ISSN 1517-6428

Impresso Especial
9912298509 DR/SPM
ANAD
CORREIOS

Diabetes Clínica News

REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO DIABETES E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

DE 01 À 05
SETEMBRO
2025

ÍNDICE

01 - O PACIENTE COM DIABETES TIPO 2 E DOENÇA RENAL CRÔNICA EM ESTÁGIO INICIAL NA ATENÇÃO PRIMÁRIA 02

02 - O QUE É O DIABETES TIPO 3C? . 04

03 - DIETA MEDITERRÂNEA DE BAIXA CALORIA ALIADA A EXERCÍCIOS FÍSICOS ESTÃO ASSOCIADAS A MENOR INCIDÊNCIA DE DIABETES ... 05

04 - SEMAGLUTIDA RECEBE SINAL VERDE DA FDA PARA MASH 07

05 - NOVA COMBINAÇÃO DEMONSTRA EFICÁCIA E SEGURANÇA EM ENSAIO CLÍNICO DE MASH EM ESTÁGIO INTERMEDIÁRIO 08

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 - O PACIENTE COM DIABETES TIPO 2 E DOENÇA RENAL CRÔNICA EM ESTÁGIO INICIAL NA ATENÇÃO PRIMÁRIA

Raj, motorista de camião de entregas, tem uma história de 15 anos de Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e hipertensão arterial. A sua hemoglobina glicada (HbA1c) hoje é de 7.1%. A pressão arterial (TA) é de 132/84 mmHg, o índice de massa corporal (IMC) é de 29.5 kg/m² e a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) é de 59 mL/min/1.73 m². O pai do Raj faleceu devido a um enfarte agudo do miocárdio aos 68 anos de idade. A sua medicação atual é metformina XR 500 mg 2x/dia, dapagliflozina 10 mg 1x/dia, glimepirida 2 mg 1x/dia, atorvastatina 40 mg 1x/dia, losartan 50 mg 1x/dia, hidroclorotiazida 25 mg 1x/dia e amlodipina 10 mg 1x/dia. Eugene E. Wright Jr, MD: Olá, sou o Dr. Eugene Wright, médico consultor associado no Departamento de Medicina do Duke University Medical Center e diretor médico para melhoria de desempenho no South Piedmont Area Health Education Center. Quando as pessoas têm Diabetes mellitus tipo 2 de longa duração, como o Raj, é importante assumir que apresentam lesões cardiovasculares e renais até prova em contrário.

Sabemos que a HbA1c do Raj e a sua tensão arterial estão ligeiramente acima do objetivo. E a sua função renal parece estar moderadamente diminuída, com uma TFGe de 59 mL/min/1.73 m². Repararam que falta um teste importante na avaliação laboratorial do Raj para esclarecer o risco renal e cardiovascular? Vamos analisar o caso do Raj com mais detalhe. Reparam que o rácio albumina/creatinina urinária (RAC) não foi inicialmente apresentado no caso do Raj? Para além da TFGe, o RAC é um exame laboratorial muito importante para compreender plenamente o risco renal e cardiovascular. Quando observam uma TFGe de 59 mL/min/1,73 m², podem assumir que a função renal está um pouco reduzida, mas o RAC coloca essa pequena redução numa perspetiva diferente, pois o risco de progressão da doença renal aumenta duas a três vezes entre um RAC inferior a 30 e um RAC superior a 30 mg/g. O mapa de calor é uma excelente ferramenta visual para usar na discussão do risco com os doentes, risco de resultados renais e de resultados cardiovasculares. A equação de risco de insuficiência renal com 4 variáveis, conhecida como KFRE (Kidney Failure Risk Equation), indica que o risco do Raj de insuficiência renal é de 0.25% em 2 anos e de 0.98% em 5 anos, considerando a sua TFGe de 59 mL/min/1.73 m² e um RAC de 243 mg/g. É preferível discutir isto com os doentes explicando que este risco é 4 vezes superior ao de alguém com a mesma TFGe, mas com um RAC normal ou inferior a 30 mg/g. Não seria errado utilizar um agonista do recetor de GLP-1, mas existem muitos dados em pessoas com Diabetes mellitus tipo 2 sobre a finerenona e a doença renal crónica, assim como sobre a progressão da doença cardiovascular.

