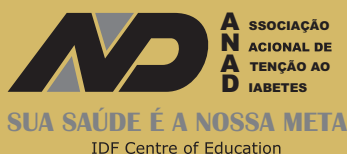


Diabetes Clínica News

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

DE 16 À 20

ÍNDICE

**OUTUBRO
2023**

01 - FDA ACRESCENTA INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA À BULA DO OZEMPIC 02

2 - ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO E PREVENÇÃO DA DOENÇA ATEROSCLERÓTICA: NOVIDADES E PERSPECTIVAS 02

03 - A ADIÇÃO DE TIRZEPATIDA À INSULINA BASAL REDUZ A HBA1C NO DM2 MAL CONTROLADO OS RESULTADOS COM O AGONISTA DO RECEPTOR GIP/GLP-1 FORAM ESTATISTICAMENTE SUPERIORES AOS DA INSULINA LISPRO ADICIONADA . 05

04 - SACO MISTO PARA METFORMINA PRECOCE NO DIABETES GESTACIONAL O ESTUDO EMERGE FALHA NO DESFECHO PRIMÁRIO, MAS OS RESULTADOS SECUNDÁRIOS SUGEREM BENEFÍCIO POTENCIAL .. 07

01 - FDA ACRESCENTA INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA À BULA DO OZEMPIC

Dr. Mitchel L. Zoler, Ph.D.

4 de outubro de 2023

Medscape

No final de setembro, a bula do Ozempic — famoso medicamento aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento do Diabetes tipo 2 — recebeu do órgão regulador dois acréscimos sobre questões de segurança.



A FDA adicionou um aviso à seção de interações medicamentosas da bula do Ozempic, reiterando um aviso que já está em vigor em outras seções. A ideia é reforçar a mensagem de que o agonista do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) pode interagir com alguns outros fármacos, aumentando o risco de hipoglicemia.

O texto adicionado à bula diz: “O Ozempic estimula a liberação de insulina quando a glicemia está elevada. Pacientes que fazem uso de Ozempic associado a um secretagogo de insulina (por exemplo, sulfonilureia) ou a insulina podem ter risco mais elevado de hipoglicemia, inclusive de hipoglicemia grave.”

O comunicado já constava nas seções “Advertências e Precauções” e “Reações Adversas” da bula. O aviso também informa: “O risco de hipoglicemia pode ser mitigado por meio da redução na dose de

sulfonilureia (ou de outro secretagogo de insulina administrado concomitantemente) ou de insulina.

Informe os pacientes que fazem uso desses medicamentos concomitantemente [com o Ozempic] sobre o risco de hipoglicemia e esclareça os sinais e sintomas de hipoglicemia.”

O segundo acréscimo à bula alerta sobre o risco de íleo adinâmico gastrointestinal, uma reação adversa que foi identificada durante as análises pós-comercialização do medicamento. No texto, observa-se que essas reações foram “notificadas após a aprovação da semaglutida, princípio ativo do Ozempic. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar a frequência com segurança ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento”. ■

02 - ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO E PREVENÇÃO DA DOENÇA ATEROSCLERÓTICA: NOVIDADES E PERSPECTIVAS

Vivian Eichler

3 de outubro de 2023

the heart.org Medscape

O avanço da genética na medicina cardiovascular e o detalhamento do perfil lipídico individualizado ampliam, de forma cada vez mais precisa, as possibilidades de prevenção dos

riscos de doença cardiovascular aterosclerótica, bem como de intervenção precoce. Esse tema permeou a discussão que abriu, na última quinta-feira, as sessões conjuntas entre o Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e a European Atherosclerosis Society (EAS) no 78º Congresso Brasileiro de Cardiologia (CBC 2023), que foi realizado em Porto Alegre. O evento, um dos maiores da América Latina, concentrou, de 28 a 30 de setembro, 500 palestrantes em um universo de 7 mil congressistas.

A sessão que abordou as novidades na estratificação do risco aterosclerótico e na prevenção da doença reuniu os palestrantes convidados: Dr.

