ISSN 1517-6428

Impresso Especial
9912298509 DR/SPM
ANAD
CORREIOS

Diabetes Clínica News

REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO DIABETES E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

DE 25 À 29
AGOSTO
2025

ÍNDICE

01 - CAGRILINTIDA–SEMAGLUTIDA EM ADULTOS COM SOBREPESO OU OBESIDADE E DIABETES TIPO 2 02

02 - TIRZEPATIDA EM COMPARAÇÃO COM SEMAGLUTIDA PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE 02

03 - NOVO AGENTE GLP-1/GIP LEVOU À PERDA DE PESO COM DOSAGEM MENSAL 03

04 - NOVA DIRETRIZ COLOCA ALGUNS NA LINHA DE FRENTE PARA MEDICAMENTOS GLP-1 E SGLT2 05

05 - NOVO AGENTE ORAL GLP-1 REDUZ A1C E PESO EM PACIENTES COM DIABETES PRECOCE 07

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 - CAGRILINTIDA–SEMAGLUTIDA EM ADULTOS COM SOBREPESO OU OBESIDADE E DIABETES TIPO 2

Resumo

Foi demonstrado que cagrilintida e semaglutida induzem a perda de peso como monoterapias. São necessários dados sobre a coadministração de cagrilintida e semaglutida (chamada CagriSema) para controle de peso em adultos com Diabetes tipo 2, incluindo aqueles em um subgrupo submetido a monitoramento contínuo da glicemia.

Métodos

Neste ensaio clínico de fase 3a, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, conduzido em 12 países, designamos adultos com índice de massa corporal de 27 ou mais, nível de hemoglobina glicada de 7 a 10% e Diabetes tipo 2 em uma proporção de 3:1 para receber cagrilintida-semaglutida (2,4 mg cada) ou placebo uma vez por semana, juntamente com intervenção no estilo de vida, por 68 semanas. Os dois desfechos primários foram a variação percentual no peso corporal e a porcentagem de pacientes com redução de peso de pelo menos 5%. Os desfechos adicionais foram as alterações nas medidas glicêmicas e avaliações de segurança. As estimativas de efeito foram calculadas com o uso do estimando da política de tratamento (consistente com o princípio da intenção de tratar).

Resultados

Um total de 1.206 pacientes foi randomizado para o grupo cagrilintida-semaglutida (904 pacientes) ou para o grupo placebo (302 pacientes). A alteração média estimada no peso corporal, da linha de base até a semana 68, foi de -13,7% no grupo cagrilintida-semaglutida e -3,4% no grupo placebo (diferença estimada, -10,4 pontos percentuais; intervalo de confiança de 95%, -11,2 a -9,5; P < 0,001). Mais pacientes no grupo cagrilintida-semaglutida do que no grupo placebo apresentaram redução de peso de 5% ou mais (P < 0,001); o mesmo ocorreu com reduções de pelo menos 10%, 15% e 20% (P < 0,001 para a última comparação). A porcentagem de pacientes com nível de hemoglobina glicada igual ou inferior a 6,5% foi de 73,5% no grupo cagrilintida-semaglutida e 15,9% no grupo placebo. Eventos adversos gastrointestinais foram relatados por 72,5% dos pacientes no grupo cagrilintida-semaglutida e 34,4% no grupo placebo, a maioria dos quais transitórios e de gravidade leve ou moderada.

Conclusões

A administração semanal de cagrilintida-semaglutida (na dose de 2,4 mg cada) resultou em um peso corporal significativamente menor do que o placebo em adultos com obesidade e Diabetes tipo 2. Financiado pela Novo Nordisk; número REDEFINE 2 ClinicalTrials.gov, nct05394519 ■

02 - TIRZEPATIDA EM COMPARAÇÃO COM SEMAGLUTIDA PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE

Resumo

Tirzepatida e semaglutida são medicamentos altamente eficazes para o controle da obesidade.A eficácia e a segurança do tirzepatide em comparação com o semaglutida em adultos com obesidade, mas sem Diabetes tipo 2, são desconhecidas.

