ISSN 1517-6428

Impresso Especial
9912298509 DR/SPM
ANAD
CORREIOS

Diabetes Clínica News

REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO DIABETES E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

DE 12 À 15 SETEMBRO 2025

ÍNDICE

01 - CAFRAGLUTIDA MARIDEBART MENSAL PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE — UM ENSAIO DE FASE .02

02 - ILHOTAS TOTALMENTE DIFERENCIADAS DERIVADAS DE CÉLULAS-TRONCO PARA DIABETES TIPO 1 02

03 - A PROTEÇÃO CONTRA FRATURAS PODE SER OUTRO BENEFÍCIO DOS AGONISTAS DO RECEPTOR GLP-1 ... 03

04 - LILLY COMPLETA A PROPOSTA DE APROVAÇÃO DO GLP-1 ORAL COM VITÓRIA NA FASE 3 DA OBESIDADE PARA PACIENTES COM DIABETES 05

05 - MAIS UMA VITÓRIA PARA OS AGONISTAS DO GLP-1? UMA POSSÍVEL REDUÇÃO DO RISCO DE UVEÍTE 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 - CAFRAGLUTIDA MARIDEBART MENSAL PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE — UM ENSAIO DE FASE

Resumo

O cafraglutido de Maridebart (conhecido como MariTide) é um conjugado peptídeo-anticorpo de ação prolongada que combina o agonismo do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon e o antagonismo do receptor do polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose e que se destina ao tratamento da obesidade.

Métodos

Conduzimos um ensaio clínico de fase 2, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e de dosagem, que incluiu 11 grupos como duas coortes. Participantes com obesidade (coorte de obesidade) foram aleatoriamente designados em uma proporção de 3:3:3:2:2:2:3 para receber cafraglutida de maridebarte por via subcutânea na dose de 140, 280 ou 420 mg a cada 4 semanas sem escalonamento de dose; 420 mg a cada 8 semanas sem escalonamento de dose; 420 mg a cada 4 semanas com escalonamento de dose de 4 semanas; 420 mg a cada 4 semanas com escalonamento de dose de 12 semanas; ou placebo. Participantes com obesidade e Diabetes tipo 2 (coorte obesidade-Diabetes) foram aleatoriamente designados em uma proporção de 1:1:1:1 para receber cafraglutida de maridebarte na dose de 140, 280 ou 420 mg a cada 4 semanas (todos sem escalonamento de dose) ou placebo. O desfecho primário foi a variação percentual no peso corporal da linha de base até a semana 52.

Resultados

Recrutamos 592 participantes. Na coorte de obesidade (465 participantes; sexo feminino, 63%; idade média, 47,9 anos; índice de massa corporal médio [IMC, o peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros], 37,9), a variação percentual média no peso corporal da linha de base até a semana 52 com base na estimativa da política de tratamento (abordagem de intenção de tratar) variou de -12,3% (intervalo de confiança [IC] de 95%, -15,0 a -9,7) a -16,2% (IC de 95%, -18,9 a -13,5) com cafraglutida de maridebart, em comparação com -2,5% (IC de 95%, -4,2 a -0,7) com placebo. Na coorte obesidade-Diabetes (127 participantes; sexo feminino, 42%; idade média, 55,1 anos; IMC médio, 36,5), a variação percentual média no peso corporal da linha de base até a semana 52 com base na estimativa da política de tratamento variou de -8,4% (IC de 95%, -11,0 a -5,7) a -12,3% (IC de 95%, -15,3 a -9,2) com cafraglutida de maridebarte, em comparação com -1,7% (IC de 95%, -2,9 a -0,6) com placebo. A variação média no nível de hemoglobina glicada com base na estimativa da política de tratamento nesta coorte foi de -1,2 a -1,6 pontos percentuais nos grupos de cafraglutida de maridebarte e 0,1 pontos percentuais no grupo placebo. Eventos adversos gastrointestinais foram comuns com cafraglutida de maridebart, embora menos frequentes com o aumento da dose e uma dose inicial mais baixa. Não surgiram sinais de segurança inesperados.