Alberto Zambon, professor na Universidade de Pádua; Dr. Kausik Kay, professor no Imperial College London e

presidente da EAS; e Dra. Viviane Zorzanelli Rocha Giraldez, afiliada ao Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e diretora científica do Departamento de Aterosclerose da SBC. A sessão foi coordenada pelo Dr. Marcelo Heitor Vieira Assad,

coordenador do Serviço de Lipídeos e Diabetes do Instituto Nacional de Cardiologia; e pelo Dr. Sergio Emanuel Kaiser, professor associado de medicina interna na Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ).



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

**Imperial College
London**



Apesar de os fatores de risco modificáveis serem conhecidos e envolverem a adoção de hábitos saudáveis, a doença cardiovascular aterosclerótica ainda é a principal causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo. A doença acomete mais de 500 milhões de indivíduos globalmente e responde por 19 milhões de mortes anualmente, segundo os dados apresentados pelo Dr. Kausik. Cardiologista focado em prevenção, o Dr. Kay ministrou uma palestra sobre carga global atual da doença aterosclerótica e fatores de risco cardiovascular, na qual enfatizou a importância de a aterosclerose ser compreendida como uma doença silenciosa, com determinantes genéticos e ambientais presentes já na infância.

“O tempo importa. Futuras trajetórias de risco e os benefícios da redução de lipídios melhoram se você iniciar [a prevenção desde] cedo”, ressaltou o médico. Assim, a abordagem dos riscos será distinta se for iniciada aos 30 anos de idade e se a intervenção for iniciada apenas quando o indivíduo completar 60 anos e tiver maior de acúmulo de gordura nas

paredes dos vasos.

Antecipar-se à manifestação do problema contempla desde a adoção de medidas de prevenção primárias, como educação escolar para uma vida mais saudável e políticas públicas para inibir o consumo de sal, açúcar e cigarro, até o desenvolvimento de estratégias de intervenção com base no mapeamento de doenças lipídicas genéticas, disse o Dr. Kay. Para as pessoas com estágios mais avançados da doença, ele defende a combinação de estratégias mais agressivas, com identificação e tratamento de pacientes geneticamente mais vulneráveis. Dr. Kay defendeu a triagem global do risco ao longo da vida dos indivíduos, em vez de esperar a manifestação dos primeiros sinais clínicos.

Testes para Detectar Múltiplas Alterações Genéticas

Debruçar-se sobre as pequenas variantes genéticas que incidem sobre os riscos de doença cardiovascular pode auxiliar no manejo da doença. A Dra. Viviane Zorzanelli Rocha Giraldez, que ministrou uma palestra sobre o uso de testes genéticos para prevenir a doença cardiovascular precoce, apresentou uma revisão de estudos que evidenciam a potencialização dos riscos pela associação de alterações poligênicas ou não mendelianas.

A partir do início dos anos 1970 e, especialmente a partir de 2001, com a divulgação do sequenciamento do genoma humano, gerou-se um grande conhecimento sobre a genética da doença arterial coronariana. Desde então, a importância dos testes genéticos para identificar as doenças mendelianas ou monogênicas (cuja causa primária pode ser atribuída a uma variante genética definida) passou a ser reconhecida. O mesmo não ocorre com as variantes mais comuns, poligênicas. “Podemos ter pequenas mudanças no nossos lipídios, mas as pessoas não as reconhecem como importantes. Algumas pessoas têm vários polimorfismos. Isolados, são fracos, mas, quando associados, podem exercer um papel tão importante quanto uma doença mendeliana”, afirmou a cardiologista.

Estudos prévios mostram a associação dessas variantes a eventos coronarianos. Segundo a Dra. Viviane, os indivíduos com maiores indicadores de risco também têm os escores de risco poligênico mais altos e maior incidência de doença arterial coronariana do que a população geral. Mesmo indivíduos que já têm uma doença monogênica, como a hipercolesterolemia familiar, podem ser estratificados de acordo com seu percentil poligênico e esses apresentam maior risco. “O risco poligênico permite estratificar ainda melhor os indivíduos em relação ao risco”, acrescentou a Dra. Viviane.

Ainda é prematuro afirmar qual será o papel da identificação dessas variantes poligênicas, alertou a cardiologista. Uma das possibilidades é de que a testagem será útil para a estratificação e o prognóstico de populações mais jovens antes da manifestação dos sintomas. No futuro, a Dra. Viviane acredita que será viável saber se o risco poligênico é alto muito antes de o paciente apresentar hipertensão ou qualquer outro marcador de risco tradicional.