Trata-se de um comprimido. Não vai afetar o controle glicémico nem baixar a pressão arterial. Contudo, neste momento, o risco residual associado à doença renal crónica é a prioridade máxima. Tratamos a Diabetes mellitus tipo 2 para reduzir o risco de complicações como doença renal crónica, insuficiência cardíaca e doença cardiovascular aterosclerótica. Assim, ao analisar as opções terapêuticas do Raj, devemos ter em mente que o tratamento da Diabetes não se resume apenas ao controle da glicemia ou da HbA1c.

Trata-se de reduzir o risco de complicações. O ponto fundamental é assumir que os doentes com Diabetes tipo 2 de longa duração têm doença renal crónica e doença cardiovascular, e utilizar os exames laboratoriais para as excluir. Aos 5 anos, deve iniciar-se o rastreio de comorbilidades nos doentes com Diabetes tipo 1. Nos doentes com Diabetes tipo 2, realizamos o rastreio no momento do diagnóstico porque o risco começou antes do seu diagnóstico. Só um breve comentário sobre o que acabámos de ver. O médico do Raj foi muito perspicaz ao reconhecer que a doença renal crónica e a insuficiência cardíaca frequentemente ocorrem em simultâneo.

Assim, iniciou de forma muito apropriada a avaliação do risco de insuficiência cardíaca, bem como do risco de progressão da DRC. Agora, consideramos a monitorização da progressão da DRC. Avaliamos a TFGe e o RAC ao fim de 3 meses, altura em que esperamos observar uma diminuição significativa do RAC.

Os benefícios do tratamento tendem a acompanhar esta evolução, mas também procuramos uma melhoria do risco cardiovascular. No entanto, estes tratamentos não estão isentos de riscos de segurança, pelo que precisamos de medir o potássio ao fim de cerca de 1 mês e saber como agir caso este esteja elevado. Existe uma regra prática dos cincos que podemos utilizar. Iniciamos a finerenona se o potássio for menor ou igual a 5 mmol/L.

Suspendemos o tratamento com finerenona se o potássio subir para mais de 5.5 mmol/L. No início da terapêutica, também avaliamos para iniciar se a TFGe for maior ou igual a 25 mL/min/1.73 m² e o RAC for maior ou igual a 30 mg/g. Agora, foram realizados vários ensaios clínicos, os ensaios pivotais FIDELIO-DKD e FIGARODKD, juntamente com a análise conjunta no ensaio FIDELITY, que demonstraram o benefício da adição de finerenona. Podemos esperar uma redução do risco de cerca de um quinto para a progressão da doença renal crónica e de cerca de um quinto para o risco de insuficiência cardíaca. O ensaio FINEARTS-HF e a análise conjunta FINE-HEART foram recentemente publicados e demonstraram uma melhoria significativa no risco de progressão da insuficiência cardíaca. Uma meta-análise recente mostrou que a utilização de inibidores de SGLT2 em associação com finerenona não só reduz o risco de hipercaliemia, como também provoca uma melhoria significativa na redução do RAC. É também importante ter consciência de que pode ocorrer uma descida transitória da TFGe com qualquer uma destas terapêuticas: inibidores da ECA, inibidores de SGLT2 ou os ARM não esteroides. Considerem agora a insuficiência cardíaca e a necessidade de medir o NT-proBNP e realizar um ecocardiograma caso o NT-proBNP esteja elevado. É importante saber que os doentes com Diabetes, especialmente Diabetes de longa duração, apresentam risco de insuficiência cardíaca. Por definição, ter Diabetes tipo 2 coloca o doente no estádio A de insuficiência cardíaca. Realizam o NT-proBNP e, posteriormente, o ecocardiograma para determinar se o doente passou para um estádio superior, estádio B ou estádio C. Assim, um mês após iniciar a finerenona, o Raj fez a medição do potássio, e foi de 5.2 mmol/L.

