ISSN 1517-6428

Impresso Especial
9912298509 DR/SPM
ANAD
CORREIOS

Diabetes Clínica News

REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO DIABETES E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

DE 18 À 22
AGOSTO
2025

ÍNDICE

01 – EFEITOS DO RETATRUTIDA NA COMPOSIÇÃO CORPORAL DE PESSOAS COM DIABETES TIPO 2: UM SUBESTUDO DE UM ENSAIO CLÍNICO DE FASE 2, DUPLO-CEGO, DE GRUPOS PARALELOS, CONTROLADO POR PLACEBO E RANDOMIZADO 02 02

02 - NOVAS DIRETRIZES SOBRE DIABETES PREEXISTENTE E GESTAÇÃO 03

03 - SEMAGLUTIDA ORAL PARA PERDA DE PESO PODE CHEGAR ATÉ O FIM DO ANO 06

04 - FINERENONA COM EMPAGLIFLOZINA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA E DIABETES TIPO 2 08

05 - INSULINA EFSITORA EM DOSE FIXA SEMANAL EM DIABETES TIPO 2 SEM TERAPIA PRÉVIA COM INSULINA 09

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 – EFEITOS DO RETATRUTIDA NA COMPOSIÇÃO CORPORAL DE PESSOAS COM DIABETES TIPO 2: UM SUBESTUDO DE UM ENSAIO CLÍNICO DE FASE 2, DUPLO-CEGO, DE GRUPOS PARALELOS, CONTROLADO POR PLACEBO E RANDOMIZADO

Resumo

Fundo

Retatrutida, um polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose, peptídeo semelhante ao glucagon-1 e agonista do receptor de glucagon, demonstrou reduções significativas na glicose e no peso corporal em participantes com Diabetes tipo 2. Este subestudo avaliou a variação percentual da massa de gordura corporal total, desde o início até a semana 36, em comparação com placebo e dulaglutida.

Métodos

Este ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, de grupos paralelos, de fase 2 foi realizado em 42 centros médicos nos EUA. Os participantes elegíveis eram adultos com idade entre 18 e 75 anos com Diabetes tipo 2, HbA1c a 10,5%, peso corporal estável e IMC de 25 a 50 kg/m2 . Os participantes elegíveis foram aleatoriamente designados em uma proporção de 2:2:2:1:1:1:1:2 para placebo subcutâneo uma vez por semana, dulaglutida 1,5 mg ou retatrutida 0,5 mg, 4 mg (dose inicial de 2 mg), 4 mg (dose inicial de 4 mg), 8 mg (dose inicial de 2 mg), 8 mg (dose inicial de 4 mg) ou 12 mg. O desfecho primário pré-especificado do subestudo foi a variação percentual da linha de base até a semana 36 na massa gorda total, medida por absorciometria de raios X de dupla energia (DXA). Métodos de regressão com dados de tratamento antes da descontinuação do medicamento em estudo de todos os participantes aleatoriamente designados com exames de DXA não ausentes foram incluídos na análise de eficácia. Todos os participantes que receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo foram incluídos na população de análise de segurança. O estudo concluído está registrado no ClinicalTrials.gov , NCT04867785 .

Resultados

Entre 13 de maio de 2021 e 13 de junho de 2022, 534 participantes foram selecionados para inclusão no estudo principal. 253 foram excluídos e 281 participantes foram inscritos e aleatoriamente designados para o estudo principal. Dos participantes do estudo principal, 189 participantes foram inscritos no subestudo de composição corporal (29 no grupo placebo, 32 no grupo retatrutida 0,5 mg, 31 nos grupos retatrutida 4 mg [agrupados], 33 no grupo retatrutida 8 mg [agrupados], 30 no grupo retatrutida 12 mg e 34 no grupo dulaglutida 1,5 mg). Destes, 155 tiveram uma varredura DXA basal e 103 concluíram o tratamento e as varreduras DXA basal e da semana 36. 105 (56%) dos 189 participantes eram mulheres e 84 (44%) eram homens. Dos 189 participantes, 160 (85%) eram brancos, 24 (13%) eram negros e cinco (3%) eram asiáticos. A redução percentual em relação ao valor basal na massa gorda total foi de 4,9% (EP 1,4%) com retatrutida 0,5 mg, 15,2% (3,2%) com retatrutida 4 mg (agrupados), 26,1% (2,5%) com retatrutida 8 mg (agrupados), 23,2% (3,0%) com retatrutida 12 mg, 2,6% (1,6%) com dulaglutida e 4,5% (1,2%) com placebo.

