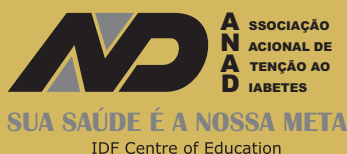




# Diabetes Clínica News

Apoios:



Conselho de Secretários Municipais  
de Saúde do Estado de São Paulo  
"Dr. Sabastião de Moraes"  
Fundado em Março de 1988



REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO DIABETES E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

## ÍNDICE

01 - TRATAMENTO INTEGRADO PARA DIABETES E  
DISLIPIDEMIAS: UMA ABORDAGEM INADIÁVEL ..... 02

DE 14 À 18

**AGOSTO  
2023**

02 - RETRUTIDA LEVA A PERDA PONDERAL  
'IMPRESSIONANTE' ..... 03

03 - CASOS DE DIABETES NO MUNDO PODEM CHEGAR  
A 1,3 BILHÃO ATÉ 2050 ..... 05

04 - ADULTOS COM DIABETES TIPO 1 EXPERIMENTAM  
AUMENTO NOS NÍVEIS DE GLICOSE APÓS REFORÇO  
COVID-19 ..... 06

05 - SEMAGLUTIDA: UMA NOVA OPÇÃO PARA O  
TRATAMENTO DE VÍCIOS E COMPULSÕES? ..... 07

06 - SURMOUNT-2: TIRZEPATIDE RINGS UP MAJOR  
PERDA DE PESO NO DIABETES TIPO 2 ..... 09

07 - NOVO AGONISTA ORAL DE GLP-1 PARA OBESIDADE,  
DIABETES TIPO 2 ..... 11



## 01 - TRATAMENTO INTEGRADO PARA DIABETES E DISLIPIDEMIAS: UMA ABORDAGEM INADIÁVEL

Monica Tarantino  
16 de junho de 2023

A estreita ligação entre Diabetes, doença cardiovascular, aterosclerose e insuficiência cardíaca foi tema da apresentação da cardiologista Dra. Maria Cristina de Oliveira Izar, de São Paulo, no 43º Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (SOCESP 2023). A palestra ressaltou a importância do tratamento integrado e personalizado para pacientes com Diabetes e doença cardiovascular.

A médica destacou que muitos pacientes com Diabetes apresentam mais fatores de risco. “Aproximadamente três quartos dos diabéticos são também hipertensos e têm uma dislipidemia caracterizada por níveis baixos de HDL e altos níveis de triglicerídeos”.

Além disso, a resistência insulínica e a obesidade são também frequentes nesses pacientes. Estudos mostram que o controle desses fatores de risco é crucial para reduzir o risco de morte e de infarto agudo do miocárdio. “Quanto mais fatores de risco descontrolados, maior o risco de morte e infarto do miocárdio, em comparação com indivíduos controlados ou não diabéticos. Um extenso registro sueco, que inclui centenas de milhares de pessoas, demonstra essa relação”, ressaltou a Dra. Cristina.

De acordo com a Dra. Cristina, a estratificação do risco cardiovascular de pacientes com Diabetes deve considerar fatores como a presença de doença aterosclerótica, história de infarto, acidente vascular cerebral (AVC) e fatores adicionais, como neuropatia autonômica, retinopatia diabética em estágio avançado e doença renal de altíssimo risco. “É importante considerar, por exemplo, não apenas a taxa de filtração glomerular estimada, mas também a presença de albuminúria, índice tornozelo-braquial abaixo de 0,9 e obstruções > 50% em qualquer território arterial”, disse a especialista.

Segundo a médica, esses indivíduos são todos de muito alto risco. “Na ausência dessas situações, os pacientes diabéticos são considerados de alto risco de acordo com a idade, a presença de estratificadores renais de alto risco, de fatores de risco tradicionais, retinopatia

diabética e neuropatia autonômica cardiovascular nos estágios iniciais, além da presença de aterosclerose subclínica”, explicou ela.

Quanto maior a gravidade do risco, mais rigorosas devem ser as metas terapêuticas. “Pacientes de muito alto risco precisam reduzir o LDL abaixo de 50 mg/dL, enquanto aqueles de alto risco devem alcançar um LDL abaixo de 70 mg/dL.”

Como nem todos os tratamentos são capazes de alcançar essas metas, a especialista ressaltou que pode ser necessário utilizar estatinas de alta potência na maior dose tolerada pelo paciente. Em muitos casos, é preciso também combinar as estatinas com outros medicamentos, como a ezetimiba (inibidor da absorção de colesterol) e inibidores de PCSK9, especialmente para pacientes de muito alto risco que buscam atingir um LDL abaixo de 50 mg/dL. A Dra. Cristina Izar lembra ainda que as diretrizes europeias determinam que pacientes diabéticos que tiveram um evento cardiovascular e apresentaram um novo evento em intervalo inferior a dois anos requerem uma abordagem ainda mais direcionada e rigorosa para diminuir o risco cardiovascular.

A relevância do tratamento precoce e agressivo da aterosclerose, enfatizando a necessidade de exames de imagem para detectar a carga lipídica da placa aterosclerótica, com a finalidade de obter uma redução mais eficaz do risco de eventos cardiovasculares graves, foi também ressaltada pela Dra. Cristina. Estudos recentes destacaram a importância do monitoramento das placas ateroscleróticas por meio de exames de imagem. “Nesse contexto, estudos demonstram que pouco antes de uma síndrome coronária aguda existe um crescimento significativo das placas ateroscleróticas. Esses dados sugerem a necessidade de um tratamento hipolipemiante agressivo para promover um remodelamento dessas placas, com diminuição do conteúdo lipídico e inflamatório e aumento da estabilidade e da capa fibrosa que as envolve”, disse a médica. “Essas medidas podem prevenir os eventos cardiovasculares graves”, disse a pesquisadora.

De acordo com a médica, a monoterapia com estatinas potentes reduz a fração LDL do colesterol em cerca de 50%. Quando combinadas à ezetimiba, as estatinas podem reduzir entre 65% a 70% o LDL. Associadas ao

inibidor de PCSK9, podem levar a uma redução de até 80%, permitindo que as metas sejam alcançadas com mais facilidade. A Dra. Cristina destaca que vários estudos indicam que os pacientes que alcançam níveis de LDL abaixo de 50 mg/dL têm maior probabilidade de regredir a aterosclerose e de reduzir seu o risco de eventos cardiovasculares.