A enfermeira contactou-o para lhe comunicar os resultados. Discutiu alguns ajustes dietéticos para ajudar a evitar um aumento adicional do potássio. O Raj referiu sentir-se, no geral, melhor e menos cansado ao subir escadas. Hoje é a consulta de seguimento aos 3 meses do Raj para discutir os resultados da TFGe, do RAC e do NT-proBNP. Será solicitada uma repetição de análises laboratoriais de potássio e outras análises de rotina. Agora vimos que o Raj regressou para a consulta de seguimento e passou algum tempo a conversar com a enfermeira. É muito importante pensar em como outros membros da equipe de cuidados de saúde podem ser fundamentais na recolha de dados.

Sabemos que, ao falar com os doentes, por vezes estes sentem-se mais à vontade para conversar sobre os seus sintomas com outros membros da equipa de cuidados, como o enfermeiro, e têm tendência a partilhar de forma mais honesta informações que podem não se lembrar de referir ao médico. Agora, as orientações da KDIGO recomendam adicionar um agonista do recetor de GLP-1 para controlo glicémico adicional, após metformina e um inibidor de SGLT2 nestes doentes. E os efeitos de um agonista do recetor de GLP-1 sobre a glicemia e a perda de peso são elevados. Os efeitos relativamente à insuficiência renal, à função renal e ao risco de insuficiência cardíaca também podem ser observados. O uso de um agonista do recetor de GLP-1 de ação prolongada, ou sob a forma de injeção semanal, pode ser benéfico, mas estes apresentam o risco de alguns efeitos adversos gastrointestinais. A realização de um ecocardiograma para diagnóstico de insuficiência cardíaca é essencial, especialmente nos doentes com NT-proBNP

aumentado. Assim, em resumo, temos um doente com Diabetes mellitus tipo 2 de longa duração, sinais iniciais de doença renal crónica, sinais precoces de doença cardiovascular, nomeadamente insuficiência cardíaca, com um controle glicémico que não está muito mau, que se apresenta agora para terapêutica adicional e para reduzir o seu risco de progressão tanto da doença renal crónica como da doença cardíaca. Utilizar finerenona, um ARM não esteroide, nestes doentes numa fase precoce e em combinação com um iSGLT2 e um inibidor da ECA ou um antagonista dos receptores da angiotensina permite realmente focar na minimização do risco de progressão tanto da doença renal crónica como da doença cardiovascular crónica.■

02 - O QUE É O DIABETES TIPO 3C?

Vamos iniciar com um caso comum na atenção primária. James, 48 anos, tem diagnóstico de Diabetes tipo 2 há cerca de quatro anos. Apresenta como história pregressa relevante episódios recorrentes de pancreatite aguda aos 20 anos, secundários ao consumo excessivo de álcool, estando em abstinência desde então.

O paciente procurou atendimento preocupado com oscilações nos níveis de glicemia e diarreia (não existe história familiar de câncer de intestino). James adquiriu por conta própria um monitor contínuo de glicose após episódios de hipoglicemia.

Atualmente, mantém peso estável, com índice de massa corporal (IMC) de 22 kg/m² e relação cintura-estatura de 0,48. A hemoglobina glicada (HbA1c) está acima da meta, em 10,2%. Faz uso de metformina 1g duas vezes ao dia, empagliflozina 25 mg/dia e sitagliptina 100 mg/dia. Apesar da adesão ao tratamento e do peso adequado, permanece com HbA1c elevada, o que gera frustração e preocupação com complicações do Diabetes.

Qual deve ser o próximo passo? Considerar a troca da metformina por uma formulação de liberação estendida para ver avaliar possível melhora da diarreia? Adicionar um hipoglicemiante oral de quarta linha, como a glipizida (uma sulfonilureia), ou inciar uma opção injetável, como um agonista do receptor do peptídeo 1 glucagonoide (GLP-1) ou insulina, para tentar reduzir a hiperglicemia? Solicitar teste imunoquímico fecal quantitativo para rastrear sangue oculto nas fezes? Verificar os níveis de peptídeo C e autoanticorpos para investigar insulinopenia ou evolução para Diabetes autoimune, como o Diabetes autoimune latente em adultos (LADA), que é essencialmente Diabetes tipo 1 de surgimento lento? Ou adotar uma abordagem diferente?

