ISSN 1517-6428

Impresso Especial
9912298509 DR/SPM
ANAD
CORREIOS

Diabetes Clínica News

REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO DIABETES E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

DE 08 À 12
SETEMBRO
2025

ÍNDICE

01 - FDA APROVA O PRIMEIRO MEDICAMENTO PARA DOENÇA HEPÁTICA GRAVE 02

02 - SEMAGLUTIDA RECEBE SINAL VERDE DA FDA PARA MASH 03

03 - PESQUISA SOBRE 'GORDURA OCULTA' MOSTRA QUE SAÚDE NÃO SE RESUME APENAS À 'PERDA MÁXIMA DE PESO' 04

04 - EMPAGLIFLOZINA PRESERVA A FUNÇÃO RENAL EM PACIENTES COM ATAQUE CARDÍACO 05

05 - GLICOSE PLASMÁTICA ELEVADA EM 1 HORA PODE INDICAR RISCO DE PRÉ-DIABETES 06

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 - FDA APROVA O PRIMEIRO MEDICAMENTO PARA DOENÇA HEPÁTICA GRAVE

— Resmetirom Indicado Para Pacientes Com Nash E Cicatrizes Hepáticas

A FDA concedeu aprovação acelerada ao resmetirom (Rezdiffra) como o primeiro tratamento para adultos com esteato-hepatite não alcoólica (NASH) não cirrótica, agora também conhecida como esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (MASH).

Um agente oral de administração única diária, o resmetirom é um agonista seletivo do receptor do hormônio tireoidiano (THR)-β direcionado ao fígado, desenvolvido para atingir as principais causas subjacentes da NASH; o medicamento é indicado especificamente para pacientes com NASH com fibrose hepática moderada a avançada, consistente com fibrose em estágios F2 a F3, e deve ser usado junto com dieta e exercícios, de acordo com a agência.

"Anteriormente, pacientes com NASH que também apresentavam cicatrizes hepáticas significativas não tinham um medicamento que pudesse tratar diretamente a lesão hepática", disse Nikolay Nikolov, médico do Centro de Avaliação e Pesquisa de Medicamentos da FDA, em um comunicado. A aprovação de hoje do Rezdiffra oferecerá, pela primeira vez, uma opção de tratamento para esses pacientes, além de dieta e exercícios.

Resultado da progressão da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), a NASH pode levar à fibrose e disfunção hepática, aumentando o risco de transplante e carcinoma hepatocelular. A condição é frequentemente associada à hipertensão e ao Diabetes.

De acordo com algumas estimativas, 6 milhões ou mais de americanos têm NASH com fibrose em estágios F2 a F3, um número que só deve aumentar nos próximos anos.

Resultados do estudo de fase III MAESTRO-NASH em andamento apoiou a aprovação, que relatou resolução de NASH sem piora da fibrose em 25,9% dos pacientes com uma dose de 80 mg de resmetirom e 29,9% daqueles que receberam uma dose de 100 mg, em comparação com 9,7% daqueles que receberam placebo ($P < 0,001$ para ambas as comparações com placebo).

A melhora da fibrose em pelo menos um estágio, sem piora da pontuação de atividade da NAFLD, foi alcançada em 24,2%, 25,9% e 14,2%, respectivamente ($P < 0,001$ para ambas as comparações com placebo).

O estudo incluiu apenas pacientes com biópsia hepática que mostrou inflamação devido a NASH com cicatrização hepática moderada ou avançada, embora as informações de prescrição do medicamento não inclui um requisito de biópsia para diagnóstico, observou a farmacêutica Madrigal Pharmaceuticals.

"A aprovação do primeiro medicamento para NASH é uma verdadeira mudança radical para os profissionais de saúde, a comunidade de pesquisa e, mais importante, para os pacientes que vivem com essa grave doença hepática", disse o pesquisador do MAESTRO, Stephen Harrison, MD, da Pinnacle Clinical Research em San Antonio, em um comunicado à imprensa da Madrigal. Com base nos robustos dados de eficácia e segurança gerados em dois grandes estudos de fase III MAESTRO, acredito que o Rezdiffra se tornará a terapia fundamental para pacientes com NASH com fibrose hepática moderada a avançada.