A alteração média dos mínimos quadrados em relação à linha de base na massa gorda total em comparação com o placebo foi de −0,4 (IC de 95% −4,0 a 3,2, p = 0,83 com retatrutida 0,5 mg, −10,7 (−17,2 a −4,2, p = 0,0013) com retatrutida 4 mg (agrupados), −21,6 (−27,1 a −16,1, p < 0,0001) com retatrutida 8 mg (agrupados) e −18,7 (−25,1 a −12,3, p < 0,0001) com retatrutida 12 mg. Os eventos adversos foram semelhantes entre os grupos. Eventos adversos graves ocorreram em dois (7%) dos 29 participantes no grupo placebo, dois (6%) dos 32 participantes no grupo de 0,5 mg de retatrutida, zero dos 31 participantes no grupo de 4 mg de retatrutida, três (9%) dos 33 participantes no grupo de 8 mg de retatrutida, um (3%) dos 30 participantes no grupo de 12 mg de retatrutida e zero dos 34 participantes no grupo de dulaglutida. Eventos gastrointestinais foram os eventos adversos mais frequentemente relatados, e nenhuma morte foi relatada.

Interpretação

Em adultos com Diabetes tipo 2, o retatrutida melhorou significativamente a redução da massa gorda corporal total em comparação com placebo e dulaglutida. A proporção entre perda de massa magra e perda de peso foi semelhante à de outros tratamentos para obesidade. Esses achados podem fornecer garantias de que uma proporção maior de massa magra não é perdida com o retatrutida, apesar do aumento geral na perda de peso.

Fonte: The Lancet ■

02 - NOVAS DIRETRIZES SOBRE DIABETES PREEXISTENTE E GESTAÇÃO

Diretrizes conjuntas de prática clínica de duas sociedades de endocrinologia abordam o tratamento do Diabetes preexistente e gestacional, começando com uma orientação para avaliar a intenção de engravidar em todas as consultas clínicas.

“A falta de cuidados pré-concepcionais para pacientes com Diabetes preexistente é um dos principais focos destas diretrizes. Sabemos, por meio de metanálises robustas, que há uma redução significativa nos desfechos gestacionais desfavoráveis com bom tratamento pré-concepcional. Há uma redução de 71% nos casos de malformação congênita e queda no risco de morte perinatal, bem como em outros desfechos negativos. Portanto, os cuidados pré-concepcionais são muito importantes”, disse ao *Medscape* a Dra. Jennifer A. Wyckoff, que é médica, chefe de redação das diretrizes e professora de medicina interna na *University of Michigan*, nos Estados Unidos.

Essas diretrizes foram cofinanciadas pela *Association of Diabetes Care and Education Specialists*, pela *American Pharmacists Association* e pela *European Association for he Study of Diabetes*. Houve

t

apoio da *Society for Maternal-Fetal Medicine*, e o *American College of Obstetricians and Gynecologists* foi uma organização participante.

As diretrizes conjuntas de prática clínica apresentam 10 recomendações clínicas que abrangem pré-concepção, gestação, trabalho de parto e parto, e cuidados pós-parto para mulheres com Diabetes tipo 1 e Diabetes tipo 2. Para a redação das diretrizes, foi formado um painel multidisciplinar que teve de lidar com uma notável ausência de dados na maioria das áreas.

"Não existem muitos ensaios clínicos randomizados sobre Diabetes gestacional, portanto não temos muitos dados de alta qualidade. Para estas diretrizes, especificamente, não há recomendações fortes, mas recomendações condicionais formuladas como 'sugestões'. Isso serve para destacar algumas das áreas nas quais a pesquisa é mais necessária", disse a Dra. Jennifer.