A médica citou ainda estudos que compararam os inibidores de PCSK9 associados a estatinas com a monoterapia com estatinas, mostrando que o primeiro tratamento promoveu maior regressão de placas ateroscleróticas e modificações positivas na sua composição e estabilidade. Em relação aos inibidores de SGLT2 no tratamento do Diabetes e da insuficiência cardíaca, os trabalhos demonstram uma redução de hospitalizações por insuficiência cardíaca, mortalidade, progressão da doença renal e necessidade de terapia substitutiva.

Os avanços nas terapias de controle do LDL e do Diabetes e suas associações trazem esperança para reduzir os eventos adversos e a mortalidade desses pacientes. No entanto, segundo a Dra. Cristina, é igualmente prioritário buscar soluções para equacionar desafios como a disponibilidade e o custo elevado de alguns desses medicamentos para garantir que estejam acessíveis a todos. ■

## **02 - RETATRUTIDA LEVA A PERDA PONDERAL 'IMPRESSONANTE'**

Dr. Mitchel L. Zoler, Ph.D.  
4 de julho de 2023

Novas moléculas direcionada à perda ponderal por meio de múltiplos mecanismos continuam a aumentar o limiar de quantos quilos as pessoas com sobrepeso ou obesidade podem perder.

A retatrutida — um fármaco experimental que combina em uma única molécula o agonismo a três hormônios de influência crucial na alimentação e no metabolismo — produziu com segurança a perda ponderal em níveis nunca vistos antes em dois estudos de fase 2 que, juntos, randomizaram mais de 600 pessoas com sobrepeso ou obesidade, com ou sem Diabetes do tipo 2.

Em 338 participantes com sobrepeso ou obesidade e sem Diabetes do tipo 2, 48 semanas de tratamento com retatrutida em uma dose de 12 mg administrada por injeção subcutânea semanal (a dose mais alta testada) produziu com

segurança uma redução média de 24% do peso inicial.

Em 281 pessoas randomizadas com sobrepeso ou obesidade e Diabetes do tipo 2, a mesma dose de retatrutida produziu uma queda de quase 17% do peso inicial após 36 semanas de tratamento.

Perda ponderal jamais vista

"Eu nunca vi esse grau de perda ponderal" após quase um ano de tratamento, disse a médica que liderou o estudo, Dra. Ania M. Jastreboff, Ph.D., durante uma coletiva de imprensa na 83ª edição das sessões científicas da American Diabetes Association (ADA).



A média de perda ponderal por participantes que tomaram alta dose de retatrutida nos dois estudos "é realmente impressionante, muito além dos meus sonhos mais ousados", comentou o Dr. Carel le Roux, Ph.D., médico e pesquisador em obesidade e Diabetes no University College Dublin no Reino Unido, que não participou dos estudos do fármaco.



E o Dr. Robert Gabbay, médico e diretor científico vinculado à ADA, disse que os resultados são "impressionantes", e acrescentou: "Estamos testando agora a primeira combinação de três hormônios altamente eficaz não só para perda ponderal, como também para tratar a doença hepática e o Diabetes".

Uma análise pré-especificada do subgrupo de pacientes com obesidade mostrou que, tanto em doses semanais de 8 mg como de 12 mg, o uso de retatrutida por 24 semanas levou a resolução completa do excesso de depósitos de gordura hepática (esteatose hepática) em cerca de 80% das pessoas elegíveis para a análise (aqueles com pelo menos 10% de seu volume hepático com esteatose ao ingressar no estudo); esse número aumentou para cerca de 90% com uso do medicamento por 48 semanas, disse o médico Dr. Lee M. Kaplan em outra apresentação.

O acréscimo de um agonista do glucagon potencializa a eliminação da gordura hepática "Quando se acrescenta a atividade do glucagon", uma das três ações agonistas da retatrutida, "a eliminação da gordura hepática aumenta exponencialmente", disse o Dr. Lee, que é diretor no Obesity, Metabolism and Nutrition Institute do

Massachusetts General Hospital nos EUA.

"Que eu saiba, nenhum monoagonista do receptor do peptídeo 1 glucagonoide (GLP-1), tal como a semaglutida ou a liraglutida, promove mais de 50% de eliminação da gordura hepática", acrescentou ele.

Outro estudo randomizado de pessoas com Diabetes do tipo 2 mostrou que, além de a retatrutida produzir um nível médio de perda ponderal sem precedentes quando usada na dose mais alta, o fármaco também produziu uma redução média dos níveis iniciais de hemoglobina glicada (A1c) de cerca de 2%. Essa eficácia é comparável ao efeito das doses máximas dos mais potentes agonistas do receptor de GLP-1, como a semaglutida, e a tirzepatida, um agonista duplo de receptores de GLP-1 e do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP).

"Nenhum outro medicamento levou a uma redução média de 17% do peso inicial após 36 semanas em pessoas com Diabetes do tipo 2", comentou o Dr. Julio Rosenstock, médico e diretor no Dallas Diabetes Research Center da Medical City, nos EUA, que apresentou os resultados do estudo do Diabetes do tipo 2 com a retatrutida.



Para o estudo da obesidade, pessoas com índice de massa corporal de 27 a 50 kg/m<sup>2</sup> e sem Diabetes foram randomizadas para receber placebo ou qualquer uma das quatro doses especificadas de retatrutida usando protocolos específicos de escalonamento da dose. Os participantes tinham em média 48 anos e, pelo desenho, 52% eram homens — o estudo procurou recrutar um número aproximadamente igual de homens e mulheres. A média do índice de massa corporal ao ingresso no estudo foi de 37 kg/m<sup>2</sup>.

Os níveis de perda ponderal após 24 e 48 semanas de tratamento com retatrutida seguiram um padrão claro proporcional à dose. A média de perda ponderal foi de cerca de 2% entre os 70 participantes que receberam placebo.

26% dos indivíduos sem Diabetes tiveram perda ≥ 30% do peso

Todas as pessoas que foram escalonadas para receber semanalmente 8 mg ou 12 mg do fármaco perderam pelo menos 5% do peso após 48 semanas; 83% dos indivíduos em uso de 12 mg perderam pelo menos 15%; 63% dos participantes que tomaram a dose de 12 mg

perderam pelo menos 20%; e 26% dos que receberam a maior dose perderam pelo menos 30% do peso inicial, informou Dra. Ania, que é diretora no Yale Obesity Research Center da Yale University, nos EUA.