Como condição para a aprovação acelerada, a Madrigal Pharmaceuticals será obrigada a conduzir um estudo pós-comercialização para verificar e descrever o benefício clínico do medicamento nessa população de pacientes.

Essa pesquisa "determinará se os resultados positivos observados nos estudos MAESTRO levarão à redução do risco de progressão para cirrose, insuficiência hepática, necessidade de transplante de fígado e mortalidade prematura", disse Harrison.

Nos ensaios clínicos, os efeitos colaterais mais comuns do resmetirom incluíram diarreia, náusea, prurido, dor abdominal, vômito, constipação e tontura. A diarreia e a náusea geralmente começaram logo no início do tratamento e foram de gravidade leve a moderada.

O resmetirom não deve ser usado em pacientes com cirrose descompensada, afirmou a FDA, e o medicamento deve ser interrompido caso os pacientes apresentem sinais ou sintomas de piora da função hepática. O resmetirom também não deve ser tomado concomitantemente com outros medicamentos, particularmente aqueles que reduzem o colesterol.

Os comprimidos de resmetirom vêm em três doses: 60 mg, 80 mg e 100 mg, mas a dosagem recomendada é baseada no peso corporal do paciente: 100 mg uma vez ao dia para pacientes que pesam 100 kg (220 lbs) ou mais ou 80 mg uma vez ao dia para aqueles abaixo desse peso.

Madrigal disse que o resmetirom deverá estar disponível nos EUA em abril e será distribuído por uma rede limitada de farmácias especializadas.■

02 - 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 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 em adultos com doenças cardiovasculares que estejam acima do peso ou obesos.

A semaglutida em dose mais baixa foi aprovada pela primeira vez 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.■

03 - PESQUISA SOBRE 'GORDURA OCULTA' MOSTRA QUE SAÚDE NÃO SE RESUME APENAS À 'PERDA MÁXIMA DE PESO'

À medida que medicamentos como Ozempic e Wegovy disparam em popularidade, alguns especialistas em obesidade de Massachusetts alertam que uma perda drástica de peso pode não ser garantia de uma saúde perfeita.

Suas preocupações decorrem de pesquisas sobre um tipo de "gordura muscular" oculta — observada tanto em pacientes magros quanto com sobrepeso. Acredita-se que esse tipo de gordura, conhecido como tecido adiposo intramuscular, desempenhe um papel no Diabetes, em certos problemas físicos relacionados ao envelhecimento e na inflamação.

Pesquisadores do Mass General Brigham e da Harvard Medical School dizem que seu novo estudo sobre riscos cardíacos associados a essa gordura levanta mais questões sobre se os medicamentos para perda de peso podem fazer com que as pessoas negligenciem medidas importantes de saúde, além dos quilos ganhos ou perdidos.

Os pesquisadores examinaram a composição corporal dos pacientes para verificar a distribuição da gordura e identificaram o tecido adiposo oculto.

O estudo constatou que, para cada aumento de 1% nesse tipo de gordura, havia um aumento de 7% no risco de eventos cardiovasculares graves, incluindo ataques cardíacos e insuficiência cardíaca.

O estudo, conduzido no Laboratório de Estresse Cardíaco do Hospital Brigham and Women's, incluiu participantes com pesos variados. Mas todos apresentaram sintomas cardíacos, como dores no peito ou falta de ar. A descoberta de que pacientes com mais gordura muscular oculta apresentavam maior risco de um evento cardíaco grave sugere que não é apenas a

quantidade, mas também a qualidade e a distribuição da gordura que afetam a saúde cardiovascular, concluíram os pesquisadores.

A Dra. Viviany Taqueti, principal autora do estudo e diretora do Laboratório de Estresse Cardíaco, disse que as terapias que levam à perda de peso rápida e significativa agem como ferramentas diretas, mas podem não ter como alvo tipos específicos de gordura, como o tecido adiposo intramuscular — e podem até resultar na perda de tecido muscular precioso.