James provavelmente tem Diabetes tipo 3c. E aqui surge a pergunta: “O que é Diabetes tipo 3c e por que isso importa na atenção primária?” Trata-se do Diabetes associado a doenças, trauma ou cirurgia relacionados ao pâncreas exócrino, sendo muitas vezes confundido com Diabetes tipo 2, motivo pelo qual vale a discussão.

O pâncreas exerce função endócrina, produzindo insulina (células beta) e glucagon (células alfa), e função exócrina, responsável pela secreção de enzimas digestivas (como amilase, lipase e proteases). Ambas podem ser comprometidas no Diabetes tipo 3c.

A principal causa é a pancreatite aguda ou crônica, sendo a crônica responsável por cerca de 75% dos casos. Outras causas são o câncer de pâncreas, cirurgia pancreática, trauma, fibrose cística e hemocromatose. Na minha prática clínica, tenho observado com cada vez mais frequência o Diabetes tipo 3c associado ao câncer de pâncreas, geralmente logo após o diagnóstico oncológico. A incidência desse tipo de câncer tem aumentado de forma contínua em escala global na última década, e a sobrevida em cinco anos permanece bastante desfavorável.

Por que é importante identificar corretamente o Diabetes tipo 3c? Pacientes com esse diagnóstico, como James, têm quase duas vezes mais chances de apresentar controle glicêmico inadequado e maior risco de hipoglicemia, que infelizmente pode ser bastante prolongada. Isso ocorre pela perda

da produção de glucagon pelas células alfa do pâncreas. O glucagon integra a resposta hormonal contrarregulatória à hipoglicemia, estimulando a liberação hepática de glicose, e sua ausência compromete esse mecanismo de defesa.
Outro ponto relevante é que esses pacientes têm mais chances de precisar de insulina em até cinco anos após o diagnóstico, intervalo semelhante ao de James. Portanto, é fundamental, na atenção primária, perguntar sobre antecedentes de doenças pancreáticas ao avaliar qualquer novo caso de Diabetes.

Alguns achados clínicos que podem indicar a possibilidade de Diabetes tipo 3c ou insuficiência exócrina pancreática são: diarreia e esteatorreia (ou fezes gordurosas, espumosas, flutuantes e com mau cheiro), desconforto abdominal, flatulência, distensão abdominal, perda de peso, fadiga e controle irregular da glicemia se houver disfunção exócrina grave.

Na atenção primária, a dosagem da elastase fecal 1 é um exame útil: baixos níveis da enzima sugerem insuficiência exócrina pancreática. Além disso, os níveis de peptídeo C são geralmente baixos, enquanto anticorpos pancreáticos estão ausentes.

No Diabetes tipo 3c, o acompanhamento é feito geralmente na atenção secundária, por endocrinologistas e gastroenterologistas. A base do tratamento é a reposição de enzimas pancreáticas para corrigir a má absorção.

Esse tipo de Diabetes aumenta o risco de osteopenia e osteoporose devido à possível má absorção de vitamina D, sendo recomendada a suplementação vitamínica. Além disso, está associado a maior risco de câncer de pâncreas, exigindo vigilância clínica continua.

Quanto ao controle glicêmico, deve-se evitar o uso de incretinas. Inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) ou gliptinas, como a sitagliptina, agonistas do receptor do GLP-1, como a semaglutida, e agonistas duplos do receptor do GLP-1 e do polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP), como a tirzepatida, também são proscritos. Essa recomendação se deve a uma suposta associação com pancreatite e potencial piora dos sintomas gastrointestinais.
A metformina pode ser usada e, inclusive, ter um efeito protetor contra o câncer de pâncreas. Sulfonilureias como a glipizida são menos eficazes devido ao declínio da função das células beta no Diabetes tipo 3c e ao aumento do risco de hipoglicemia. Inibidores do cotransportador de sódio-glicose do tipo 2 (SGLT-2) também podem ser considerados, embora haja aumento do risco de cetoacidose diabética em função da deficiência de insulina característica desse tipo de Diabetes.