As diretrizes trazem as seguintes recomendações condicionais:

1. Com relação às mulheres com Diabetes tipo 1 ou tipo 2 com possibilidade de engravidar, as diretrizes sugerem que sejam questionadas sobre a intenção de engravidar em todas as consultas médicas, incluindo atenção primária, reprodutiva e endocrinológica, bem como em atendimento de emergência/urgência, quando apropriado. Essa recomendação se baseia em evidências indiretas da forte associação entre cuidados pré-concepcionais e redução nos níveis de hemoglobina glicada e na ocorrência de malformações congênitas, afirmou a Dra. Jennifer em sua apresentação.

2. Em pacientes com Diabetes que possam engravidar, sugere-se o uso de métodos contraceptivos quando a gestação não é desejada.

3. Para pacientes com Diabetes tipo 2, a sugestão é interromper o uso de agonistas do peptídeo 1 glucagonoide (GLP-1) antes da concepção, e não entre o início da gestação e o final do primeiro trimestre. Isso está de acordo com a bula do fabricante e se baseia em dados limitados sobre o risco de exposição a esses medicamentos durante a gestação. Mas, independentemente de quando o agonista de GLP-1 for suspenso, o controle glicêmico ativo ainda será necessário.

4. Para mulheres com Diabetes tipo 2 que já usam insulina, as diretrizes sugerem não adicionar metformina rotineiramente, com base no julgamento do painel de redação de que o benefício desse acréscimo não supera o potencial malefício.
5. A recomendação sobre o consumo de > 175 g ou < 175 g de carboidratos por dia indica que "tanto faz", devido às evidências inadequadas a favor ou contra. "Tínhamos pouquíssimos dados sobre nutrição. Há dados sugerindo que extremos de ingestão de carboidratos, seja com excesso ou escassez, são prejudiciais. Menos de 100 g de carboidratos por dia seria prejudicial, mas não há nada que realmente esclareça qual deve ser a quantidade correta. Este é um ponto bastante complexo, porque [a quantidade] também depende de cada mulher, do seu índice de massa corporal, do nível de atividade física e de outros macronutrientes em sua dieta", explicou a Dra. Jennifer ao *Medscape*.

6. Foi feita a sugestão de uso de monitoramento contínuo de glicose ou

monitoramento de glicemia por punção digital em pacientes com Diabetes tipo 2, dada a falta de evidências diretas de superioridade de um dos métodos. (Outras diretrizes recomendam fortemente o uso de monitoramento contínuo de glicose para Diabetes tipo 1, mas essa não foi uma das questões abordadas nas diretrizes em questão.)

7. Para as mulheres que utilizam monitoramento contínuo de glicose, as diretrizes contraindicam uma única meta de glicose em 24 horas < 140 mg/dL no lugar das metas de glicemia gestacional padrão (< 95 mg/dL; < 140 mg/dL em uma hora pós-prandial; e < 120 mg/dL em duas horas pós-prandial). No entanto, os médicos devem estar cientes de que nem todos os algoritmos de sistema híbrido de circuito fechado conseguem atingir essas metas.

8. Para gestantes com Diabetes tipo 1, sugere-se o uso de um sistema híbrido de administração de insulina de circuito fechado, em vez de bombas e dispositivos de monitoramento contínuo de glicose separados não comunicantes ou múltiplas injeções diárias.

9. Em vez da conduta expectante, sugere-se o parto precoce com base na avaliação de risco. Isso se baseia em evidências indiretas de que os riscos podem superar os benefícios da conduta expectante após 38 semanas de gestação e que os critérios de avaliação de risco podem ser úteis para orientar o momento ideal para o parto. "É muito difícil elaborar estudos de pesquisa sólidos sobre o momento do parto", observou a Dra. Jennifer.