A implicação desse conhecimento antecipado permitiria, assim, a modulação do risco genético com um bom estilo de vida. “Escore genético não significa determinismo. Indivíduos com escore genético elevado, mas estilo de vida favorável, conseguem ter um risco menor do que aqueles com escore genético alto e estilo de vida desfavorável”, acrescentou a pesquisadora.

Pesquisador Italiano Defende Simplificação de Marcadores

Seguindo a linha para tornar mais eficiente o conhecimento e o controle da doença, na palestra Metas lipídicas na prevenção secundária: o papel do não HDL-C e da apolipoproteína B, o pesquisador italiano Dr. Alberto Zambon discutiu os benefícios do detalhamento do perfil lipídico para além das metas de LDL, enfatizando o papel do não HDL-C e da apolipoproteína B para a prevenção secundária. Segundo o pesquisador, é importante

personalizar a terapia hipolipemiante e obter mais possibilidades de sucesso na redução do risco residual de eventos cardiovasculares, mesmo com níveis muito baixos de LCL-C.

A verificação da apolipoproteína B ainda não é adotada como prática comum nos consultórios — italianos ou brasileiros, observou o Dr. Alberto, mas vem sendo considerada a mais adequada para estimar o número real de partículas aterogênicas em circulação nos pacientes. Uma forma de substituir a apolipoproteína B é verificar o não HDL-C, que fornece uma estimativa de todas as lipoproteínas aterogênicas e está amplamente disponível. “A chave é simplificar. Em termos de lipídeos, simplificar significa olhar, neste momento, para o colesterol não HDL, que é custo zero, e, no futuro, para apolipoproteína B”, sintetizou. ■

03 - A ADIÇÃO DE TIRZEPATIDA À INSULINA BASAL REDUZ A HBA1C NO DM2 MAL CONTROLADO OS RESULTADOS COM O AGONISTA DO RECEPTOR GIP/GLP-1 FORAM ESTATISTICAMENTE SUPERIORES AOS DA INSULINA LISPRO ADICIONADA

[Kristen Monaco](#), Senior Staff Writer, MedPage Today 3 de outubro, 2023
Easd Metting Coverage

MEDPAGETODAY®

A adição semanal de tirzepatida (Mounjaro) à insulina basal reduziu a HbA1c em pacientes com Diabetes tipo 2 mal controlada, em

comparação com a adição de insulina lispro três vezes ao dia, mostrou o ensaio de fase IIIb SURPASS-6.

Esses resultados atenderam aos critérios de não inferioridade e a superioridade estatística foi alcançada, escreveram os autores no JAMAopens in a new tab or window, onde os resultados também foram publicados.

Aqueles que adicionaram tirzepatida tiveram uma chance mais de quatro vezes maior de atingir uma HbA1c inferior a 7% (68% vs 36% no grupo da insulina lispro; OR 4,2, IC 95% 3,2-5,5) – atingindo um desfecho secundário importante.

Além disso, os pacientes que tomaram tirzepatida tiveram uma perda média de peso de 9 kg (19,9 lb) ao longo de 52 semanas, enquanto aqueles que adicionaram insulina lispro ganharam 3,2 kg (7,1 lb).

"A tirzepatida demonstrou controle glicêmico e de peso corporal clinicamente significativo e superior em comparação à insulina lispro e foi associada a hipoglicemia clinicamente significativa e menos uso de insulina", disse Frías durante sua apresentação.

O FDA aprovou a tirzepatida em maio de 2022 como o primeiro tratamento de classe para Diabetes tipo 2. Desde então, ele ganhou



popularidade por suas capacidades de perda de peso off-label, demonstrando uma perda de peso corporal de até 15,7% (34,4 lb) em um estudo com pacientes com obesidade ou excesso de peso e Diabetes tipo 2.

Este ensaio marca a sexta edição do programa clínico SURPASS.

Anteriormente, o ensaio SURPASS-5 abre em uma nova guia ou janela comparou tirzepatida ou placebo mais insulina glargina. Da mesma forma, todas as três doses de tirzepatida – 5, 10 ou 15 mg – produziram reduções significativamente maiores de HbA1c na semana 40 em comparação ao grupo placebo.