Saúde não se trata apenas de perda máxima de peso", disse Taqueti. "Trata-se, na verdade, de perda de peso intencional e cuidadosa que beneficia sua saúde cardiovascular.

O estudo não se concentrou especificamente nos impactos de medicamentos com GLP-1, como o Ozempic. Taqueti acrescentou que exames aprofundados de tecido adiposo intramuscular em todos os pacientes seriam impraticáveis, pois são caros e demorados. No entanto, afirmou ela, o estudo reforça a ideia de que mais pesquisas são necessárias sobre medicamentos com GLP-1 e seus efeitos em diferentes tipos de gordura.

Outros pesquisadores também pediram mais pesquisas sobre os efeitos dos medicamentos GLP-1. O Dr. Dariush Mozaffarian, diretor do Instituto de Alimentos como Medicamentos da Universidade Tufts, disse que a pesquisa de Taqueti não é totalmente nova, mas fornece outro exemplo de como o tipo de gordura e sua distribuição são mais importantes do que a perda total de peso.

"O problema com os GLP-1 é que eles não preservam preferencialmente a massa muscular magra. Então, quando as pessoas perdem peso com esses medicamentos, elas perdem gordura e músculo, e isso pode ter consequências metabólicas a longo prazo", disse Mozaffarian, que não participou do estudo de Harvard.

Mais de 2.000 pessoas começam a tomar medicamentos GLP-1 todos os meses em Massachusetts, de acordo com a maior seguradora do estado, a Blue Cross Blue Shield of Massachusetts, que anunciou recentemente que não cobrirá mais os medicamentos exclusivamente para perda de peso, na maioria dos casos. A seguradora relatou que os gastos com esses medicamentos aumentaram em US$ 200 milhões no ano passado.

Além do custo, Mozaffarian disse que outra preocupação é quanto tempo os pacientes permanecem com esses tratamentos . Pesquisas sugerem que cerca de 65% dos pacientes interrompem os medicamentos após um ano, embora a taxa seja menor para pacientes que tomam medicamentos para Diabetes.

"Isso leva a uma espécie de ciclo de perda de peso, ou ioiô. É isso que torna os GLP-1 tão perigosos quando se perde peso rapidamente", disse Mozaffarian. "Você perde músculos, ossos e gordura.»

Mozaffarian afirma que mais pesquisas são necessárias sobre os efeitos a longo prazo dos medicamentos com GLP-1 na saúde. E, dado o custo, ele defende uma abordagem que leve em consideração diversas medidas de saúde, incluindo peso, pressão arterial e níveis de colesterol, dieta e exercícios.

“É antiético e suicídio econômico nacional prescrever GLP-1s sem uma programação nutricional e de estilo de vida robusta”, disse Mozaffarian.■

04 - EMPAGLIFLOZINA PRESERVA A FUNÇÃO RENAL EM PACIENTES COM ATAQUE CARDÍACO

Conclusão do Estudo: Os inibidores de SGLT2 tornaram-se um dos principais medicamentos utilizados no tratamento de Diabetes, insuficiência cardíaca e doença renal crônica. No entanto, há dúvidas sobre a segurança do uso desses medicamentos

em pacientes após um ataque cardíaco recente, devido à preocupação com a possibilidade de prejudicar a função renal em pacientes potencialmente instáveis.

Esta análise secundária do estudo EMPACT-MI demonstra que o inibidor de SGLT2, empagliflozina, preservou a função renal e foi seguro para uso em pacientes com infarto. Os pesquisadores descobriram que, após dois anos de uso do medicamento por pacientes com infarto, a função renal permaneceu estável e sem danos, enquanto os pacientes que receberam placebo apresentaram piora significativa da função renal.