Pacientes em uso de inibidores do SGLT-2 devem receber orientações sobre a necessidade de suspensão ou reajuste de dose em caso de doenças agudas que possam interferir na glicemia. Em última análise, a maioria dos indivíduos com Diabetes tipo 3c necessitará de insulina quando a HbA1c estiver muito elevada.

No caso do paciente James, solicitei um exame de fezes que mostrou baixos níveis de elastase fecal 1, confirmando a suspeita de Diabetes tipo 3c com insuficiência exócrina pancreática. Encaminhei-o aos colegas da atenção secundária para iniciar a insulina e tratamento da insuficiência pancreática exócrina. Também suspendi a sitagliptina.■

03 - DIETA MEDITERRÂNEA DE BAIXA CALORIA ALIADA A EXERCÍCIOS FÍSICOS ESTÃO ASSOCIADAS A MENOR INCIDÊNCIA DE DIABETES

— Ensaio encontra mais um benefício em adultos mais velhos com síndrome metabólica e IMC alto

Principais Conclusões

Uma intervenção que combinou uma dieta mediterrânea de baixa caloria e exercícios resultou em menor incidência de Diabetes em adultos mais velhos.

Os homens tiveram uma redução maior no risco de Diabetes com a intervenção do que as mulheres.
O estudo foi realizado na Espanha e a dieta pode não ser tão fácil de seguir nos EUA
A combinação de atividade física com uma dieta mediterrânea de baixa caloria levou a uma menor incidência de Diabetes em adultos mais velhos e em risco, de acordo com uma análise secundária de um estudo randomizado espanhol.

Entre quase 5.000 adultos com síndrome metabólica e sobrepeso ou obesidade no estudo PREDIMED-Plus, aqueles que seguiram essa intervenção tiveram um risco 31% menor de Diabetes tipo 2 ao longo de 6 anos em relação àqueles que receberam apenas aconselhamento ad libitum sobre dieta mediterrânea
(aHR 0,69, IC 95% 0,59-0,82).

Isso se traduziu em uma redução absoluta de 2,6 casos de Diabetes por 1.000 pessoas-ano, com incidência de 9,5% versus 12%, Jordi Salas-Salvadó, MD, PhD, da Universitat Rovira i Virgili na Espanha, e colegas relataram no *Annals of Internal Medicine*.

Consistentemente uma dieta de alta qualidade para a saúde dieta mediterrânea concentra-se no alto consumo de alimentos de origem vegetal, no consumo moderado de peixes, aves e laticínios, com vinho tinto opcional, e no baixo consumo de carnes vermelhas, doces e bebidas açucaradas. Alimentos comuns na dieta incluem azeite de oliva extravirgem, frutas, verduras, legumes, nozes e grãos integrais.

“A dieta mediterrânica, rica em fibras, grãos integrais, antioxidantes e compostos anti-inflamatórios, é conhecida por reduzir o risco de Diabetes, mesmo na ausência de perda de peso", escreveram Salas-Salvadó e coautores, embora também promova a perda de peso, como visto no PREDIMED-Plus.

"Embora não exista uma estratégia alimentar única para a prevenção do Diabetes, a maior palatabilidade e a aceitação cultural da dieta mediterrânea podem torná-la uma opção de perda de peso altamente sustentável e a longo prazo, quando combinada com uma ingestão energética moderadamente reduzida", afirmaram Salas-Salvadó e coautores. "Os médicos devem considerar recomendar essa abordagem para pacientes com sobrepeso ou obesidade, especialmente quando as recomendações dietéticas mediterrâneas convencionais por si só se mostrarem nsuficientes."

No entanto,
Sharon Herring, MD, MPH, e Gina Tripicchio, PhD, MSEd, ambas da Temple University na Filadélfia, apontaram que este estudo foi conduzido apenas na Espanha e que manter esse tipo de dieta pode ser mais desafiador em países como os EUA.