A dose mais alta também foi associada a uma redução relativa média de 40% dos níveis de triglicerídeos em relação ao início do estudo; também houve queda relativa média de 22% nos níveis de lipoproteína de baixa densidade do colesterol.

Os resultados foram publicados on-line no periódico New England Journal of Medicine.

A incidência de eventos adversos graves com a retatrutida foi baixa, semelhante à do placebo, e não teve relação com a dose utilizada.

Os eventos adversos mais comuns foram gastrointestinais, e afetaram até 16% dos que receberam a dose mais alta; esses eventos foram de gravidade leve a moderada e geralmente ocorreram durante o escalonamento da dose. Em geral, os eventos adversos foram comparáveis aos observados com o uso de um agonista do receptor de GLP-1 ou com o duplo agonista tirzepatida, disse a Dra. Ania.

Normalização da A1c em 26% dos participantes em uso da dose mais alta

Um padrão de segurança semelhante ocorreu no estudo dos pacientes com Diabetes do tipo 2, que randomizou indivíduos com média de A1c de 8,3% e média de índice de massa corporal de 35,0 kg/m<sup>2</sup>. Após 36 semanas de tratamento, a dose semanal de retatrutida de 12 mg levou à normalização da A1c para índices < 5,7% em 27% das pessoas e para valores ≤ 6,5% em 77% dos participantes.

"O número de participantes cujos índices de A1c fomos capazes de reverter para valores normais foi impressionante", disse o Dr. Julio. Esses resultados foram publicados on-line no periódico The Lancet.

Os resultados sobre a eliminação da esteatose hepática em pessoas sem Diabetes recrutadas no estudo da obesidade são notáveis, porque nenhum fármaco está atualmente liberado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para a indicação de reduzir o excesso de gordura hepática, disse o Dr. Lee.

Os pesquisadores mediram a gordura hepática ao início do estudo e durante o tratamento, usando ressonância magnética.



"Com o nível de eliminação da gordura hepática que vemos com a retatrutida, é muito provável que também vejamos melhora na fibrose hepática" nos pacientes tratados com o medicamento, estimou o Dr. Lee.

O próximo passo para a retatrutida é ser testada em ensaios clínicos de aprovação, como o estudo TRIUMPH-3, que planeja recrutar cerca de 1.800 pessoas com obesidade grave e doença cardiovascular, com resultados esperados para o final de 2025.

Os estudos com a retatrutida são patrocinados pela farmacêutica Eli Lilly. Os Drs. Ania M. Jastreboff, Julio Rosenstock, Lee M. Kaplan e Carel le Roux informaram ter relações financeiras com a Eli Lilly e com outros laboratórios farmacêuticos.

ADA Scientific Sessions. Sessão CT-1,5-SY26. Apresentado em 26 de junho de 2023.

The Lancet. Publicado on-line em 26 de junho de 2023. Texto completo

New England Journal of Medicine. Publicado on-line em 26 de junho de 2023. Texto completo ■

### 03 - CASOS DE DIABETES NO MUNDO PODEM CHEGAR A 1,3 BILHÃO ATÉ 2050

Peter Russell  
3 de julho de 2023

Novas estimativas preveem que o número de pessoas com Diabetes em todo o mundo poderá passar de 529 milhões em 2021 para mais de 1,3 bilhão em 2050.

Uma série de estudos relacionados, publicados nos periódicos The Lancet e The Lancet Diabetes and Endocrinology, sugeriu que, apesar dos esforços para lidar com os impactos, é provável que os países de baixa e média renda enfrentem os maiores aumentos nas taxas de Diabetes, doenças relacionadas e mortalidade. Além disso, o "racismo estrutural" intensifica o risco para grupos étnicos minoritários.

Especialistas alertaram que nenhum país deverá ter um declínio nas taxas de Diabetes padronizadas por idade nas próximas três décadas.

As taxas de Diabetes tipo 1 e 2 em jovens de até 25 anos também cresceram mundialmente, levando a "um aumento exponencial geracional" do Diabetes, disseram os autores.

De acordo com projeções feitas pela Organização das Nações Unidas (ONU), a população mundial atual de cerca de 7,6 bilhões

deve chegar a 9,8 bilhões em 2050. No entanto, as últimas estimativas da série de artigos do periódico The Lancet previam que, entre 2021 e 2050, a prevalência global de Diabetes padronizada por idade aumentaria em 59,7%, de 6,1% para 9,8%, resultando em 1,31 bilhão de pessoas vivendo com Diabetes até o final do período.

'Aumento da desigualdade' impulsionando as taxas

Do aumento previsto na quantidade de indivíduos com Diabetes, 49,6% dos casos seriam impulsionados pelo aumento das taxas de obesidade, e os 50,4% restantes, por tendências demográficas. No entanto, mesmo esse número inflado provavelmente seria superado em duas 'super-regiões', com taxas de Diabetes de 11,3% prováveis na América Latina e no Caribe e 16,8% no norte da África e Oriente Médio, de acordo com estimativas do The Lancet, auxiliado pela análise mais recente dos colaboradores do Global Burden of Diseases (GBD). Todos os países da Oceania, Norte da África e Oriente Médio e América Latina central podem esperar ter uma taxa de prevalência de Diabetes superior a 10% até 2050. No total, 89 (43,6%) de 204 países e territórios teriam uma taxa padronizada por idade superior a 10%, enquanto para 24 países (11,8%) isso ultrapassaria os 20%, sugeriram os resultados do estudo.

O aumento projetado seria amplamente impulsionado pelo Diabetes tipo 2, com prevalência global aumentando em 61,2%, de 5,9% em 2021 para 9,5% em 2050, afetando mais de 1,27 bilhão de pessoas. A prevalência de Diabetes tipo 2 padronizada por idade aumentaria em mais de 70% em seis regiões: norte da África e Oriente Médio, leste da Ásia, centro da África subsaariana, sul da África subsaariana, centro da América Latina e Australásia.