Métodos

Neste ensaio clínico controlado, aberto, de

fase 3b, participantes adultos com obesidade, mas sem Diabetes tipo 2, foram aleatoriamente designados na proporção de 1:1 para receber a dose máxima tolerada de tirzepatida (10 mg ou 15 mg) ou a dose máxima tolerada de semaglutida (1,7 mg ou 2,4 mg) por via subcutânea uma vez por semana, durante 72 semanas. O desfecho primário foi a variação percentual no peso desde o início do estudo até a semana 72. Os principais desfechos secundários incluíram reduções de peso de pelo menos 10%, 15%, 20% e 25% e uma variação na circunferência da cintura desde o início do estudo até a semana 72.

Resultados

Um total de 751 participantes foi submetido à randomização. A variação percentual média dos mínimos quadrados no peso na semana 72 foi de -20,2% (intervalo de confiança [IC] de 95%, -21,4 a -19,1) com tirzepatida e -13,7% (IC de 95%, -14,9 a -12,6) com semaglutida (P < 0,001). A variação média dos mínimos quadrados na circunferência da cintura foi de -18,4 cm (IC de 95%, -19,6 a -17,2) com tirzepatida e -13,0 cm (IC de 95%, -14,3 a -11,7) com semaglutida (P < 0,001). Os participantes do grupo tirzepatida apresentaram maior probabilidade de apresentar redução de peso de pelo menos 10%, 15%, 20% e 25% do que os do grupo semaglutida. Os eventos adversos mais comuns em ambos os grupos de tratamento foram gastrointestinais, e a maioria foi de gravidade leve a moderada, ocorrendo principalmente durante o escalonamento da dose.

Conclusões

Entre os participantes com obesidade, mas sem diabetes, o tratamento com tirzepatida foi superior ao tratamento com semaglutida em relação à redução do peso corporal e da circunferência da cintura na semana 72.

(Financiado pela Eli Lilly; número SURMOUNT-5 ClinicalTrials.gov, nct05822830.)■

03 - NOVO AGENTE GLP-1/GIP LEVOU À PERDA DE PESO COM DOSAGEM MENSAL

— Perda de peso observada em pessoas com obesidade com ou sem Diabetes tipo 2

CHICAGO -- Um injetável experimental que requer apenas uma dosagem a cada 4 semanas levou à perda de peso substancial em pacientes com obesidade com ou sem Diabetes tipo 2, mostrou um estudo randomizado de fase II.

Na coorte de obesidade de 465 pacientes, a variação percentual média no peso corporal da linha de base até a semana 52 com uma abordagem de intenção de tratar variou de -12,3% a -16,2% nos grupos tratados com maridebart cafraglutida em comparação com -2,5% para aqueles que receberam placebo, relatou Ania Jastreboff, MD, PhD, da Escola de Medicina da Universidade de Yale em New Haven, Connecticut, na Associação Americana de (ADA) reunião anual.

Entre 127 pessoas com obesidade e Diabetes tipo 2, a porcentagem média de alteração no peso corporal da linha de base até a semana 52 variou de -8,4% a -12,3% nos grupos que receberam cafraglutida de Maridebart versus -1,7% com placebo.

"As curvas de redução de peso não atingiram o platô em 52 semanas em nenhum dos grupos tratados com [cafraglutida de maridebart], então não saberemos a eficácia total deste agente até que investiguemos mais a fundo", disse Jastreboff.

A co-pesquisadora Donna Ryan, MD, do Pennington Biomedical Research Center em Baton Rouge, Louisiana, acrescentou que acredita que eles podem atingir 20% de perda de peso ou mais, já que o platô nunca foi atingido.