No SURPASS-6, 1.428 participantes foram inscritos de 135 locais em 15 países de 2020 a 2022. A idade média foi de 58,8, 57,7% eram mulheres e a HbA1c média foi de 8,8%.

Para serem incluídos todos os participantes tinham que ter seu Diabetes tipo 2 inadequadamente controlado com insulina basal uma ou duas vezes ao dia incluindo insulina NPH insulina glargina insulina detemir ou insulina degludec com uma combinação máxima de dois antidiabéticos orais incluindo metformina sulfonilureia ou um inibidor de DPP-4. Os agentes orais, exceto a metformina, foram descontinuados no início do estudo.

Foram excluídos pacientes com Diabetes tipo 1, TFG_e inferior a 30 mL/min/1,73 m² ou inferior a 45 mL/min/1,73 m² para aqueles que tomavam metformina e retinopatia diabética proliferativa, edema macular diabético ou retinopatia diabética não proliferativa que necessitavam de tratamento imediato.

"Clinicamente, naqueles pacientes que têm retinopatia ativa ou maculopatia, eu teria muito cuidado ao diminuir a A1c... Dito isto, neste estudo, houve realmente muito poucos pacientes que tiveram qualquer piora da retinopatia e foi igual entre os dois braços e foi mínimo", disse Frías em resposta a uma pergunta sobre o risco de retinopatia com HbA1c rapidamente reduzida.

Após a randomização, 708 pacientes receberam insulina lispro prandial três vezes ao dia e 243, 238 e 236 pacientes receberam injeção de tirzepatida 5, 10 e 15 mg uma vez por semana, respectivamente. Houve uma meta de glicemia de jejum de 100-125 mg/dL durante o estudo.

Depois de começar com uma média de 46 UI/dia de insulina glargina de base no início do estudo, os pacientes randomizados para adição de insulina lispro terminaram com uma média diária de 62 UI/dia de lispro e 42 UI/dia de glargina na semana 52. "Então, estes os pacientes tomavam mais de 100 unidades de insulina por dia",

observou Frías. Os pacientes que também tomaram tirzepatida terminaram o ensaio com uma média diária de 13 UI/dia. "Embora este não fosse um dos objetivos do estudo, até 20% dos pacientes [que tomaram tirzepatida] conseguiram realmente abandonar completamente a insulina basal", acrescentou.

Como esperado com um agonista do receptor GLP-1, os eventos adversos mais comuns foram sintomas gastrointestinais leves a moderados, incluindo náuseas, diarreia e vômitos.

Em contraste, apenas 1,1% dos pacientes com insulina lispro sentiram náuseas. No entanto, a hipoglicemia/hipoglicemia grave foi mais comum no grupo da insulina lispro, ocorrendo a uma taxa de 4,4 eventos por paciente-ano. Em todas as doses de tirzepatida, houve uma taxa de eventos de 0,4 eventos por paciente-ano. ■

04 - SACO MISTO PARA METFORMINA PRECOCE NO DIABETES GESTACIONAL O ESTUDO EMERGE FALHA NO DESFECHO PRIMÁRIO, MAS OS RESULTADOS SECUNDÁRIOS SUGEREM BENEFÍCIO POTENCIAL

[Kristen Monaco](#), Senior Staff Writer, MedPage Today 3 de outubro, 2023
Easd Meeting Coverage

MEDPAGETODAY[®]

A administração precoce de metformina a mulheres com Diabetes gestacional não conseguiu

demonstrar um benefício estatisticamente significativo para o objetivo primário do ensaio EMERGE de fase III, mas os resultados secundários pareceram favorecer a intervenção.

Para o resultado composto primário do estudo – início da insulina ou nível de glicemia de jejum $\geq 5,1$ mmol/L (91,9 mg/dL) nas semanas 32 ou 38 de gestação – nenhuma diferença significativa foi observada entre as mulheres que receberam metformina ou placebo em adição de cuidados habituais (56,8% vs 63,7%; $P = 0,13$), Fidelma Dunne, PhD, da Universidade de Galway, na Irlanda, relatou aqui.