“Os participantes do estudo receberam azeite de oliva extravirgem para apoiar a adesão e a retenção; nos Estados Unidos, os preços do azeite de oliva extravirgem quase dobraram desde 2021 devido a uma combinação de fatores, incluindo mudanças climáticas, aumento dos custos de produção, interrupções na cadeia de suprimentos e agora tarifas”, observaram em um editorial que acompanha o estudo. "[O] grande número de contatos com nutricionistas durante o estudo pode ser difícil de ser amplamente expandido nos Estados Unidos, devido aos desafios de acesso à assistência médica e ao reembolso de serviços de prevenção."

Para o estudo randomizado de grupos paralelos PREDIMED-Plus, 4.746 adultos foram inscritos em 23 centros entre setembro de 2013 e dezembro de 2016. Os homens tinham entre 55 e 75 anos, e as mulheres, entre 60 e 75 anos. Todos tinham um índice de massa corporal (IMC) basal de ≥27 a <40, sem doença cardiovascular ou Diabetes.

Os participantes tinham pelo menos três componentes da síndrome metabólica, que incluem: circunferência da cintura de 80 cm ou mais em mulheres e 94 cm ou mais em homens, triglicerídeos elevados

(≥150 mg/dL), nível reduzido de colesterol HDL (<40 mg/dL), pressão arterial elevada (≥150/85 mm Hg) e glicemia de jejum elevada (≥100 mg/dL).

O grupo de intervenção foi orientado a seguir a dieta mediterrânea com um déficit de 600 calorias, consumindo 35-40% das calorias provenientes de gordura, 40-45% de carboidratos e aproximadamente 20% de proteínas. A dieta foi combinada com 45 minutos diários de atividade física aeróbica progressivamente aumentada, como caminhada rápida, em 6 dias por semana, juntamente com exercícios de força 2 dias por semana e exercícios de flexibilidade e equilíbrio 3 dias por semana.

As pessoas no grupo de intervenção perderam 3,7% do peso corporal (-3,3 kg), em comparação com 0,6% (-0,6 kg) no grupo de controle. O grupo de intervenção também perdeu mais circunferência da cintura (-3,6 vs -0,3 cm).

Em uma análise de subgrupo pré-especificada, os homens apresentaram maior redução no risco de Diabetes com a intervenção do que as mulheres (P = 0,035 para interação). As interações para idade, nível educacional, IMC, razão cintura-altura e nível basal de glicose não foram significativas.

Ambos os grupos apresentaram aumento semelhante no uso de medicamentos anti-hipertensivos e hipolipemiantes. O grupo controle apresentou um aumento maior no uso de medicamentos antidiabéticos (11,7% vs. 9,5% no 6º ano, P = 0,018).

Como a intervenção consistiu em três componentes, é "difícil separar a proporção de benefícios devido às mudanças em cada um", observaram os pesquisadores.■

04 - SEMAGLUTIDA RECEBE SINAL VERDE DA FDA PARA MASH

— Primeiro GLP-1 para doença hepática progressiva obtém aprovação acelerada

A FDA expandiu a indicação de semaglutida (Wegovy) para o tratamento de adultos com esteato-hepatite associada à disfunção metabólica não cirrótica (MASH), informou a agência anunciado.

O agonista do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) obteve aprovação acelerada para pacientes com MASH e fibrose hepática moderada a avançada, mas sem cirrose, a ser administrado como uma injeção subcutânea de 2,4 mg uma vez por semana, juntamente com dieta e exercícios, informou a farmacêutica Novo Nordisk observado.

A semaglutida é o primeiro agente GLP-1 aprovado pela FDA para o tratamento de MASH, uma doença hepática progressiva que afeta cerca de 6% de todos os adultos e mais de 30% dos indivíduos com obesidade ou Diabetes. Os pacientes frequentemente são assintomáticos ou apresentam sintomas inespecíficos. Se não for tratada, a doença pode evoluir para cirrose, câncer de fígado ou a necessidade de transplante de fígado.

A única outra terapia aprovada pela FDA para MASH é o agonista do receptor do hormônio tireoidiano β resmetirom (Rezdiffra), que obteve aprovação acelerada em março de 2024.