"A administração menos frequente pode potencialmente mitigar a carga do tratamento e melhorar a adesão, a persistência e a manutenção do peso a longo prazo, fatores que podem promover melhorias nos resultados de saúde para pessoas que vivem com obesidade", escreveram os pesquisadores no *New England Journal of Medicine.*, onde as descobertas foram publicadas simultaneamente.

"A administração mensal ou potencialmente menos frequente de cafraglutida de maridebart é possibilitada pela estrutura do anticorpo monoclonal que tem como alvo o receptor GIP", eles explicaram.

Também conhecido como MariTide, o maridebart cafraglutida é um conjugado peptídeo-anticorpo de ação prolongada que combina o agonismo do receptor GLP-1 com o antagonismo do receptor GIP, administrado em uma caneta de autoinjeção de dose única.

Esta é uma estrutura semelhante à tirzepatida semanal (Mounjaro, Zepbound) que é atualmente o único agente combinado GLP-1/GIP no mercado. A cafraglutida de Maridebart, no entanto, tem uma meia-vida três vezes maior, de 21 dias, permitindo uma administração menos frequente.

Para este estudo multinacional de dosagem, 592 adultos foram randomizados em duas coortes com base no status do Diabetes (nível de HbA1c inferior a 6,5% [coorte sem Diabetes] ou 7% a 10% [coorte com Diabetes]). Para inclusão, todos os participantes deveriam ter um índice de massa corporal (IMC) de 30 ou mais ou 27 ou mais, com pelo menos uma complicação relacionada à obesidade.

Na coorte de obesidade, a idade média foi de 47,9 anos, 63% eram mulheres e o IMC médio foi de 37,9. Na coorte de Diabetes, a idade média foi de 55,1 anos, 42% eram mulheres e o IMC médio foi de 36,5.

Antes da randomização, todos os participantes haviam sido tratados apenas com modificações no estilo de vida ou com tratamento estável com metformina, um inibidor de SGLT2 e/ou uma sulfonilureia. O número máximo de mulheres incluídas foi de 70%.

Os participantes sem Diabetes foram randomizados na proporção 3:3:3:2:2:2:3 para receber cafraglutida maridebart na dose de 140, 280 ou 420 mg a cada 4 semanas sem escalonamento da dose; 420 mg a cada 8 semanas sem escalonamento da dose; 420 mg a cada 4 semanas com escalonamento da dose de 4 semanas; 420 mg a cada 4 semanas com escalonamento da dose de 12 semanas; ou placebo.

Aqueles na coorte de Diabetes foram randomizados em uma proporção de 1:1:1:1 para receber cafraglutida maridebart em uma dose de 140, 280 ou 420 mg a cada 4 semanas (todos sem escalonamento de dose) ou placebo.

Perdas de peso de pelo menos 5%, 10%, 15% ou 20% foram numericamente maiores com maridebart cafraglutida do que com placebo.

No grupo de Diabetes, a melhora na HbA1c variou de uma redução de 1,2% a 1,6%, em comparação com um aumento de 0,1% no grupo placebo.

Outros desfechos secundários importantes, incluindo alterações na circunferência da cintura, IMC, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, nível de proteína C-reativa de alta sensibilidade e variáveis lipídicas selecionadas também melhoraram com a cafraglutida de Maridebart.

Nos 191 participantes com obesidade e 46 com Diabetes submetidos à DXA, houve uma redução maior na massa gorda em comparação à massa magra. As DXA também não revelaram alterações substanciais na densidade mineral óssea relacionadas ao medicamento do estudo.

Quase todos os pacientes que tomaram maridebart cafraglutida relataram pelo menos um evento adverso, em comparação com 68% que tomaram placebo.

Como esperado, os eventos adversos mais comumente relatados foram gastrointestinais, mas foram principalmente leves a moderados, incluindo vômitos, constipação, náuseas e diarreia. Houve menor incidência desses eventos nos grupos que tiveram escalonamento de dose e uma dose inicial menor.