OLLSCOIL NA
GAILLIMHE
UNIVERSITY
OF GALWAY

Mas "a metformina teve um impacto positivo em importantes resultados metabólicos maternos e neonatais pré-especificados", disse ela ao apresentar as descobertas na reunião anual da Associação Europeia para o Estudo da Diabetes (EASD). O estudo foi publicado simultaneamente no JAMA abre em uma nova aba ou janela também.



Além disso, Dunne explicou que quando o desfecho composto primário foi isolado até a semana 38, houve um risco menor no braço da metformina (41,8% vs 53,3%; $P < 0,001$). E observar apenas o início da insulina também favoreceu a intervenção, com 38,4% das

mulheres que tomaram metformina iniciando a insulina durante o estudo versus 51,1% daquelas designadas para placebo (RR 0,75, IC 95% 0,62-0,91, $P = 0,004$).

Embora seja uma diferença modesta, a glicemia média em jejum foi menor para o grupo da metformina em ambos os momentos:

Semana 32: 4,9 vs 5,0 mmol/L (88,2 vs 90,0 mg/dL, $P = 0,03$)

Semana 38: 4,5 vs 4,7 mmol/L (81,0 vs 84,6 mg/dL, $P < 0,001$)

Cerca de um quarto das mulheres tratadas com metformina sofreram efeitos secundários gastrointestinais, enquanto apenas 4,1% do grupo placebo os sentiu. Antes do parto, o grupo tratado com metformina consumia em média 20,4 UI de insulina versus 24,2 UI do grupo placebo.

Os resultados maternos secundários que favoreceram o braço da metformina incluíram um tempo mais curto para o início da insulina, menor controle glicêmico capilar autorreferido e menor ganho de peso gestacional, enquanto não foram observadas diferenças para morbidade materna, parto prematuro ou tipo de parto.

“As descobertas deste estudo apoiam os benefícios da metformina no ganho de peso materno, o que foi relatado em ensaios clínicos anteriores”, escreveram os pesquisadores. “O menor ganho de

peso no grupo da metformina provavelmente se deve ao menor uso de insulina e a um efeito direto da metformina na ingestão de alimentos”.

Os resultados neonatais secundários revelaram neonatos menores nascidos de mulheres no grupo da metformina, sem diferenças entre os grupos no que diz respeito à necessidade de cuidados intensivos neonatais, suporte respiratório para desconforto respiratório, fototerapia para icterícia ou resultados como anomalias congênitas importantes, hipoglicemia, ou a proporção com índices de Apgar de 5 minutos menores que 7.

“A metformina não foi associada a nenhum aumento nas morbidades maternas ou neonatais”, acrescentou Dunne. “Eu sinto que os benefícios da metformina na gravidez a curto prazo são consistentes e convincentes em termos de ganho de peso materno, controle glicêmico, peso ao nascer, hipoglicemia neonatal e grande para a idade gestacional”.

Dunne fez referência a um estudo de 2008 publicado no *New England Journal of Medicine* que descobriu que a metformina produziu resultados neonatais e maternos semelhantes aos da insulina quando administrada no Diabetes gestacional (semanas 20 a 33), além de a metformina estar associada a menos hipoglicemia. Ela acrescentou que se seguiram uma série de estudos abertos que

analisaram o efeito da metformina no Diabetes gestacional, mas nenhum incluiu um ensaio randomizado contra placebo, o que nos leva ao ensaio atual.

Este estudo em dois centros inscreveu participantes de um hospital terciário e de um hospital regional menor na Irlanda. Isso incluiu 510 indivíduos representando 535 gestações que foram diagnosticadas com Diabetes gestacional de acordo com os critérios da Organização Mundial

da Saúde de 2013. Os



Organização Mundial da Saúde

participantes foram acompanhados durante 12 semanas após o parto.

A idade média era de 34 anos, cerca de 80% eram brancos e a mediana do IMC no início do estudo era de 30. A mediana da gestação na randomização foi na semana 27.

“EMERGE confirma que a metformina é uma opção de tratamento alternativa e segura, sem aumento de nascimentos prematuros ou resultados perinatais adversos. O cuidado, no entanto, deve continuar com a metformina”, acrescentou Dunne em relação a bebês pequenos para a idade gestacional, especialmente para mulheres com nefropatia e hipertensão. ■