Conclusões

Neste estudo de fase 2, a administração mensal de cafraglutida de maridebarte resultou em redução substancial de peso em participantes com obesidade, com ou sem Diabetes tipo 2.■

02 - ILHOTAS TOTALMENTE DIFERENCIADAS DERIVADAS DE CÉLULAS-TRONCO PARA DIABETES TIPO 1

Resumo

Zimislecel é uma terapia alogênica com células-tronco derivadas de células das ilhotas. São necessários dados sobre a segurança e eficácia do zimislecel em pessoas com Diabetes tipo 1.

Métodos

Realizamos um estudo de fase 1-2 com zimislecel em pessoas com Diabetes tipo 1. Na parte A, os participantes receberam meia dose de zimislecel ($0{,}4 \times 10^{-\text{ células}}$) em infusão única na veia porta, com opção de uma segunda meia dose em até 2 anos. Nas partes B e C, os participantes receberam uma dose completa de zimislecel ($0{,}8 \times 10^{-\text{ células}}$) em infusão única.

Todos os participantes também receberam terapia imunossupressora sem glicocorticoides. O desfecho primário na parte A foi a segurança. O desfecho primário na parte C foi ausência de eventos hipoglicêmicos graves durante os dias 90 a 365, com um nível de hemoglobina glicada inferior a 7% ou uma redução de pelo menos 1 ponto percentual em relação ao valor basal no nível de hemoglobina glicada em um ou mais pontos no tempo entre os dias 180 e 365. Os desfechos secundários na parte C incluíram segurança e independência de insulina entre os dias 180 e 365. A avaliação dos desfechos primários e secundários na parte C envolveu os participantes que receberam a dose completa de zimislecel como uma infusão única na parte B ou C. A detecção do peptídeo C sérico durante um teste de tolerância a refeições mistas de 4 horas foi usada para avaliar o enxerto e a função das ilhotas. Todas as análises foram provisórias e não pré-especificadas.

Resultados

Um total de 14 participantes (2 na parte A e 12 nas partes B e C) completaram pelo menos 12 meses de acompanhamento e foram incluídos nas análises. O peptídeo C foi indetectável no início do estudo em todos os 14 participantes. Após a infusão de zimislecel, todos os participantes apresentaram enxerto e função das ilhotas, conforme evidenciado pela detecção do peptídeo C.

A neutropenia foi o evento adverso grave mais comum, ocorrendo em 3 participantes. Ocorreram duas mortes — uma causada por meningite criptocócica e uma por demência grave com agitação devido à progressão de comprometimento neurocognitivo preexistente. Todos os 12 participantes nas partes B e C estavam livres de eventos hipoglicêmicos graves e tinham um nível de hemoglobina glicada inferior a 7%; esses participantes passaram mais de 70% do tempo na faixa de glicose alvo (70 a 180 mg por decilitro). Dez dos 12 participantes (83%) eram independentes de insulina e não estavam usando insulina exógena no dia 365.

Conclusões

Os resultados deste pequeno estudo de curto prazo envolvendo pessoas com Diabetes tipo 1 corroboram a hipótese de que o zimislecel pode restaurar a função fisiológica das ilhotas, justificando a necessidade de mais investigação clínica.■

03 - A PROTEÇÃO CONTRA FRATURAS PODE SER OUTRO BENEFÍCIO DOS AGONISTAS DO RECEPTOR GLP-1

— Mulheres com Diabetes tipo 2 apresentaram menor risco de fratura com semaglutida em comparação com outros antidiabéticos

SEATTLE -- O uso de agonistas do receptor GLP-1 foi associado a um risco reduzido de fratura entre mulheres mais velhas com Diabetes tipo 2, segundo um estudo de coorte retrospectivo.

Entre mais de 350.000 usuários de GLP-1, houve um risco significativamente menor de vários tipos diferentes de fraturas em comparação com mulheres com Diabetes que não usaram um desses agentes, relatou Jawaad Chaudhry, candidato a bacharelado em medicina, do Penn State Milton S. Hershey Medical Center em Hershey, Pensilvânia.