A nova série de artigos também destacou como as taxas de Diabetes estavam sendo alimentadas pela desigualdade em larga escala com relação a prevalência, adoecimento e morte por Diabetes. As estimativas indicaram que adultos vivendo em países de baixa a média renda representariam mais de três quartos dos casos de Diabetes até 2045, e menos de uma em cada dez dessas pessoas estaria recebendo cuidados abrangentes baseados em diretrizes de

Diabetes.

Em países de alta renda, como os EUA, as taxas de Diabetes já eram 1,5 vezes maiores entre os grupos étnicos minoritários em comparação com as populações brancas. Os estudos do Lancet descobriram que as comunidades marginalizadas em todo o mundo eram menos propensas a ter acesso a medicamentos essenciais, incluindo insulina e novos tratamentos.

Os achados publicados no *The Lancet Diabetes and Endocrinology* enfatizaram essas tendências raciais e étnicas. Por exemplo, os negros nascidos na África ou no Caribe tinham 25% menos probabilidade de apresentar Diabetes do que os negros nascidos nos Estados Unidos; e indivíduos asiáticos, negros e hispânicos, e aqueles com baixa renda, eram menos propensos a receber tratamento para Diabetes com agonistas do receptor GLP1 do que seus pares brancos ou mais ricos.

Soluções globais

Os autores do estudo disseram que as estratégias para conter o crescimento do Diabetes, “que ameaça a saúde global agora e nas próximas gerações”, devem estar alinhadas com as recomendações da Comissão de Diabetes do *The Lancet*, em conjunto com a Organização Mundial da Saúde (OMS) e as metas de desenvolvimento sustentável das Nações Unidas.

“O Diabetes continua sendo uma das maiores ameaças à saúde pública de nosso tempo e deve crescer agressivamente nas próximas três décadas em todos os países, faixas etárias e sexos, representando um sério desafio

para os sistemas de saúde em todo o mundo”, disse Shivani Agarwal, do Albert Einstein College of Medicine e do Montefiore Health System nos EUA, e autor sênior da série de vários artigos.

Ela continuou: “Um foco central e a compreensão da desigualdade no Diabetes são vitais para alcançar a meta de desenvolvimento sustentável da ONU de reduzir as doenças não transmissíveis em 30% em menos de sete anos e mitigar os efeitos cada vez mais negativos sobre a saúde das populações marginalizadas e a força das economias nacionais nas próximas décadas”.

Os autores do estudo destacaram a necessidade de mais pesquisas a fim de que seja possível

desenvolver e testar intervenções para aumentar o acesso equitativo aos cuidados de pessoas com Diabetes.

Uma ação orquestrada é necessária com urgência.

Comentando sobre a pesquisa mais recente, Chris Askew, diretor executivo da Diabetes UK, disse: “Este importante estudo destaca a escala absoluta da crise do Diabetes que estamos enfrentando, tanto no Reino Unido quanto em todo o mundo”.

“Já sabemos que, no Reino Unido, o Diabetes tipo 2 não afeta todos igualmente. Sua etnia, onde você mora e sua renda têm influência sobre suas chances de apresentar Diabetes tipo 2, os tratamentos que você recebe e sua saúde a longo prazo, e tudo isso está interligado”.

“A necessidade de uma ação coordenada entre governos para lidar com as desigualdades na prevalência e nos resultados do Diabetes – bem como nas condições subjacentes de problemas de saúde, como pobreza e obesidade – nunca foi tão grande ou tão urgente”. ■

## 04 - ADULTOS COM DIABETES TIPO 1 EXPERIMENTAM AUMENTO NOS NÍVEIS DE GLICOSE APÓS REFORÇO COVID-19

SAN DIEGO — Adultos com Diabetes tipo 1 podem experimentar aumentos na resistência à glicose e insulina nos dias após receberem uma vacina de reforço COVID-19, de acordo com um apresentador das Sessões Científicas da Associação Americana de Diabetes.

“Embora a elevação glicêmica média tenha sido bastante leve em

geral em toda a coorte, em algumas pessoas com Diabetes tipo 1, a glicemia pós-vacinação pode ser profundamente elevada”, disse Andrew P. Demidowich, MD, professor assistente da divisão de endocrinologia, Diabetes e metabolismo do departamento de medicina da Johns Hopkins Medicine, à Healio. “Médicos e pacientes devem estar mais vigilantes com seus testes glicêmicos e manejo por pelo menos 3 a 4 dias após a vacinação.”

Demidowich e colegas conduziram um pequeno estudo ambulatorial prospectivo de 21 adultos com Diabetes tipo 1 que receberam



Organização Mundial da Saúde



EINSTEIN  
Albert Einstein  
College of Medicine



uma vacina de reforço COVID-19 (62% mulheres; idade média, 47,4 anos). Um monitor contínuo de glicose Dexcom G6 foi dado a cada participante no início do estudo. Os adultos receberam um reforço COVID-19 3 a 4 dias após a linha de base. Seis dias após a vacinação, os participantes tiveram a CGM removida. A mudança na resistência insulínica diária, a glicemia média diária, a dose diária de insulina, o tempo na faixa e a variabilidade glicêmica foram coletadas da CGM no início e 6 dias após a vacinação.

Da coorte, 62% receberam o reforço da Pfizer-BioNTech e 38% receberam o reforço da Moderna. O reforço foi a quarta dose da vacina contra a Covid-19 para 71% dos participantes.

No dia 2 e no dia 3 pós-vacinação, o grupo de estudo apresentou um nível médio de glicose mais alto em comparação com os valores basais. A glicose média mais tarde diminuiu mais perto dos níveis basais nos dias 4 e 5. Foi observada uma resistência à insulina mais elevada no dia 2 em comparação com o valor basal, antes de cair para níveis semelhantes aos basais nos dias 3 a 5. Não houve diferenças na dose diária total de insulina, no intervalo de tempo ou na variabilidade glicêmica entre o início e qualquer momento pós-vacinação.

Demidowich disse que a descoberta mais surpreendente no estudo foi como o aumento no nível de glicose persistiu por 2 dias após a vacinação. Ele disse que o estudo mostra por que os provedores precisam aconselhar os adultos com Diabetes tipo 1 a monitorar seus níveis de glicose mais de perto nos dias seguintes a uma vacinação COVID-19.