Vômitos e náuseas foram os dois efeitos colaterais gastrointestinais que mais frequentemente levaram à descontinuação do medicamento. Oito por cento dos grupos de obesidade com escalonamento de dose, até 27% dos grupos de obesidade sem escalonamento de dose e até 16% dos grupos de Diabetes interromperam o medicamento devido a esses efeitos colaterais.

Eventos relacionados à vesícula biliar também foram mais frequentes nos grupos que receberam cafraglutida de Maridebart. A frequência cardíaca e os níveis de calcitonina, amilase e lipase aumentaram, mas permaneceram dentro da faixa normal, enquanto os níveis de aminotransferase hepática diminuíram.

A desenvolvedora Amgen disse que está atualmente inscrevendo participantes para o programa MARITIME da fase III ■

04 - NOVA DIRETRIZ COLOCA ALGUNS NA LINHA DE FRENTE PARA MEDICAMENTOS GLP-1 E SGLT2

— Não Há Forte Recomendação Para Esses Medicamentos Em Pacientes De Baixo Risco, Diz Painel

Principais Conclusões

Uma diretriz do BMJ colocou o risco do paciente na equação para avaliar a adequação dos inibidores de SGLT-2 e medicamentos agonistas do receptor de GLP-1 para Diabetes tipo 2.

Seu uso no Diabetes tipo 2 só foi fortemente recomendado para pessoas com maior risco de complicações cardiovasculares e renais. Enquanto isso, esses medicamentos caros continuam sendo usados cada vez mais nos EUA para uma variedade de indicações.

Nenhuma recomendação geral pode ser feita para inibidores de SGLT2 e agonistas do

receptor de GLP-1 em adultos com Diabetes tipo 2 (DT2) sem considerar os riscos cardiovasculares e renais, de acordo com um painel *do BMJ .*

Em uma nova diretriz "viva", destinada a acompanhar o rápido crescimento da base de evidências para esses medicamentos emergentes, um grupo internacional de especialistas disse que os inibidores de SGLT2 e os agonistas do receptor de GLP-1 recebem uma recomendação fraca contra o uso em pacientes com Diabetes tipo 2 com baixo risco de complicações cardiovasculares e renais, definidas como três ou menos fatores de risco cardiovascular.

Uma recomendação fraca em favor do uso foi concedida para aqueles com risco moderado, que foi definido por mais de três fatores de risco cardiovascular sem doença cardiovascular (DCV) estabelecida ou por doença renal crônica (DRC) com menor risco de complicações ou ambos, de acordo com o grupo liderado por Per Olav Vandvik, MD, PhD, da MAGIC Evidence Ecosystem Foundation e da Universidade de Oslo. Indivíduos de alto risco com DCV estabelecida, com DRC com maior risco de complicações ou com insuficiência cardíaca estabelecida receberam uma forte recomendação de uso.

UNIVERSITY OF OSLO

"Esta diretriz viva prioriza o impacto dos medicamentos nas complicações cardiovasculares e renais acima dos efeitos na HbA1c e outros marcadores de controle glicêmico, visto que as complicações são de considerável importância para os pacientes e a crescente evidência de que a redução intensiva da glicemia não se correlaciona com grandes reduções nessas complicações", escreveu o painel no *THE BMJ*. "No entanto, reconhecemos que o controle glicêmico pode continuar sendo uma consideração importante na tomada de decisões de tratamento para muitos pacientes.

Inibidores de SGLT2 e os injetáveis de

GLP-1 chegaram ao mercado originalmente como medicamentos para baixar a glicose no Diabetes. Nos últimos anos, no entanto, estudos importantes demonstraram que eles oferecem proteção completa contra doenças cardíacas. e doença renal, com dados encorajadores para os medicamentos GLP-1 em um conjunto mais amplo de sistemas orgânicos também.