Na marca de acompanhamento de 2 anos, o risco para todos os tipos de fratura foi significativamente menor entre os usuários de agonistas de GLP-1 ($P < 0,0001$ para todos):

- Fraturas por compressão em cunha vertebral: risco relativo (RR) 0,84 (IC 95% 0,78-0,90)
- Fraturas subtrocantéricas: RR 0,61 (IC 95% 0,47-0,78)
- Fraturas intertrocantéricas: RR 0,77 (IC 95% 0,67-0,87)
- Fraturas do colo do fêmur: RR 0,66 (IC 95% 0,60-0,73)
- Fraturas do rádio distal: RR 0,79 (IC 95% 0,72-0,85)
- Fraturas periprotéticas: RR 0,75 (IC 95% 0,65-0,86)

Esse risco reduzido de fratura se manteve ao longo do quinto ano de acompanhamento. "Isso indica uma associação sustentada entre a exposição ao GLP-1 e o risco de fratura óssea ao longo de um acompanhamento mais longo", afirmou Chaudhry na Sociedade Americana de Pesquisa Óssea e Mineral. (ASBMR) reunião anual.

Na marca de 5 anos, os usuários de agonistas do GLP-1 continuaram a ter um risco significativamente menor para todos os seis tipos de fraturas avaliadas e o risco para muitas fraturas foi menor do que na marca de 2 anos ($P < 0,0001$ para todos):

- Fraturas por compressão em cunha vertebral: RR 0,84 (IC 95% 0,78-0,90)
- Fraturas subtrocantéricas: RR 0,59, 95% 0,49-0,72
- Fraturas intertrocantéricas: RR 0,62, IC 95% 0,57-0,68
- Fraturas do colo do fêmur: RR 0,57, IC 95% 0,54-0,61
- Fraturas do rádio distal: RR 0,67, IC 95% 0,64-0,71
- Fraturas periprotéticas: RR 0,72, IC 95% 0,64-0,81

"Esses resultados estão alinhados com as descobertas de estudos anteriores que sugerem que o GLP-1 pode ter um efeito protetor nos ossos", acrescentou Chaudhry. Ele fez referência a um punhado de estudos anteriores que analisaram esta ligação entre o uso de GLP-1 e a saúde óssea, incluindo uma meta-análise de 44 ensaios clínicos de 2025 encontrou um risco 23% menor de fratura entre pacientes com Diabetes tipo 2 tratados com agentes GLP-1 em comparação com aqueles tratados com placebo ou outros medicamentos antidiabéticos.

"Vários estudos pré-clínicos e de dados translacionais sugerem potenciais efeitos causais na saúde óssea. Um estudo com camundongos com deficiência do receptor GLP-1 indicou um aumento na reabsorção óssea e uma diminuição na expressão da calcitonina, com os camundongos posteriormente desenvolvendo osteopenia e fragilidade óssea", disse Chaudhry.

Ele citou outro estudo usando modelos em escala de peixe-zebra que foram tratados com o agonista GLP-1 liraglutida (Victoza,

Saxenda), que posteriormente tiveram um aumento na formação óssea.
Para o estudo atual, os pesquisadores extraíram registros de pacientes não identificados da TrinetX Global Collaborative Network, abrangendo o período de 2005 a 2025. Todos os pacientes eram mulheres, tinham idades entre 55 e 89 anos e tinham Diabetes.

Cerca de 351.600 mulheres em uso de um agente GLP-1, que incluía semaglutida (Ozempic, Wegovy), tirzepatida (Mounjaro, Zepbound), dulaglutida (Trulicity), exenatida (Byetta, Bydureon), liraglutida e lixisenatida (agora descontinuada nos EUA), foram pareadas com base em raça, idade, IMC, dependência de nicotina, HbA1c, osteoporose e uso de corticosteroides com mulheres em outros tratamentos para Diabetes. As fraturas foram registradas com base nos códigos CID-10 e CPT.

Uma limitação do estudo foi que ele não estratificou os pacientes com base no tipo de agente GLP-1, dosagem ou duração do tratamento, observou Chaudhry. Além de investigar essa questão, outros estudos futuros também devem avaliar o papel que os agentes GLP-1 podem ter nos mecanismos moleculares da renovação óssea, afirmou ele.■

04 - LILLY COMPLETA A PROPOSTA DE APROVAÇÃO DO GLP-1 ORAL COM VITÓRIA NA FASE 3 DA OBESIDADE PARA PACIENTES COM DIABETES

Após a divulgação dos dados da fase 3 da Eli Lilly para seu ativo oral GLP-1, orforglipron, no início deste mês, a farmacêutica de Indianápolis revelou a segunda metade do pacote de dados que dará suporte às chances do medicamento obter sinal verde para obesidade.
Na terça-feira, a Lilly informou que as três doses de orforglipron ajudaram seu estudo clínico Attain-2, em estágio avançado, a atingir seu desfecho primário e todos os desfechos secundários importantes. O medicamento ajudou os pacientes a atingir uma perda média de até 10 kg, bem como uma redução nos níveis médios de açúcar no sangue e nos fatores de risco cardiometabólico até a marca de 72 semanas do estudo.

