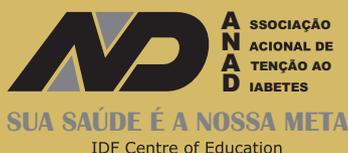




Diabetes Clínica News

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

DE 27 À 01

ÍNDICE

**NOVEMBRO
2023**

01 - MUDANÇAS NOS GRUPOS DE RISCO DE DOENÇA RENAL CRÔNICA DO RÍMÃO COM EMPAGLIFLOZINA: PROTEÇÃO RENAL COM INIBIÇÃO DE SGLT2 EM TODO O ESPECTRO DE RISCO 02

02 - SEMAGLUTIDA: UMA NOVA ESTRATÉGIA PARA A REDUÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR 04

03 - PARA ALÉM DA SEMAGLUTIDA: OS MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS ANTI-OBESIDADE EM VIAS DE APROVAÇÃO 10

01 - MUDANÇAS NOS GRUPOS DE RISCO DE DOENÇA RENAL CRÔNICA DO KDIGO COM EMPAGLIFLOZINA: PROTEÇÃO RENAL COM INIBIÇÃO DE SGLT2 EM TODO O ESPECTRO DE RISCO

10 de novembro 2023

Journal of Diabetes and Its Complications 37

Introdução:

O Diabetes tipo 2 (DM2) é um fator de risco bem conhecido para doença renal crônica (DRC), que, uma vez estabelecido, aumenta o risco de doença renal em estágio terminal (DRCT), bem como mortalidade cardiovascular e por todas as causas. Quando a DRCT requer terapia de substituição renal, os custos de saúde aumentam significativamente.

Além de seus benefícios cardiovasculares (CV) amplamente reconhecidos, os inibidores do co-transportador sódio-glicose 2 (SGLT2) reduzem a progressão da DRC.

Este efeito foi demonstrado em todas as categorias de taxa de filtração glomerular (TFG) e albuminúria em pacientes com e sem Diabetes. Tais benefícios parecem ser em grande parte independentes dos efeitos destes agentes nas concentrações de hemoglobina glicada (HbA1c). Os mecanismos propostos incluem normalização do feedback túbulo-glomerular, redução do estresse oxidativo, entre outros. As diretrizes atuais promovem os inibidores de SGLT2 como agentes redutores de glicose preferidos em pacientes com DM2 e DRC.

As diretrizes do *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) recomendam a categorização da DRC por risco de progressão para DRC (baixo/moderado/alto/muito alto), usando uma grade que prevê o risco com base na TFG e UACR. Essas recomendações podem ser visualizadas no 'Mapa de calor' KDIGO, uma importante ferramenta de educação de médicos e pacientes. A catego-

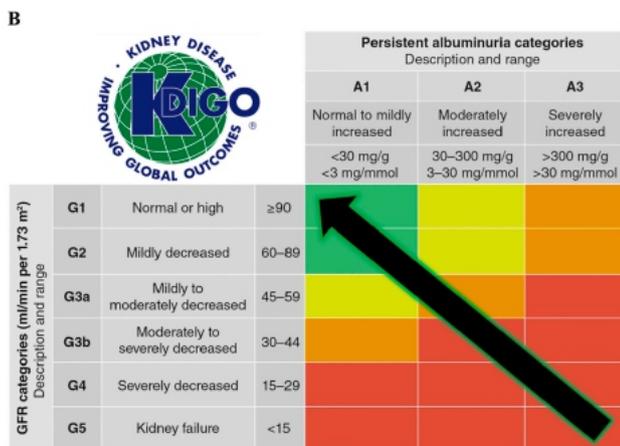
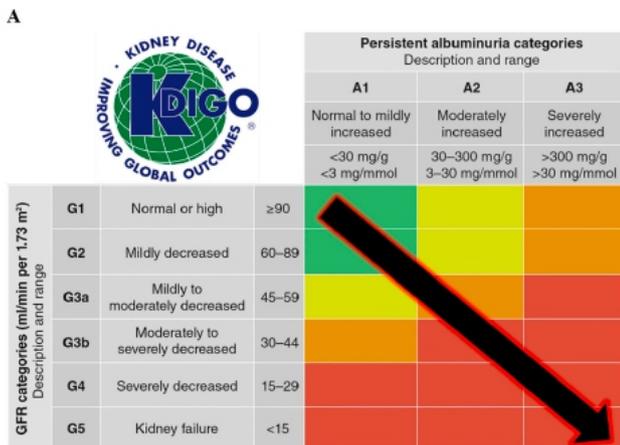


ria de risco também orienta recomendações para terapia, monitoramento e encaminhamento para subespecialidades. Procuramos determinar como o tratamento com o inibidor de SGLT2, empagliflozina, afetou o status de risco do KDIGO versus placebo em uma análise post-hoc de um grande estudo de desfecho cardiovascular com indivíduos com Dm2.

Métodos

No estudo EMPA-REG OUTCOME, 7.020 pacientes com DM2 e doença cardiovascular estabelecida foram randomizados e tratados com empagliflozina (10 mg ou 25 mg) ou placebo, e acompanhados por uma média de 3,1 anos. Os benefícios da empagliflozina nos desfechos cardiovasculares e os resultados renais foram publicados anteriormente.