Com o influxo de indicações aprovadas pela FDA, o número de americanos sem Diabetes que usam esses medicamentos SGLT2 e GLP-1 mais que triplicou de 2018 a, e os medicamentos se tornaram nomes conhecidos.

Na Diabetes, estimativas recentes afirmam que 26,5% dos adultos norte-americanos com experimentaram GLP-1 um medicamento injetável em 2024 — um aumento em relação aos 7,6% em 2018, de acordo com a Pesquisa Nacional de Entrevistas de Saúde do CDC. O uso desses medicamentos atingiu picos de 33,3% entre pessoas de 50 a 64 anos, 31,3% entre adultos hispânicos e 32,4% entre pessoas com obesidade.

Os inibidores de SGLT2 e os injetáveis de GLP-1 ainda estão fora do alcance de muitos americanos devido a problemas relacionados ao acesso e à cobertura do seguro.

O grupo de Vandvik reconheceu "que a falta de disponibilidade ou os altos custos de

alguns medicamentos podem ser proibitivos e impactarão a maneira como essas recomendações são implementadas nos diferentes sistemas de saúde".

O grupo de Vandvik citou duas grandes meta-análises usadas para criar suas novas recomendações sobre medicamentos para Diabetes tipo 2: uma abrangendo 869 ensaios clínicos randomizados e os outros 35 estudos.

Dadas as evidências mais limitadas, o antagonista do receptor mineralocorticoide não esteroidal finerenona (Kerendia) recebeu uma recomendação fraca contra o uso em adultos de risco moderado com DRC, enquanto o medicamento duplo GIP/GLP-1 tirzepatida (Mounjaro,) recebeu uma recomendação fraca em favor do uso para adultos de alto risco com DRC.

"Todos os países lutam para se manter atualizados com todos esses medicamentos e estudos que estão sendo publicados. A revisão sistemática recorde que embasa essas diretrizes ilustra por que a colaboração global com base em evidências vivas é necessária para embasar políticas e práticas, como fizemos para a COVID-19", afirmou Vandvik em um comunicado à imprensa ■

05 - NOVO AGENTE ORAL GLP-1 REDUZ A1C E PESO EM PACIENTES COM DIABETES PRECOCE

— A pílula não tem as mesmas restrições de ingestão alimentar que a semaglutida oral

CHICAGO — Um agonista oral experimental do receptor GLP-1 de pequena molécula melhorou os níveis de hemoglobina glicada em adultos com Diabetes tipo 2 em estágio inicial, segundo um estudo randomizado de fase III.

Entre 559 participantes do ACHIEVE-1, todas as doses de monoterapia com orforglipron foram superiores ao placebo para redução de HbA1c ao longo de 40 semanas ($P <$ 0,001 para todas as comparações), relatou Julio Rosenstock, MD, da Velocity Clinical Research na Medical City em Dallas:

- Dose de 3 mg: alteração de -1,24 pontos percentuais em relação à linha de base (IC 95% -1,44 a -1,04)
- Dose de 12 mg: -1,47 pontos percentuais (IC 95% -1,67 a -1,27)
- Dose de 36 mg: -1,48 pontos percentuais (IC 95% -1,66 a -1,29)
- Placebo: -0,41 pontos percentuais

(IC 95% -0,60 a -0,22)

A HbA1c basal começou em 8% e caiu para 6,5-6,7% com todas as doses de orforgliprona na semana 40. A queda também foi rápida, com reduções perceptíveis em 4 semanas. "Os pacientes gostam de ver efeitos rápidos", disse Rosenstock, da Associação Americana de Diabetes. (ADA) reunião anual. Os resultados foram publicados simultaneamente no New England Journal of Medicine.

"Agonistas orais não peptídicos de pequenas moléculas do receptor GLP-1, como o orforgliprona... têm o potencial de serem amplamente aceitos como terapia muito mais precoce para Diabetes tipo 2", acrescentou. "Acredito que esses medicamentos têm o potencial de ser a terapia de primeira linha para pessoas com Diabetes tipo 2."