O Attain-2 avaliou a segurança e a eficácia do orforglipron em pacientes com sobrepeso ou obesidade e também com Diabetes tipo 2.

Uma dose única diária de 36 mg de orforglipron, tomada sem restrições de comida ou água, ajudou a reduzir o peso dos pacientes em uma média de 10,5%, ou 22,9 libras, em comparação com uma redução média de 2,2% (5,1 libras) entre aqueles que receberam placebo.

Em comparação, as doses de 12 mg e 6 mg de orforglipron desencadearam uma redução média de peso de 7,8% (17,4 libras) e 5,5% (12,1 libras), respectivamente.

Analisando as métricas secundárias do estudo, pouco mais de 50% dos pacientes que tomaram a dose mais alta do medicamento da Lilly perderam pelo menos 10% do peso corporal, em comparação com 7% dos pacientes que tomaram placebo. Enquanto isso, 35,5% dos pacientes que tomaram 12 mg de orforgliprona e 23,9% dos que tomaram a dose de 6 mg alcançaram o mesmo resultado.

Aproximadamente 28% dos pacientes que tomaram a dose mais alta de orforglipron perderam pelo menos 15% do peso corporal, o que é mais próximo da taxa observada entre os GLP-1 injetáveis, como o Zepbound

da Lilly.

Enquanto isso, o medicamento da Lilly também ajudou os pacientes a reduzir seus níveis médios de açúcar no sangue ao longo do tempo, com a dose de 36 mg desencadeando uma redução média de 1,8% na A1C em relação a uma linha de base média de 8,1% após 72 semanas. O orforglipron também "mostrou benefícios clinicamente significativos" em fatores de risco cardiovascular, como colesterol não HDL, pressão arterial sistólica e triglicerídeos, de acordo com a Lilly.

A segurança do medicamento estava no mesmo nível de seu perfil conhecido em outros ensaios clínicos. Os efeitos colaterais mais comuns do orforgliprona no estudo foram gastrointestinais e, em geral, de gravidade leve a moderada, disse Lilly.

A empresa planeja compartilhar os resultados completos do estudo em uma futura conferência médica e em um periódico revisado por pares.■

05 - MAIS UMA VITÓRIA PARA OS AGONISTAS DO GLP-1? UMA POSSÍVEL REDUÇÃO DO RISCO DE UVEÍTE

— Medicamentos para perda de peso podem prevenir problemas oculares reduzindo a inflamação

Principais Conclusões

Pesquisas sugerem que os agonistas do receptor GLP-1 podem ter efeitos protetores contra certas doenças oculares, mas também estão associados a complicações oftálmicas raras.

Neste estudo de coorte retrospectivo, o uso de um medicamento GLP-1 foi associado a um menor risco de uveíte em comparação à não utilização.

Isso foi consistente para aqueles com Diabetes tipo 2 e aqueles sem Diabetes.
O uso de agonistas do receptor GLP-1 foi associado a um risco reduzido de uveíte, de acordo com um estudo de coorte retrospectivo.

Entre mais de 500.000 pacientes, o uso de um medicamento GLP-1 foi associado a um menor risco de uveíte em comparação com um grupo de controle que não tomou medicamentos para Diabetes, incluindo agonistas de GLP-1, metformina, insulina e inibidores de SGLT2 (razão de risco [RR] 0,48, IC de 95% 0,46-0,51), relatou Sumit Sharma, MD, do Cole Eye Institute na Cleveland Clinic, e colegas.

Isso foi consistente para aqueles com Diabetes tipo 2 (RR 0,54, IC 95% 0,51-0,58) e aqueles sem Diabetes (RR 0,52, IC 95% 0,46-0,59).