10. Com base em evidências indiretas, sugere-se o acompanhamento do quadro endócrino pós-parto, além do cuidado obstétrico habitual. "No período pós-parto, frequentemente há uma piora no tratamento. Enfatizamos que o pós-parto costuma ser um período pré-concepcional para a próxima gestação, portanto o cuidado intraparto é importante. Esperamos chamar a atenção para isso por meio destas diretrizes", disse a médica.

Mass General Brigham

Convidada a comentar sobre as diretrizes, a Dra. Camille E. Powe, que é médica e codiretora dos Programas de Diabetes na Gestação do *Massachusetts General Hospital* e do *Massachusetts General Brigham*, nos EUA, disse ao *Medscape:* "As diretrizes da *Endocrine Society* responderam a 10 perguntas específicas importantes para o acompanhamento gestacional do Diabetes preexistente, algumas das quais são muito controversas e sobre as quais os médicos realmente querem saber. Eu os agradeço por abordarem as questões de forma tão específica, com rigor e [fundamentados em] evidências".

American Diabetes Association

A Dra. Camille, que trabalha com a *American Diabetes Association* (ADA) em diversas funções relacionadas ao Diabetes na gestação — mas que não estava falando oficialmente pela organização —, observou que estas diretrizes se alinham, em geral, com a orientação da ADA sobre Diabetes preexistente na gestação, que foi publicada como uma seção de seus Padrões de Tratamentos anuais, embora as diretrizes detalhem melhor algumas das recomendações específicas.

"Historicamente, gestantes não são incluídas em pesquisas clínicas e ainda estamos lidando com as implicações disso. Isso é feito com boas intenções, mas acredito que a consequência não intencional de não incluir gestantes e lactantes nas pesquisas é que temos menos base de evidências para tratá-las", observou a Dra. Camille.

Ela disse que a impossibilidade do painel de redação de fazer recomendações mais fortes "mostra a enorme necessidade de produzir evidências de alta qualidade de mulheres com Diabetes que são gestantes ou estão no pós-parto. É realmente um chamado à ação para que cientistas, pesquisadores, médicos, financiadores e parceiros da indústria realizem esse trabalho, porque realmente precisamos ter evidências científicas de saúde da mulher para respaldar o cuidado de alta qualidade para gestantes com Diabetes".■

03 - SEMAGLUTIDA ORAL PARA PERDA DE PESO PODE CHEGAR ATÉ O FIM DO ANO

Com a expectativa de que o agonista do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) em comprimido para perda de peso seja aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos até o fim do ano, especialistas em obesidade já se preparam para o aumento da demanda e começam a responder às dúvidas sobre a nova formulação.

As previsões divergem quanto à proporção de pacientes que podem migrar das versões injetáveis para a oral. Alguns médicos demonstraram preocupação com o uso inadequado, como o esquecimento de doses ou a ingestão em duplicidade. Embora a nova opção sejam bem recebida, muitos destacam a elaboração de outros medicamentos que podem ter eficácia semelhante ou até superior à do comprimido aguardado.

Semaglutida Em Comprimido Para Perda De Peso

A FDA aceitou em maio o envio do Pedido de Novo Medicamento da Novo Nordisk para uma formulação oral experimental de 25 mg de Wegovy (semaglutida), administrada uma vez ao dia. A proposta é voltada ao tratamento crônico de adultos com obesidade ou sobrepeso e uma ou mais comorbidades, além da redução do risco de eventos cardiovasculares adversos graves em adultos com sobrepeso ou obesidade e doença cardiovascular.

A decisão é esperada para o quarto trimestre de 2025, não há informações disponíveis neste momento sobre custos, declarou um porta-voz da Novo Nordisk no final de junho. Resultados do OASIS 4: 13,6% *versus* 2,2% de perda de peso

O registro na FDA tem como base os resultados do estudo de fase 3 OASIS 4, apresentado em novembro de 2024 na *Obesity Week*, nos EUA. O estudo sugeriu que uma dose de 25 mg pode ser a ideal.