"Além disso, estudos semelhantes são necessários para testar os efeitos glicêmicos de outras vacinas, como a influenza, em pessoas com Diabetes", disse Demidowich. ■

## **05 - SEMAGLUTIDA: UMA NOVA OPÇÃO PARA O TRATAMENTO DE VÍCIOS E COMPULSÕES?**

23 de junho de 2023

Os agonistas do receptor do peptídeo 1 glucagonoide (GLP-1), como a semaglutida (fabricada pela Novo Nordisk), utilizada no tratamento do Diabetes tipo 2 (Ozempic) e da obesidade (Wegovy), podem ter efeitos positivos na redução de vícios e comportamentos

compulsivos.

Desde a aprovação do Wegovy pela Food and Drug Administration dos EUA, em 2021, houve um aumento na demanda pelo uso da semaglutida para perda de peso, e relatos informais têm sugerido possíveis benefícios adicionais.

Alguns pacientes que usam o medicamento para tratamento do Diabetes tipo 2 ou da obesidade começaram a perder o interesse em comportamentos viciantes e compulsivos, como consumir bebidas alcoólicas, fumar, fazer compras, roer as unhas e beliscar a pele, conforme matérias publicadas por veículos como o New York Times e o Atlantic.

Além disso, já existem pesquisas preliminares que buscam respaldar esses relatos.

O Medscape convidou três especialistas para comentarem o tema.

Estudos recentes e futuros

O Dr. Anders Fink-Jensen, médico e autor sênior de um recente estudo controlado randomizado que analisou 127 pacientes com transtorno por uso de álcool, disse ao Medscape: "Espero que futuramente os análogos do GLP-1 possam ser usados no tratamento do transtorno por uso de álcool, entretanto, antes disso se tornar realidade, são necessários vários estudos com o GLP-1 para comprovar que ele tem algum efeito sobre o consumo de álcool".

O estudo coordenado por ele analisou, durante 26 semanas, pacientes que usaram a exenatida, um agonista de GLP-1 de primeira geração aprovado para o manejo do Diabetes tipo 2. No entanto, o tratamento não reduziu o número de dias de consumo excessivo de álcool (desfecho primário) em comparação com o placebo.

Porém, em análises post hoc, foi verificada uma redução significativa dos dias de consumo excessivo e total de álcool no subgrupo de pacientes com transtorno por uso dessa substância e obesidade (índice de massa corporal [IMC] maior do que 30 kg/m<sup>2</sup>).

Os participantes também foram expostos a imagens de bebidas alcoólicas ou de temas neutros enquanto eram submetidos à ressonância magnética funcional. Em comparação com o grupo controle, os pacientes que usaram a exenatida apresentaram uma redução significativa da ativação dos centros de recompensa cerebral quando expostos às imagens de bebidas alcoólicas.

“Alguma coisa acontece no cérebro desses pacientes, e a ativação do centro de recompensa é dificultada pelo agonista do GLP-1”, disse por e-mail o Dr. Anders, psiquiatra vinculado ao Psykiatrisk Center København, na Dinamarca.

“Se esses pacientes com transtorno por uso de álcool já preenchem os critérios para o uso da semaglutida (ou outros análogos de GLP-1) por terem Diabetes tipo 2 e/ou um IMC acima de 30 kg/m<sup>2</sup>, eles certamente já poderiam usar o medicamento”, disse ele.

Porém, em análises post hoc, foi verificada uma redução significativa dos dias de consumo excessivo e total de álcool no subgrupo de pacientes com transtorno por uso dessa substância e obesidade (índice de massa corporal [IMC] maior do que 30 kg/m<sup>2</sup>).

Os participantes também foram expostos a imagens de bebidas alcoólicas ou de temas neutros enquanto eram submetidos à ressonância magnética funcional. Em comparação com o grupo controle, os pacientes que usaram a exenatida apresentaram uma redução significativa da ativação dos centros de recompensa cerebral quando expostos às imagens de bebidas alcoólicas.

“Alguma coisa acontece no cérebro desses pacientes, e a ativação do centro de recompensa é dificultada pelo agonista do GLP-1”, disse por e-mail o Dr. Anders, psiquiatra vinculado ao Psykiatrisk Center København, na Dinamarca.

“Se esses pacientes com transtorno por uso de álcool já preenchem os critérios para o uso da semaglutida (ou outros análogos de GLP-1) por terem Diabetes tipo 2 e/ou um IMC acima de 30 kg/m<sup>2</sup>, eles certamente já poderiam usar o medicamento”, disse ele.

A equipe do Dr. Anders também iniciou um estudo em pacientes com transtorno por uso de álcool e IMC maior ou igual a 30 kg/m<sup>2</sup>, com o objetivo de analisar os efeitos da semaglutida sobre o consumo de álcool em doses de até 2,4 mg/semana, dose máxima aprovada atualmente para o tratamento da obesidade nos Estados Unidos.

“Considerando as potências da exenatida e da semaglutida, esperamos que esta cause uma redução mais acentuada do consumo de álcool em relação àquela”, disse o Dr. Anders.

Estudos em animais também mostraram que os

agonistas de GLP-1 inibem a recompensa cerebral induzida pelo álcool, o consumo e a motivação para o consumo de álcool, a busca pelo álcool e a recaída associada ao consumo, apontou a Dra. Elisabet Jerlhag Holm, Ph.D.

Curiosamente, esses medicamentos também inibem a recompensa cerebral, o uso e a motivação para usar outras drogas viciantes, como cocaína, anfetamina, nicotina e alguns opioides, disse por e-mail a Dra. Elisabet, professora do Departamento de Farmacologia da Göteborgs Universitet, na Suécia.

Em um estudo pré-clínico publicado recentemente, o grupo coordenado por ela encontrou evidências para ajudar a explicar os relatos informais de pacientes com obesidade tratados com semaglutida que afirmaram ter reduzido o consumo de álcool. No estudo, a semaglutida reduziu o consumo de álcool (além das recaídas) pelos participantes e diminuiu o peso corporal de ratos de ambos os sexos.

“O transtorno por uso de álcool é uma entidade clínica heterogênea, e provavelmente um único medicamento não será eficaz em todos os pacientes”, acrescentou ela. “Portanto, o uso de diferentes medicamentos é mais vantajoso”.

A Dra. Janice J. Hwang, mestra em Ciências da Saúde, concordou com essas ideias e disse: “Existem muitos relatos informais de pacientes (e notícias) de que esta classe de medicamentos (agonistas de GLP-1) tem efeitos sobre as compulsões e pode atuar sobre comportamentos viciantes”.