Mesmo em pacientes com infarto e função renal comprometida, os pesquisadores descobriram que os inibidores de SGLT2 reduziram as complicações da insuficiência cardíaca. Isso é importante considerando que medicamentos benéficos para pacientes sem doença renal às vezes não funcionam para pacientes com doença renal. Este não foi o caso com a empagliflozina.

Por Que Este Estudo é Importante: Muitos pacientes com infarto que poderiam se beneficiar de inibidores de SGLT2 não recebem esses medicamentos atualmente, pois muitos médicos temem que eles possam prejudicar a função renal. Os resultados deste estudo, o maior ensaio clínico até o momento com um inibidor de SGLT2 em pacientes com infarto, podem mudar isso.

Como a Pesquisa Foi Conduzida: Pesquisadores randomizaram 6.522 pacientes hospitalizados com ataque cardíaco para receber um inibidor de SGLT2 ou placebo, em média cinco dias após o ataque cardíaco. Os pacientes foram acompanhados por, em média, um ano e meio.

Resultados do Estudo: A empagliflozina reduziu o total de hospitalizações por insuficiência cardíaca em 33% (2,4 eventos por 100 pessoas-ano no grupo empagliflozina e 3,6 eventos por 100 pessoas-ano no grupo placebo), com efeitos consistentes de acordo com a função renal.

A diferença na alteração da TFGe (uma medida da função renal) entre a empagliflozina e o placebo foi de 4,1 ml/min/1,73 m²), indicando piora significativa da função renal no grupo placebo após dois anos.

O Que o Estudo Significa Para Médicos e Pacientes: Os médicos devem estar vigilantes quando se trata de tratar pacientes que podem se beneficiar de inibidores de SGLT2 e não suspender a terapia devido a um ataque cardíaco recente ou por causa de doença renal, uma vez que os resultados deste estudo mostram que esses medicamentos não afetarão a função renal.

Citações: "Os inibidores de SGLT2 são subutilizados na prática clínica. Esses dados reforçam a segurança do uso dessa classe de medicamentos quando indicado, mesmo em pacientes após um ataque cardíaco recente e com função renal comprometida", afirma o pesquisador principal, Dr. Bhatt.

Sobre o Estudo EMPACT-MI: O estudo EMPACT-MI (EMPAgliflozina para a prevenção de insuficiência cardíaca crônica e mortalidade após infarto agudo do miocárdio, NCT04509674) é um estudo de superioridade multicêntrico, randomizado, de grupos paralelos, duplo-cego e controlado por placebo que investiga o efeito da empagliflozina na mortalidade por todas as causas e na hospitalização devido a insuficiência cardíaca em adultos que sofreram um ataque cardíaco.

Os participantes não tinham histórico de insuficiência cardíaca crônica e eram elegíveis independentemente do status de Diabetes tipo 2 e doença renal crônica. O EMPACT-MI incluiu mais de 6.500 adultos de 22 países. Os participantes do estudo foram randomizados para receber empagliflozina 10 mg ou placebo, uma vez ao dia, ambos além do tratamento padrão dentro de 14 dias da admissão hospitalar por ataque cardíaco.

O estudo clínico EMPACT-MI foi conduzido, analisado e relatado pela Boehringer

Ingelheim em parceria com o Duke Clinical Research Institute (DCRI), com financiamento da Boehringer Ingelheim e da Lilly.

Os resultados primários do estudo EMPACT-MI foram apresentados na Sessão Científica Anual do American College of Cardiology, de 6 a 8 de abril de 2024, em Atlanta, e publicados no *New England Journal of Medicine* .■

05 - GLICOSE PLASMÁTICA ELEVADA EM 1 HORA PODE INDICAR RISCO DE PRÉ-DIABETES

A concentração de glicose plasmática de uma hora (PG de 1 h) pode prever melhor o pré-Diabetes futuro do que a PG em jejum (FPG) e a PG de 2 h, de acordo com os resultados de um estudo publicado no *Diabetes Care* .