O ensaio multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo, com duração de 64 semanas, randomizou 307 participantes com sobrepeso ou obesidade na proporção de 2:1 para 25 mg de semaglutida ou placebo. Concluíram o estudo 167 participantes no grupo de intervenção e 76 no grupo placebo. A média de idade foi de 48 anos, e o peso corporal médio, de 105,9 kg. A perda média de peso foi de 13,6% no grupo semaglutida, em comparação a 2,2% no grupo placebo. A frequência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos: 93,1% com semaglutida e 85,3% com placebo. Já a incidência de eventos adversos graves foi menor no grupo semaglutida (3,9%) do que no placebo (8,8%).

Entre os participantes que perderam pelo menos 5% do peso corporal, 79,2% estavam no grupo semaglutida e 31,1% no grupo placebo. O grupo tratado com semaglutida também apresentou maior melhora no condicionamento físico e em parâmetros de risco cardiometabólico.

Médicos Se Preparam Para A Demanda

A formulação oral da semaglutida para controle de peso definitivamente terá demanda, garantiram médicos ao *Medscape*. Contudo, especialistas divergem quanto à magnitude dessa procura e citam fatores desconhecidos, como cobertura de planos de saúde e custos, que afetariam a decisão das pessoas.
"A cobertura e o custo são determinantes para definir quem terá acesso ao medicamento", declarou a Dra. Delilah Strother, médica especialista em obesidade no *Providence Swedish Weight Loss Services*, nos EUA.

Para a Dra. Supriya Rao, médica especialista em gastroenterologia e obesidade, embora pessoas já estejam habituadas às injeções, isso não se aplica a todos. "Recebemos pacientes em nosso consultório toda semana para aplicação da injeção, e muitos têm medo de agulha. É mais fácil se adaptar ao uso de um comprimido".

No entanto, a Dra. Supriya acredita que pacientes satisfeitos com as versões injetáveis provavelmente continuarão a usá-las. Ainda assim, segundo ela, o fator decisivo continua sendo a cobertura do plano de saúde. "Há rumores de que alguns [planos] não cobrirão injetáveis [para perda de peso] a partir do ano que vem", informou. Embora o custo seja desconhecido, a médica previu que os comprimidos serão mais acessíveis e especulou: "Os planos de saúde podem estar mais dispostos a cobrir a versão oral em vez dos injetáveis".

Para os médicos, a pergunta "quando o comprimido estará disponível?" é recorrente há anos. "Muitos querem saber se a versão oral será tão eficaz, como ela se compara em termos de efeitos colaterais e se a troca faria sentido em seu caso", explicou a Dra. Urvi Vyas, médica e endocrinologista do sistema de saúde Hoag, nos EUA. "Há entusiasmo, especialmente entre aqueles que têm dificuldades com a logística ou o desconforto das injeções semanais".

No momento, "menos de 5% dos meus pacientes solicitam opções orais", pontuou a Dra. Delilah. "Mas, assim que uma opção oral for anunciada, suspeito que muitos passarão a considerá-la como primeira escolha".

Segundo Tanna Donalson, assistente médica e responsável por um *spa* médico nos EUA, os comprimidos devem beneficiar especialmente quem viaja com frequência, por serem mais práticos. Também pode ajudar pacientes com dificuldade para manter a refrigeração adequada (a Novo Nordisk recomenda armazenar as canetas de semaglutida na geladeira e descartar aquelas que ficaram sem refrigeração por 28 dias ou mais). "Essa alternativa abre portas para quem antes não cogitava os agonistas GLP-1 [na forma injetável]", disse Tanna.

Ela observa que é difícil prever quem mudará para a via oral, pois alguns pacientes podem preferir a praticidade da aplicação semanal. Por exemplo, alguns criaram o hábito de aplicar aos domingos, como um ritual, e preferem isso a ter que

lembrar de um comprimido diariamente. Tanna estima que talvez 25% dos usuários de GLP-1 injetável podem optar pela mudança.

Preocupações Com Mau Uso E Equívocos?

O compartilhamento dos comprimidos provavelmente não é uma preocupação, segundo a maioria dos médicos entrevistados. A maior parte dos pacientes valoriza tanto o medicamento que não está disposta a dividi-lo com outras pessoas.

