderados contra os riscos de acidose láctica. ■