A aprovação da semaglutida foi apoiada pela primeira parte do ensaio clínico de fase III ESSENCE. Em 72 semanas, a semaglutida levou a taxas mais altas de resolução da esteato-hepatite sem agravamento da fibrose (63% vs. 34% com placebo) e de melhora da fibrose sem agravamento da esteato-hepatite (37% vs. 22%, P < 0,0001 para ambos), relataram Philip Newsome, PhD, do King's College Hospital em Londres, e colaboradores no *New England Journal of Medicine.*

O dobro de pacientes em tratamento com semaglutida atingiram o desfecho duplo de

resolução de MASH e melhora da fibrose (33% vs 16%, *P* < 0,0001).
Quando Newsome apresentou a análise provisória na reunião anual de 2024 da Associação Americana para o Estudo de Doenças Hepáticas, as descobertas receberam aplausos prolongados. Um membro da plateia chamou os resultados de "o ponto alto da nossa reunião", e outro os rotulou como "um momento decisivo para a área de MASH".

A segunda parte do estudo ESSENCE, em andamento, avaliará o efeito da semaglutida na sobrevida livre de cirrose, com a aprovação total da indicação condicionada à demonstração de benefício clínico. O estudo continuará por um total de 240 semanas "para determinar se a melhora da inflamação e da cicatrização observada após 72 semanas se traduz em redução de mortes, transplantes de fígado e outros eventos relacionados ao fígado", observou a FDA.
Os efeitos colaterais mais comuns da semaglutida incluem sintomas gastrointestinais, como náusea, diarreia, vômito, constipação e dor abdominal, além de dor de cabeça, fadiga, tontura, inchaço, arrotos, hipoglicemia em pacientes com Diabetes tipo 2 e sintomas respiratórios superiores.

O agonista do receptor GLP-1 foi aprovado pela primeira vez na dose mais alta de 2,4 mg em 2021 para controle crônico de peso em adultos, com a indicação expandida para crianças anos ou mais no ano seguinte. Em 2024, foi aprovado para reduzir o risco de eventos cardiovasculares graves adultos com doenças cardiovasculares que estejam acima do peso ou obesos.

A semaglutida em dose mais baixa foi aprovada pela primeira vez nela em 2017, sob o nome comercial Ozempic, para o tratamento de Diabetes tipo 2 e redução do risco de eventos cardiovasculares graves em adultos com Diabetes tipo 2 e doença cardíaca conhecida. Em 2019, foi aprovada uma forma oral de semaglutida (Rybelsus) para Diabetes tipo 2. ■

05 - NOVA COMBINAÇÃO DEMONSTRA EFICÁCIA E SEGURANÇA EM ENSAIO CLÍNICO DE MASH EM ESTÁGIO INTERMEDIÁRIO

— Dados da fase II sobre ervogastat mais clesacostat apoiam a investigação contínua, dizem os pesquisadores

Principais Conclusões

Mais de 60% dos pacientes que receberam ervogastat mais clesacostat por 48 semanas obtiveram resolução da MASH sem piora da fibrose.

A combinação foi associada a uma piora no perfil lipídico e de apolipoproteína em jejum. Os eventos adversos incluíram piora do Diabetes, possivelmente devido ao desenho do estudo.

A combinação experimental de ervogastat mais clesacostat demonstrou eficácia e segurança para pacientes com esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (MASH) confirmada por biópsia e fibrose em estágio 2 ou 3 no estudo de fase II MIRNA. Em 255 pacientes, 66% dos que receberam ervogastat 150 mg e clesacostat 5 mg atingiram o desfecho primário de resolução da MASH sem piora da fibrose, melhora de pelo menos um estágio da fibrose sem piora da MASH, ou ambos, na semana 48, em comparação com 38% dos que estavam no grupo placebo (diferença de tratamento 0,27, IC 95% 0,07-0,43), relatou Vincent Wai-Sun Wong, MD, da Universidade Chinesa de Hong Kong, e colegas.