Contudo, equívocos sobre a formulação oral ainda precisam ser esclarecidos, alertou a Dra. Supriya. “Muitos acreditam que comprimidos não têm tantos efeitos colaterais quanto injeções” e que podem ser usados de forma intermitente, o que não é recomendado.

Ela observa ainda que o uso inadequado é mais provável com comprimidos, como o esquecimento de doses, o que pode afetar os resultados do tratamento.

Definindo Expectativas

No estudo de fase 3, os pacientes perderam em média 13,6% do peso corporal, “É uma redução substancial e comparável aos resultados observados com agonistas injetáveis de GLP-1”, assegurou a Dra. Urvi. “É claro que os resultados reais podem variar conforme fatores individuais, como adesão, dieta, atividade física e perfil metabólico”. Ela enfatiza aos pacientes que os medicamentos fazem parte de uma estratégia global de saúde.

Próximos Capítulos

Diversos outros medicamentos estão em desenvolvimento tanto para perda de peso quanto para Diabetes. Entre os mais acompanhados por médicos estão:

- Orforglipron: Estudado em um ensaio de fase 3 para reduzir a hemoglobina glicada (A1C), a pequena molécula agonista de GLP-1 da Lilly reduziu a A1C em uma média de 1,3% a 1,6% em relação a um valor basal de 8%. Em um desfecho secundário, participantes randomizados para orforglipron perderam em média 7,2 kg, ou 7,9% do peso, na dose mais alta ao longo de 40 semanas — e a perda de peso ainda não havia se estabilizado ao final do estudo. A Lilly está avaliando o medicamento no ensaio ATTAIN como opção para perda de peso em pessoas com obesidade ou sobrepeso; os resultados são esperados para o final de 2025.
- Amycretin: Em estágio inicial de pesquisa, o medicamento para obesidade da Novo Nordisk inclui formulações subcutâneas e orais.

“Acredito que vários medicamentos diferentes serão lançados e poderão beneficiar nossos pacientes”, declarou a Dra. Supriya. Sua esperança, compartilhada por outros médicos e pacientes interessados, é que os planos de saúde entendam esses benefícios e os disponibilizem.

A Dra. Delilah Strother, a Dra. Urvi Vyas, Tanna Donalson e a Dra. Supriya Rao informaram não ter conflitos de interesses.

Fonte:
Este conteúdo foi traduzido do Medscape ■

04 - FINERENONA COM EMPAGLIFLOZINA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA E DIABETES TIPO 2

Métodos

Atribuímos aleatoriamente participantes com

doença renal crônica (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe], 30 a 90 ml por minuto por 1,73 m² de área de superfície corporal), albuminúria (razão albumina-creatinina urinária de 100 a ≤5000 [com albumina medida em miligramas e creatinina medida em gramas]) e Diabetes tipo 2, que já estavam tomando um inibidor do sistema renina-angiotensina, em uma proporção de 1:1:1 para receber finerenona (com placebo correspondente à empagliflozina) na dose de 10 ou 20 mg por dia, empagliflozina na dose de 10 mg por dia (com placebo correspondente à finerenona) ou uma combinação de finerenona e empagliflozina. O desfecho primário foi a mudança relativa na média logarítmica da razão albumina-creatinina urinária da linha de base até 180 dias. A segurança foi avaliada.

Resultados

No início do estudo, a proporção de albumina/creatinina na urina foi semelhante entre os participantes dos três grupos; o valor mediano foi de 579 (intervalo interquartil, 292 a 1092) entre aqueles com dados disponíveis (265 no grupo de terapia combinada, 258 no grupo finerenona e 261 participantes no grupo empagliflozina). No dia 180, a redução na relação albumina/creatinina urinária com a terapia combinada foi 29% maior do que com a finerenona isoladamente (razão média dos mínimos quadrados da diferença na alteração em relação ao valor basal, 0,71; intervalo de confiança [IC] de 95%, 0,61 a 0,82; P < 0,001) e 32% maior do que com a empagliflozina isoladamente (razão média dos mínimos quadrados da diferença na alteração em relação ao valor basal, 0,68; IC de 95%, 0,59 a 0,79; P < 0,001). Nenhum dos agentes, isoladamente ou em combinação, levou a eventos adversos inesperados.Hipotensão sintomática, lesão renal aguda e hipercalemia levando à descontinuação do medicamento foram incomuns.