Os medicamentos GLP-1 também foram associados a um risco reduzido de uveíte em comparação com a metformina (RR 0,58, IC 95% 0,54-0,62) e a insulina (RR 0,57, IC 95% 0,54-0,61), mas foram associados a um risco ligeiramente aumentado em comparação com os inibidores de SGLT2 (RR 1,17, IC 95% 1,04-1,32). Os inibidores de SGLT2 também foram associados a um risco reduzido de uveíte em comparação com os controles (RR 0,52, IC 95% 0,48-0,56).

"A ligação entre os agonistas do receptor GLP-1 e a redução do risco de uveíte provavelmente reside nas propriedades anti-inflamatórias desses agentes", escreveram Sharma e equipe. "Além de suas propriedades anti-inflamatórias diretas, os agonistas do receptor GLP-1 podem reduzir ainda mais o risco de uveíte, promovendo a perda de peso. Foi demonstrado que a obesidade aumenta o risco de diversas doenças autoimunes."

Sharma disse *ao MedPage Today* que o

mais empolgante aqui é que uma classe de medicamentos já amplamente prescritos para Diabetes e controle de peso também pode trazer benefícios protetores para os olhos.

"Estamos apenas começando a entender essa conexão, mas ela abre portas para novas possibilidades de prevenção de doenças que ameaçam a visão", observou ele.

Pesquisas recentes sugeriram que os agonistas do receptor GLP-1 podem ter efeitos protetores contra certas doenças oculares, como a degeneração macular relacionada à idade (embora um estudo recente indicaram maior risco) e glaucoma.

No entanto, os medicamentos também foram associados a doenças oculares raras, incluindo a neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica potencialmente cegante, e retinopatia diabética de início recente.

"A uveíte é uma das principais causas de perda de visão em todo o mundo e é amplamente impulsionada pela desregulação imunológica e citocinas inflamatórias", explicou Sharma. "Ao mesmo tempo, os agonistas do GLP-1 estão emergindo como poderosos agentes anti-inflamatórios em múltiplos sistemas orgânicos. Isso levantou a questão: esses medicamentos também poderiam influenciar o risco de uveíte? Nenhum estudo havia investigado isso."

Sharma reconheceu que o risco absoluto de uveíte é baixo tanto em usuários de agonistas de GLP-1 quanto em não usuários. No entanto, "para pacientes com risco basal mais alto, como aqueles com doenças autoimunes ou predisposições genéticas, o benefício absoluto pode ser mais significativo. Além disso, a uveíte pode progredir muito rapidamente e causar cegueira, portanto, uma grande redução relativa nessa doença é significativa.

Embora isso não seja motivo para prescrever agonistas de GLP-1 apenas para a prevenção da uveíte, acrescenta uma dimensão importante a ser considerada pelos médicos quando os pacientes já se qualificam para esses medicamentos.»

Em um comentário que acompanha Brian C. Toy, MD, e Alexander T. Hong, BS, do Roski Eye Institute da University of Southern California em Los Angeles, observaram que "é necessário cautela ao interpretar esses resultados devido a possíveis fatores de confusão, classificação incorreta dos resultados e vieses relacionados ao tempo". Ainda assim, "suas descobertas levantam uma hipótese ponderada de que os RAs GLP-1 podem estar associados à redução do risco de inflamação ocular", escreveram.

Para este estudo, os pesquisadores incluíram 516.052 pacientes do TriNetX, uma grande plataforma multicêntrica de prontuários eletrônicos de saúde. A idade média foi de 56,4 anos, 62% eram mulheres, 58% eram brancos e 24% a 25% eram negros. Desses pacientes, 72% tinham hipertensão, o índice de massa corporal médio foi de 38,6 no grupo GLP-1 e 32,4 no grupo controle, e os níveis médios de HbA1c foram de 7,6% e 6,5%, respectivamente.

Efeitos com medicamentos GLP-1 foram observados em todos os subtipos de uveíte. As limitações do estudo incluíram seu desenho observacional e a incapacidade de levar em conta fatores potencialmente importantes, incluindo duração da doença e do tratamento, adesão à medicação, marcadores inflamatórios sistêmicos, status socioeconômico e uso concomitante de terapias imunomoduladoras. ■