“Eu diria que, no geral, ainda não sabemos” se os relatos de redução de vícios pelo uso de agonistas de GLP-1 serão confirmados em estudos controlados randomizados.

“Acho que ainda é muito cedo para dizer” se esses medicamentos podem ser aprovados para o tratamento de vícios sem dados de ensaios clínicos mais sólidos, disse a Dra. Janice, professora associada de medicina e chefe da Divisão de Endocrinologia e Metabolismo da University of North Carolina, nos EUA.

Enquanto isso, outro grupo de pesquisa da University of North Carolina, liderado pelo psiquiatra Dr. Christian Hendershot, Ph.D., está conduzindo um ensaio clínico com 48 participantes com transtorno por uso de álcool que também são tabagistas.





O objetivo do estudo é determinar se os pacientes tratados com a semaglutida em doses crescentes (0,25 mg a 1,0 mg por semana via injeção subcutânea) durante nove semanas reduzirão o uso de álcool (desfecho primário) e cigarro (desfecho secundário), em comparação com os pacientes que receberam um placebo injetável. Os resultados da pesquisa estão previstos para outubro deste ano. ■

## 06 - SURMOUNT-2: TIRZEPATIDE RINGS UP MAJOR PERDA DE PESO NO DIABETES TIPO 2

Dr. Mitchel L. Zoler  
23 de junho de 2023



SAN DIEGO — Injeções semanais de tirzepatida em adultos com Diabetes tipo 2 e sobrepeso ou obesidade levaram com segurança a 12,8%-14,7% de perda de peso no ensaio após 72 semanas no ensaio principal SURMOUNT-2, uma descoberta que provavelmente levará à aprovação da Food and Drug Administration (FDA) dos EUA de uma nova indicação para perda de peso para tirzepatida.

Tirzepatide recebeu aprovação da FDA como um tratamento para Diabetes tipo 2 em adultos, comercializado como Mounjaro, em 2022. O agente - um "twincretina" que atua como um agonista no receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e no receptor do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) - também havia obtido anteriormente uma vitória decisiva para a perda de peso em adultos com sobrepeso ou obesidade sem Diabetes no ensaio principal SURMOUNT-1.

Tomados em conjunto, os resultados de SURMOUNT-1 e SURMOUNT-2 parecem ser um bom argumento para uma indicação de perda de peso que não dependerá se um paciente também tem Diabetes tipo 2.

"Prevemos que a tirzepatida será aprovada pela FDA para perda de peso ainda este ano", disse W. Timothy Garvey, MD, pesquisador principal do SURMOUNT-2, durante uma coletiva de imprensa na 83ª Sessão Científica da Associação Americana de Diabetes (ADA).

Tirzepatide "preenche a lacuna»

A tirzepatida "preenche a lacuna para obter perda de peso [impulsionada por medicamentos] na faixa de 15% do peso inicial ou melhor", observou Garvey, o que a coloca em uma

posição favorável em relação a uma injeção subcutânea semanal de 2,4 mg com o agonista semaglutida GLP-1 (Wegovy), que produziu uma perda de peso média da linha de base de cerca de 9,6% em pessoas com Diabetes tipo 2 no ensaio STEP-2.

Embora a tirzepatida não tenha sido comparada frente a frente para perda de peso com qualquer um dos vários agonistas GLP-1 disponíveis, os números relatados de perda de peso parecem favorecer a tirzepatida, disse Garvey, diretor do Centro de Pesquisa de Diabetes da Universidade do Alabama em Birmingham.



"Se você olhar para o grau de perda de peso entre os ensaios, vemos uma diferença clinicamente significativa na perda de peso" em comparação com a semaglutida e outros agentes que atuam apenas no receptor de GLP-1, observou. (Embora comparações de estudos cruzados de diferentes medicamentos geralmente tenham confiabilidade incerta.)

"Os dados sugerem um efeito incremental da tirzepatida" em comparação com os agonistas de GLP-1 agora aprovados para perda de peso, comentou Marlon Pragnell, PhD, vice-presidente de Pesquisa e Ciência da ADA, que não esteve envolvido nos estudos de tirzepatida.



Este é um "passo em frente para o tratamento de pessoas com obesidade e Diabetes tipo 2; é uma opção de tratamento muito promissora", disse Pragnell em entrevista. Tirzepatide o "agente mais eficaz»

Ildiko Lingvay, MD, o debatedor designado para a apresentação do SURMOUNT-2 na reunião, concordou plenamente. As novas descobertas "confirmam que a tirzepatida é o agente mais eficaz atualmente no mercado [dos EUA] para ajudar a alcançar os dois objetivos coprimários para pacientes com Diabetes tipo 2 - perda de peso e controle glicêmico - ao mesmo tempo em que tem efeitos favoráveis sobre os fatores de risco cardiovascular", disse Lingvay, endocrinologista do UT Southwestern Medical Center em Dallas, que não esteve envolvido com os estudos SURMOUNT.

Lingvay ofereceu como evidência o desempenho do principal rival da tirzepatida para a semaglutida para perda de peso (Wegovy), administrada na dose injetada subcutânea de

2,4 mg/semana aprovada para perda de peso. O ensaio de semaglutida que o SURMOUNT-2 mais se assemelha é o ensaio STEP-2, disse ela, que mostrou como resultado primário uma perda de peso média de 9,6% da linha de base após 68 semanas de semaglutida semanal que se compara, de forma cruzada, com a queda média de 14,7% do peso basal com 15 mg de tirzepatida semanalmente por 72 semanas e uma perda de peso média de 12,8% com uma dose semanal de 10 mg de tirzepatida.

"É justo dizer que a tirzepatida tem uma vantagem", apesar das limitações das comparações entre ensaios, disse Lingvay em entrevista.

Mas ela também reconheceu que a eficácia superior de perda de peso fica em segundo plano na prática dos EUA para acesso e acessibilidade ao tomar uma decisão de prescrição para pacientes individuais, já que esses medicamentos mais novos são todos caros.

Acessibilidade e acesso continuarão a ser um "grande problema»

Garvey também advertiu que o acesso e a acessibilidade da tirzepatida, bem como de outros agonistas do GLP-1, continuam sendo um grande ponto de discórdia.