Conclusões

Entre pessoas com doença renal crônica e Diabetes tipo 2, a terapia inicial com finerenona mais empagliflozina resultou em uma redução maior na relação albumina/creatinina urinária do que qualquer um dos tratamentos isoladamente.

Pessoas com doença renal crônica e Diabetes tipo 2 enfrentam riscos aumentados de doença cardiovascular e insuficiência renal, o tratamento médico atual em pessoas com doença renal crônica e Diabetes tipo 2 inclui o uso de bloqueadores do sistema renina-angiotensina, inibidores do cotransportador sódio-glicose-2 (SGLT2), finerenona (um antagonista do receptor mineralocorticoide não esteroidal) e agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1. Todas essas terapias visam reduzir o risco de progressão da doença renal crônica e complicações cardiovasculares. Análises secundárias de ensaios clínicos com finerenona mostraram que as reduções na relação albumina-creatinina urinária com finerenona não foram modificadas de acordo com o uso prévio de inibidores do SGLT2, o que sugere que a finerenona pode ter potenciais efeitos aditivos para reduzir a relação albumina-creatinina urinária e desfechos relacionados

Como as análises post hoc têm limitações e não abordam os efeitos clínicos do início simultâneo de ambos os medicamentos, ensaios clínicos randomizados rigorosos para avaliar a eficácia e a segurança dessa combinação seriam úteis, embora seja praticada uma abordagem de combinação gradual, a base da orientação atual se baseia na opinião de especialistas.

Nossa hipótese é que, entre participantes com doença renal crônica e Diabetes tipo 2, uma combinação de finerenona e empagliflozina reduziria a relação albumina/creatinina urinária mais do que qualquer um dos tratamentos isoladamente.

Também testamos a segurança do início simultâneo desses dois medicamentos medindo a pressão arterial, o nível sérico de potássio e a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) em intervalos frequentes predefinidos, além de monitorar eventos adversos.

05 - INSULINA EFSITORA EM DOSE FIXA SEMANAL EM DIABETES TIPO 2 SEM TERAPIA PRÉVIA COM INSULINA

Resumo

Fundo

Em ensaios clínicos anteriores de tratamento para atingir o alvo, ajustes na dose de insulina basal foram feitos pelo menos semanalmente, de acordo com os níveis de glicemia em jejum. Um regime de dose fixa de insulina efsitora alfa (efsitora), uma insulina basal de administração semanal, pode ser benéfico em adultos com Diabetes tipo 2 que não receberam terapia com insulina anteriormente.

Métodos

Conduzimos um ensaio clínico aberto, de fase 3, com duração de 52 semanas, com tratamento direcionado ao alvo, envolvendo adultos com Diabetes tipo 2 que não haviam recebido terapia com insulina anteriormente. Os participantes foram aleatoriamente designados em uma proporção de 1:1 para receber efsitora uma vez por semana ou insulina glargina U100 (glargina) uma vez ao dia. O tratamento com efsitora foi iniciado com uma dose única de 100 U administrada uma vez por semana, com ajustes de dose a cada 4 semanas, conforme necessário, em doses fixas de 150, 250 e 400 U para atingir níveis de glicemia em jejum de 80 a 130 mg por decilitro. As doses de glargina foram ajustadas semanalmente ou com mais frequência, de acordo com um algoritmo padrão, para atingir as mesmas metas glicêmicas. O desfecho primário, testado para não inferioridade (margem de não inferioridade, 0,4 ponto percentual), foi a alteração em relação ao valor basal no nível de hemoglobina glicada em 52 semanas.