香港中文大學
The Chinese University of Hong Kong

Além disso, 63% dos que receberam ervogastat 300 mg e clesacostat 10 mg atingiram esse desfecho primário composto (diferença de tratamento 0,25, IC 95% 0,04-0,42). No entanto, nenhuma dose de monoterapia com ervogastat atingiu esse desfecho primário, observou a equipe de Wong no *periódico Lancet Gastroenterology & Hepatology.*

A proporção de pacientes que receberam 150 mg de ervogastat, um inibidor da diacilglicerol aciltransferase 2 (DGAT2), mais 5 mg de clesacostat, um inibidor da acetil-coenzima A carboxilase (ACC), que obtiveram resolução da MASH "estava de acordo com o melhor efeito do tratamento relatado até agora com um agonista do receptor GLP-1–polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP)", escreveram os autores.

Vale ressaltar que significativamente mais pacientes alcançaram resolução da MASH sem piora da fibrose com ambas as doses da terapia combinada em comparação ao placebo, mas a segunda parte do desfecho composto — pelo menos um estágio de melhora da fibrose sem piora da MASH — não foi melhor em nenhum grupo experimental em comparação ao placebo. Além disso, ervogastat mais clesacostat foi associado a um "provável perfil lipídico e de apolipoproteína em jejum indesejável", disseram Wong e colaboradores. Por exemplo, a dose mais alta da terapia combinada foi associada a um aumento de quase 50% nos triglicerídeos em relação ao valor basal. O aumento de triglicerídeos foi de 25% para a dose combinada mais baixa. Ambas as doses foram associadas a reduções de aproximadamente 20% no colesterol HDL e na apolipoproteína A1. Os níveis de lipídios e apolipoproteína retornaram ao valor basal após o término do tratamento.

"Os dados combinados de eficácia, segurança e tolerabilidade com o ervogastat apoiam a investigação contínua para seu uso como uma potencial opção de tratamento para pacientes com MASH e fibrose hepática", concluíram. "Embora a eficácia do ervogastat mais clesacostat seja robusta, os efeitos adversos lipídicos e apolipoproteicos em um cenário que permite ajuste de dose e/ou início do tratamento para dislipidemia tornam essa combinação menos atraente para desenvolvimento contínuo na população-alvo, que também apresenta risco cardiovascular aumentado.»

Em um editorial que acompanha manuel Castro Cabezas, MD, do Erasmus Medical Center em Roterdã, Holanda, e Vivian de Jong, candidata a doutorado na UMC Utrecht, na Holanda, concordaram que os resultados da fase II justificam uma investigação mais aprofundada.

"Em conjunto, esses dados corroboram um ensaio de fase 3 mais abrangente com a combinação de ervogastat e clesacostat", escreveram. "Os efeitos mais fortes são esperados para a esteatose hepática, mas outros desfechos também são relevantes." No entanto, a dupla recomendou cautela no futuro. "Em particular, a saúde cardiovascular pode ser um problema com o uso de ervogastat e clesacostat devido aos efeitos negativos nos níveis séricos de triglicerídeos e HDL [colesterol] observados neste estudo", observaram.

O estudo MIRNA, duplo-cego, duplo-dummy e randomizado, foi conduzido em 198 centros clínicos em 11 países. Os pacientes foram designados para monoterapia com ervogastat, com doses variando de 25 mg a 300 mg, terapia combinada em dois níveis de dose (ervogastat 150 ou 300 mg mais clesacostat 5 ou 10 mg) ou placebo duas vezes ao dia, durante 48 semanas.

O evento adverso mais comum foi o controle inadequado do Diabetes. No entanto, isso pode ser atribuído ao desenho do estudo, explicaram os pesquisadores. Os pacientes do estudo que receberam doses de metformina superiores a 1 g por dia reduziram a dose para 1 g por dia ou menos antes da randomização devido ao potencial do ervogastat aumentar as concentrações plasmáticas de metformina.

Por fim, uma limitação importante do estudo foi o baixo número de pacientes recrutados. O estudo foi conduzido com apenas 73% do número planejado de pacientes. O tamanho reduzido da amostra provavelmente resultou em uma resposta ao placebo na histologia, mais sensível a pequenas variações no número de pacientes classificados como respondedores.