Os participantes, cujo IMC basal deveria ser de pelo menos 23, também perderam algum

peso com orforgliprona. Eles apresentaram redução de 4,5% no peso corporal com a dose de 3 mg, 5,8% com a dose de 12 mg e 7,6% com a dose de 36 mg, em comparação com uma redução de 1,7% com o placebo. Essas reduções corresponderam a reduções de peso de -4,2 kg (9,3 lbs), -5,2 kg (11,5 lbs), -7,2 kg (15,9 lbs) e -1,5 kg (3,3 lbs), respectivamente.

Para colocar essas melhorias metabólicas em perspectiva, 14 mg de semaglutida oral diária (Rybelsus) resultaram em uma redução de 1,5% na HbA1c e uma perda de peso de 4,9 kg (10,8 lbs) após 26 semanas no estudo PIONEER-1. Em SUSTAIN-1, 1 mg de semaglutida injetável uma vez por semana (Ozempic) produziu uma redução de 1,55% na HbA1c e uma redução de 4,6 kg (10,1 lbs) no peso corporal em pacientes com Diabetes tipo 2.

Em comparação, a redução da hemoglobina glicada com orforglipron foi semelhante à da semaglutida, mas a redução do peso corporal foi um pouco maior. Rosenstock ressaltou que isso se baseia simplesmente na comparação de dados de ensaios clínicos, e os medicamentos ainda não foram comparados em um ensaio clínico.

Uma vantagem do orforglipron é que ele não impõe a mesma restrição temporal à ingestão de alimentos, água ou outros medicamentos como a semaglutida oral, acrescentou Rosenstock, o que o torna uma opção mais conveniente.

O orforglipron atua como um agonista parcial seletivo e de alta afinidade do receptor GLP-1 que favorece a ativação tendenciosa em direção à proteína G em detrimento do recrutamento de β-arrestina no receptor GLP-1.

Em paralelo ao ACHIEVE, está o programa clínico ATTAIN, que testa orforgliprona na obesidade. Um ensaio de fase II em 2023 apresentado na ADA descobriu que pessoas com obesidade que tomaram orforglipron — testado em doses de 12, 24, 36 ou 45 mg uma vez ao dia — perderam entre 8,6-12,6% do peso corporal em 26 semanas.

No estudo multicêntrico ACHIEVE-1, 559 adultos foram recrutados da China, Índia, Japão, México e EUA e randomizados 1:1:1:1 para um dos quatro braços do estudo. Todos deveriam ter Diabetes tipo 2 sem tratamento prévio, controlado apenas com dieta e exercícios, e uma HbA1c de pelo menos 7%, mas não superior a 9,5%.

Aqueles em tratamento com orforglipron aderiram ao seguinte regime de escalonamento de dose: dose inicial de 1 mg, e a dose foi aumentada a cada 4 semanas (para 3 mg, 6 mg, 12 mg, 24 mg e 36 mg, conforme aplicável) até que a dose de manutenção atribuída fosse atingida.

Na semana 40, os adultos tratados com orforglipron também apresentaram reduções significativas na glicemia de jejum de 31 mg/dL com as doses de 3 mg e 12 mg, e 35 mg/dL com a dose de 36 mg, em comparação com 11 mg/dL com placebo.

Conforme esperado com um agente GLP-1, os eventos adversos (EAs) mais comuns foram EAs gastrointestinais leves a moderados, a maioria dos quais ocorreu durante o aumento da dose.

Não foram relatados episódios de hipoglicemia grave. A descontinuação permanente devido a eventos adversos ocorreu em 4% a 8% dos participantes que receberam orforgliprona e em 1% dos

participantes que receberam placebo.

O desenvolvedor Eli Lilly disse empresa espera submeter o orforglipron para controle de peso à aprovação regulatória até o final deste ano, com a submissão para o tratamento do Diabetes tipo 2 prevista para 2026.