"Esses medicamentos são muito caros – mais de US\$ 1.000 por dose – e esse custo limita o acesso... [o que é] um grande problema", observou Garvey. Os pagadores de saúde dos EUA "não querem abrir as portas [para tratamentos caros] para um distúrbio que é tão comum quanto a obesidade".

"O acesso e a acessibilidade são sempre um problema para esses medicamentos", concordou Janet Brown-Friday, RN, presidente da ADA, que também não teve nenhum papel nos estudos de tirzepatida.

O SURMOUNT-2 randomizou 938 adultos com Diabetes tipo 2 e sobrepeso ou obesidade em 77 centros em sete países, incluindo os Estados Unidos, de março de 2021 a abril de 2023. O estudo teve dois desfechos principais: mudança percentual média no peso corporal da linha de base para a semana 72 e porcentagem de participantes que alcançaram uma redução de peso da linha de base de pelo menos 5%, novamente após 72 semanas.

Perda de peso no ensaio de 12,8%-14,7%

A análise no ensaio mostrou que uma dose subcutânea semanal de 10 mg de tirzepatida

resultou em uma perda de peso média de 12,8% em relação ao valor basal, e uma dose subcutânea semanal de 15 mg levou a uma queda média de 14,7% em relação ao peso basal. As pessoas randomizadas para receber uma injeção de placebo tiveram em média uma queda de 3,2% em relação ao seu peso basal após 72 semanas, uma descoberta que documenta melhorias significativas em comparação com o placebo com ambas as doses de tirzepatida.

A porcentagem de doentes que atingiram pelo menos uma redução de 5% no peso em relação ao valor basal foi de 79% com a dose de 10 mg de tirzepatida, 83% com a dose de 15 mg e 32% com placebo; Estas melhorias foram significativas para ambas as doses de tirzepatida em comparação com o placebo.

Uma redução de 15% ou mais no peso em relação à linha de base ocorreu em 40%-48% das pessoas que receberam tirzepatida, em comparação com 3% das que receberam placebo. Uma redução no peso dessa magnitude em relação à linha de base "evitará uma ampla gama de complicações", observou Garvey.

Os resultados foram publicados online na revista *The Lancet*.

Controle glicêmico sem hipoglicemia grave

O perfil de segurança da tirzepatida no SURMOUNT-2 foi consistente com estudos prévios do agente, bem como com outros medicamentos da classe dos agonistas do GLP-1, com efeitos adversos gastrointestinais como náuseas e vômitos predominando, especialmente durante a fase de escalonamento da dose no início do tratamento.

Garvey destacou especialmente a segurança geral da tirzepatida e, particularmente, sua capacidade de produzir reduções clinicamente importantes na A1c que atingiram uma média de mais de dois pontos percentuais em relação aos valores basais sem produzir um único episódio de hipoglicemia grave, e uma incidência de hipoglicemia mais leve de menos de 5%.

A ausência de qualquer hipoglicemia grave foi "incrível", disse Garvey, especialmente considerando que 46%-49% das pessoas que tomaram tirzepatida no SURMOUNT-2 alcançaram a normalização de sua A1c para menos de 5,7% no tratamento, em comparação com 4% dos participantes que tomaram placebo.

Os resultados também mostraram o benefício de

uma "grande redução nos níveis de insulina de jejum", que representou um corte médio de 41% em relação à linha de base naqueles que receberam a dose semanal subcutânea de 15 mg de tirzepatida, juntamente com o aumento da sensibilidade à insulina, disse Garvey. Lanceta. Publicado online em 23 de junho de 2023.■

## 07 - NOVO AGONISTA ORAL DE GLP-1 PARA OBESIDADE, DIABETES TIPO 2

24 de junho de 2023



SAN DIEGO – O orforglipton, agonista oral diário experimental da Eli Lilly não peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) que pode ser tomado com ou sem alimentos, parece comparável com outros agentes injetáveis e orais da classe para o tratamento da obesidade e Diabetes tipo 2, sugerem dois novos estudos de fase 2.

Os agonistas de GLP-1 atualmente aprovados para Diabetes tipo 2 e/ou obesidade são baseados em peptídeos e administrados por injeção subcutânea ou oral. Nenhum agonista oral de GLP-1 está atualmente aprovado para obesidade, e apenas um, semaglutida oral (Rybelsus, Novo Nordisk), é aprovado para Diabetes tipo 2.

A semaglutida oral é formulada com um ingrediente que ajuda a protegê-la da degradação e aumenta a absorção gástrica. Para maximizar a absorção e eficácia, os pacientes são aconselhados a tomá-lo no estado de jejum e não comer ou beber nada por pelo menos 30 minutos depois. No entanto, a biodisponibilidade da semaglutida ingerida por via oral é de apenas 1% ou menos.

A orforglipton, em contraste, é uma molécula pequena que não é um peptídeo, por isso não é degradada no trato gastrointestinal, disse Juan Frias, MD, principal autor do ensaio de fase 2 no Diabetes tipo 2, ao Medscape Medical News.

"É uma substância química, uma molécula pequena que também atua no receptor de GLP-1, mas por não ser uma proteína não é degradada por enzimas. É como qualquer outra pílula. Estudos farmacocinéticos anteriores mostraram que tomá-lo com ou sem alimentos não faz diferença", disse Frias, que é investigador principal da Velocity Clinical

Research, Westlake, Califórnia. É claro que o orforglipton deve passar por muito mais testes, observou Patorno, professor associado de medicina da Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.



"Os resultados que foram apresentados foram promissores. Veremos mais à medida que novas fases avançam na fase 3 e assim por diante."

Além da conveniência de dosagem: possibilidade de melhor acesso

As vantagens dessa nova classe de medicamentos agonistas não peptídicos GLP-1 — outros estão em estágios iniciais de desenvolvimento — podem ir além de apenas uma dosagem mais conveniente, disse Sean Wharton, MD, PharmD, principal autor do estudo sobre obesidade, ao Medscape Medical News.

"Você pode produzir em massa um produto químico não peptídico com muita facilidade, muito mais do que um peptídeo. Acredito que isso aumentará o acesso aos cuidados", disse Wharton, diretor médico da Wharton Medical Clinic, Burlington, Ontário, Canadá.