A Associação Americana de Diabetes (ADA) define pré-Diabetes com base nas concentrações de FPG e PG de 2 horas, mas estudos epidemiológicos sugerem que aproximadamente 40% dos pacientes que desenvolvem Diabetes tipo 2 (DT2) têm concentrações normais de FPG e PG de 2 horas.

Pesquisadores do Centro de Ciências da Saúde da Universidade do Texas em San Antonio, nos Estados Unidos, e do Instituto Dasman de Diabetes, no Kuwait, obtiveram dados do San Antonio Heart Study, um estudo epidemiológico de base populacional sobre Diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares. Indivíduos (N = 1.557) que não apresentavam Diabetes tipo 2 no início do estudo e que foram submetidos a um teste oral de tolerância à glicose (TTGO) no início do estudo e no acompanhamento foram avaliados para determinar a capacidade da concentração de PG em 1 hora em predizer pré-Diabetes.

Apesar de indivíduos com NGT e PG de 1 h [maior que] 155 mg/dL apresentarem maior risco futuro de desenvolver DM2, uma grande proporção progride para pré-Diabetes e, portanto, apresenta maior risco de desenvolver DM2 mais tarde na vida.
No início do estudo, 1.261 indivíduos tinham tolerância normal à glicose (TNG) e 296 tinham pré-Diabetes, de acordo com os critérios da ADA.

Entre todos os participantes em 7,5 anos, 74,8% mantiveram a NGT em um ponto de corte de PG de 1 hora de menos de 155 mg/dL, 83,2% mantiveram a NGT em um ponto de corte de menos de 120 mg/dL, 37,1% mantiveram a NGT em um ponto de corte de 120 a 154 mg/dL e 48,6% mantiveram a NGT em um ponto de corte maior que 155 mg/dL.

Entre os participantes que tinham NGT no início do estudo e um PG de 1 hora maior que 155 mg/dL, 36,2% progrediram para pré-Diabetes e 15,2% progrediram para DT2 no acompanhamento ($P < 0,0001$).

Entre os indivíduos que eram NGT no início do estudo, os melhores preditores para o desenvolvimento de pré-Diabetes no acompanhamento foram:

- PG de 1 h (área sob a curva característica de operação do receptor [aROC], 0,66; $P < 0,0001$);
- Índice de disposição de 1 h (aROC,

0,66; *P* < 0,0001); e,

- Alteração na glicose de 0 a 120 minutos (DG $_{0\text{-}120}$; aROC, 0,66;

P <.0001).

Em um ponto de corte de 120 mg/dL para PG de 1 h, a sensibilidade foi de 61% e a especificidade foi de 67% para prever a progressão para pré-Diabetes.

Os indivíduos que não tinham TNG e apresentavam PG em 1 hora inferior a 155 mg/dL no início do estudo e que mantiveram o status de TNG no acompanhamento ou que progrediram para pré-Diabetes ou Diabetes tipo 2 diferiram significativamente em IMC, circunferência abdominal e todas as características metabólicas, exceto o índice insulinogênico (todos *P* £ 0,05). Além disso, os indivíduos que progrediram de TNG e PG em 1 hora inferior a 155 mg/dL no início do estudo para pré-Diabetes ou Diabetes tipo 2 apresentaram índices de sensibilidade à insulina semelhantes aos daqueles com pré-Diabetes no início do estudo.

A principal limitação deste estudo foi a ausência de medição da concentração de PG de 1 hora no acompanhamento.

Os autores do estudo concluíram: "[A]pesar de indivíduos com NGT e PG de 1 h [maior que] 155 mg/dL apresentarem maior risco futuro de desenvolver Diabetes tipo 2, uma grande proporção progride para pré-Diabetes e, portanto, apresenta risco aumentado de desenvolver Diabetes tipo 2 mais tarde na vida. Embora participantes com NGT e PG de 1 h [menor que] 155 mg/dL apresentem baixo risco futuro de Diabetes tipo 2 , aqueles com PG de 1 h [maior que] 120 mg/dL podem ser identificados como tendo alto risco de progressão para pré-Diabetes e, portanto, devem ser classificados como pré-pré - Diabetes ."