Resultados

Um total de 795 participantes foi submetido à randomização. O nível médio de hemoglobina glicada diminuiu de 8,20% no início do estudo para 7,05% na semana 52 com efsitora (variação média dos mínimos quadrados, -1,19 ponto percentual) e de 8,28% para 7,08% com glargina (variação média dos mínimos quadrados, -1,16 ponto percentual); a diferença estimada entre os grupos de -0,03 ponto percentual (intervalo de confiança [IC] de 95%, -0,18 a 0,12) confirmou a não inferioridade de efsitora em relação à glargina. Não foi demonstrada superioridade (P = 0,68).A taxa de hipoglicemia clinicamente significativa combinada (nível de glicose, < 54 mg por decilitro) ou hipoglicemia grave (nível 3; exigindo assistência para tratamento) foi menor com efsitora do que com glargina (0,50 eventos por participante-ano de exposição com efsitora vs. 0,88 com glargina; razão de taxa estimada, 0,57 [IC de 95%, 0,39 a 0,84]). Na semana 52, a dose semanal total média de insulina foi de 289,1 U por semana com efsitora e 332,8 U por semana com glargina (diferença estimada entre os grupos, −43,7 U por semana; IC de 95%, −62,4 a −25,0); o número mediano de ajustes de dose necessários foi de 2 com efsitora e 8 com glargina.

Conclusões

Em adultos com Diabetes tipo 2 que não haviam recebido insulina anteriormente, a administração de efsitora uma vez por semana, em regime de dose fixa, não foi inferior à administração de glargina uma vez

ao dia na redução dos níveis de hemoglobina glicada.

As diretrizes de tratamento recomendam que pacientes com Diabetes tipo 2 recebam insulina basal quando agentes hipoglicemiantes não insulínicos mantiverem o controle glicêmico de forma inadequada. Até o momento, os regimes de insulina basal em ensaios clínicos randomizados, controlados e com abordagem de tratamento alvo têm usado algoritmos de dosagem tradicionais, com ajustes de dose feitos pelo menos uma vez por semana, de acordo com os níveis de glicemia em jejum. Tais regimes são frequentemente ineficazes na prática clínica devido à sua complexidade e resultam em inércia terapêutica (ou seja, intensificação tardia da terapia com insulina) e hiperglicemia crônica. Além disso, injeções diárias de insulina basal podem ser onerosas para muitos pacientes. A insulina basal uma vez por semana em um regime de dose fixa com um método de administração direto pode facilitar e simplificar o tratamento com insulina, diminuir a carga de injeções e possivelmente reduzir a inércia terapêutica observada com o início da terapia com insulina basal e os ajustes de dose subsequentes. Além disso, a dosagem fixa é vantajosa devido à familiaridade existente com a dosagem única semanal amplamente utilizada de terapias baseadas em incretina, que são recomendadas como tratamento injetável de primeira linha para pacientes com Diabetes tipo 2.

A insulina efsitora alfa (efsitora) é uma insulina basal com perfil farmacocinético estável e meia-vida longa, permitindo administração uma vez por semana. O programa de fase 3 QWINT (terapia com insulina uma vez por semana [QW]) avaliou a efsitora em comparação com a insulina degludeca (degludeca) ou a insulina glargina U100 (glargina) administradas uma vez ao dia em uma série de pacientes com Diabetes. No estudo QWINT-2, envolvendo adultos com Diabetes tipo 2 que não haviam recebido terapia com insulina anteriormente, a efsitora uma vez por semana, administrada em um regime posológico flexível padrão, demonstrou melhora no controle glicêmico e taxas de hipoglicemia clinicamente significativa semelhantes às do degludeca.

O estudo atual, QWINT-1, investigou a eficácia e a segurança do efsitora uma vez por semana em um regime simples de dose fixa, administrado com o uso de autoinjetores contendo uma única dose fixa, em comparação com a glargina uma vez ao dia em um regime de dosagem flexível, ambos em combinação com agentes hipoglicemiantes não insulínicos, em adultos com Diabetes tipo 2 que não receberam insulina anteriormente.