Ele acrescentou: "Como um clínico que acredita em equidade, diversidade e inclusão, acredito que precisamos de medicamentos que sejam facilmente acessíveis a todos, incluindo pessoas pobres e pessoas que vivem em diferentes países. No momento, não temos isso no campo da medicina da obesidade. Acredito que este é o divisor de águas em termos de acesso a cuidados em todo o mundo para pessoas com obesidade que não têm meios de pagar tratamentos eficazes."

A Wharton apresentou os dados da fase 2 sobre o tratamento de adultos com sobrepeso ou obesidade em 23 de junho.

Para obesidade, até 14,7% de perda de peso em 26 semanas

O estudo duplo-cego de fase 2 incluiu 272 adultos com obesidade ou sobrepeso mais pelo menos uma complicação relacionada ao peso, com ou sem Diabetes. Eles foram randomizados para receber orforglipton em doses de 12 mg, 24 mg, 36 mg ou 45 mg, ou placebo uma vez ao dia por 36 semanas. O índice de massa corporal (IMC) basal médio foi de 37,9 kg/m<sup>2</sup> e o peso



corporal médio foi de 108,7 kg (239,6 lb).

O desfecho primário, mudança percentual no peso corporal em relação à linha de base na semana 26, variou de reduções de 8,6% a 12,6% em todas as doses de orforglipron, em comparação com apenas 2,0% com placebo. Na semana 36, houve reduções de peso médias de 9,4% a 14,7% com orforglipron versus 2,3% com placebo.

A proporção de doentes que atingiram uma perda de peso de pelo menos 10% na semana 36 foi de 46% a 75% com orforgliprona, em comparação com 9% com placebo.

Tal como acontece com outros agonistas de GLP-1, os eventos adversos mais comumente relatados foram gastrointestinais, principalmente leves a moderados, ocorrendo principalmente durante o aumento da dose e levando à descontinuação em 10% a 17% em todas as doses.

Superioridade em comparação com o dulaglutide no Diabetes tipo 2

O estudo de fase 2 em Diabetes tipo 2 foi um ensaio multicêntrico duplo-cego de 26 semanas que randomizou 383 adultos com uma A1c de 7,0%-10%, com ou sem tomar metformina, para doses de orforglipron de 3 mg, 12 mg, 24 mg, 36 mg ou 45 mg ou placebo uma vez ao dia, ou dulaglutide 1,5 mg por via subcutânea uma vez por semana como comparador ativo. Não havia restrição de alimentos ou água.

A A1c basal total foi de 8,1% e o IMC foi de 35,2 kg/m<sup>2</sup>. Na semana 26, a alteração média na A1c foi uma redução de até 2,0 pontos percentuais para a dose de 36 mg de orforglipron (-2,10%), em comparação com uma queda de 0,4 pontos para placebo (-0,43%) e -1,10% com dulaglutide. Todas as doses de orforglipron foram significativamente melhores do que o placebo na redução de A1c, enquanto doses de 12 mg ou mais foram superiores a dulaglutida.

O peso corporal médio em 26 semanas caiu até 10,1 kg (22,2 lb) com orforglipron versus 2,2 kg (4,8 lb) para placebo e 3,9 kg (8,6 lb) com dulaglutido.

Tal como no ensaio de obesidade, foram frequentes acontecimentos gastrointestinais ligeiros a moderados, ocorrendo em 44,1% a 70,4% dos que tomaram orforglipron versus 18,2% com placebo e 34,0% com dulaglutido.

Frias disse ao Medscape Medical News que os eventos gastrointestinais "são bastante típicos

em estudos de fase 2 de GLP-1 [agonista], pois você tem que aumentar [a dose] rapidamente. Isso também foi visto com tirzepatida. Geralmente, quanto menor o início, mais lenta a escalada, menores são os problemas gastrointestinais. Esses estudos serão usados para chegar ao esquema de escalonamento de doses para a fase 3."

Em editorial que acompanha o estudo de Frias publicado na revista *The Lancet*, Mi-



chael A. Nauck, MD, University Medicine Greifswald, Alemanha, e Michael Horowitz, MB, BS, PhD, do Royal Adelaide Hospital, Austrália, concordam.

"Os resultados de um aumento mais lento versus mais rápido na titulação das doses mais altas [de orforgliprona] relatados por Frias e colegas fornecem informações sobre esse processo de otimização para os ensaios de fase 3", observam.

E eles observam que, em comparação com outros resultados preliminares para outros agonistas orais do receptor de GLP-1 no início do desenvolvimento, "Frias e colegas agora apresentam um estudo de fase 2 muito maior com uma duração apropriada, o que permite uma comparação mais detalhada com agonistas do receptor de GLP-1 baseados em peptídeos".

O novo estudo, acrescentam, "estabelece este agonista novo e altamente eficaz do receptor de GLP-1 de pequena molécula [orforgliprona] como uma alternativa potencialmente competitiva aos agonistas injetáveis do receptor de GLP-1 e à semaglutida oral, com a vantagem adicional de exigir precauções menos onerosas para alcançar biodisponibilidade satisfatória após a administração oral", concluem.

O programa de fase 3 do ACHIEVE "caracterizará ainda mais o potencial terapêutico deste agonista oral do receptor de GLP-1", diz Lilly em um comunicado. ■ Estes dados suportam uma investigação mais aprofundada de CagriSema nesta população em estudos de fase 3 mais longos e maiores. ■





## Credibilidade a favor da vida quando o assunto é diabetes.

A CEPALAB é especializada na comercialização de produtos para os setores farmacêutico e de medicina diagnóstica. São mais de 20 mil parceiros comerciais em todo o mundo e uma rede nacional de distribuição a favor da sua saúde e do bem-estar de seus pacientes. Afinal, são mais de **20 anos** fazendo história no mercado e a diferença na vida de muita gente.



### Tiras de Glicose Medisign

Utilizadas para medição quantitativa de glicose em amostras de sangue capilar das digitais, palmas e/ou antebraços, somente no glicosímetro MEDISIGN GH83 ou GH83 BT.

Frascos com 10, 25 e 50 unidades embaladas unitariamente.

REG. MS N° 80102512254



### Glicosímetro Medisign GH83 GH83 BT

Autoteste para orientação de diabetes, sem fins diagnósticos.

REG. MS N° 80102512238



Acesse  
**[www.cepalab.com.br](http://www.cepalab.com.br)**  
e confira nossa linha completa de produtos.



cepalab



(31) 99534-0285