Para esta análise, 6.583 pacientes com dados disponíveis de TFG e UACR foram categorizados com base em seu grupo de risco KDIGO no início do estudo e no último valor durante o tratamento. Definimos a piora como uma mudança de um grupo de menor risco para outro com maior risco de progressão (ou seja, baixo→moderado (ou pior), moderado→alto (ou pior) e alto→muito alto). Direcionalmente, isso é representado pelo movimento para baixo e/ou para a direita, em direção ao canto inferior direito do mapa de calor (Fig. 1A). Definimos melhoria como uma mudança de um grupo de maior risco para outro com menor risco de progressão (ou seja, muito alto → alto (ou melhor), alto → moderado (ou melhor) e moderado → baixo risco). Isto é representado pelo movimento para cima e/ou para a esquerda, em direção ao canto superior esquerdo do mapa de calor (Fig. 1B). As razões de probabilidade (OR) para melhora/piora foram então calculadas para empagliflozina versus placebo usando modelos de regressão logística incluindo fatores para sexo, região, idade basal, índice de massa corporal (IMC), HbA1c, risco KDIGO e tratamento randomizado.



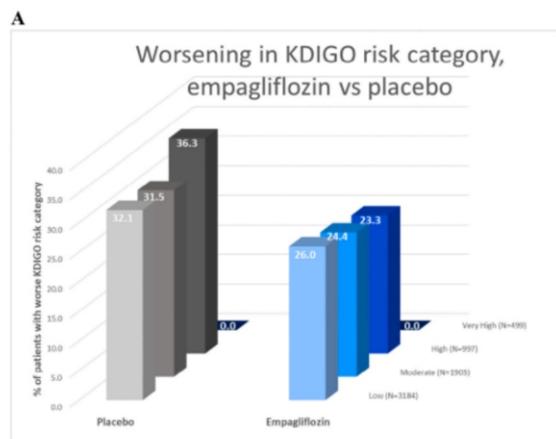
Resultados

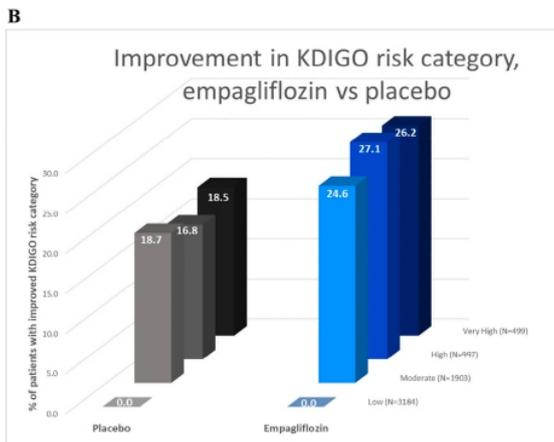
No grupo placebo, 32,1%, 31,5% e 36,3% dos pacientes passaram para um grupo de pior risco de DRC, das categorias iniciais de risco baixo, moderado e alto. No geral, 47,5% dos participantes tratados com placebo que sofreram agravamento fizeram-no devido a aumento da albuminúria, 39,6% devido à queda da TFGe e 12,9% a sofrerem ambos (Tabela 1).

Razão para a mudança do risco			
Piora na categoria de risco no KDI ▶	↑UACR	↓eGFR	↑UACR + ↓eGFR
Placebo (N = 661)	47.5 %	39.6 %	12.9 %
Empagliflozin (N = 1017)	44.2 %	42.0 %	13.8 %
Melhora na categoria de risco no KDI ▶	↓UACR	↑eGFR	↓UACR + ↑eGFR
Placebo (N = 208)	58.2 %	33.2 %	8.7 %
Empagliflozin (N = 576)	63.7 %	29.9 %	6.4 %

Em contraste, o agravamento da categoria de risco ocorreu num número numericamente menor de pacientes em cada subgrupo de empagliflozina: 26,0%, 24,4%, 23,3% das categorias iniciais de risco baixo, moderado e alto (Fig. 2A). No geral, 44,2% dos partici-

pantes tratados com empagliflozina que passaram para um grupo de risco mais elevado fizeram-no devido a aumento da albuminúria, 42,0% devido à queda uma TFGe e 13,8% a ambos. Aplicando regressão logística, a razão de chances geral para agravamento da DRC a categoria de risco foi de 0,70 (IC 95% 0,62–0,78) a favor da empagliflozina, i. e., os pacientes randomizados para o inibidor de SGLT2 tiveram probabilidade significativamente menor de mudar para uma categoria de risco mais elevado.- Melhorias na categoria de DRC em relação aos grupos iniciais com risco muito alto, alto/moderado foram observadas em 18,5%, 16,8% e 18,7% dos pacientes randomizados para receber placebo, respectivamente. No geral, as melhorias na categoria de risco nos pacientes tratados com placebo foram devidas a menor albuminúria em 58,2%, melhor TFGe em 33,2% e 8,7% a ambos. Os valores correspondentes para melhoria do risco de DRC foram numericamente mais elevados em cada subgrupo de empagliflozina: 26,2%, 27,1% e 24,6%, respetivamente (fig. 2B). Globalmente, 63,7% dos indivíduos tratados com empagliflozina que passaram para um grupo de melhor risco fizeram-no devido a menor albuminúria, TFGe mais elevada em 29,9% e ambos em 6,4%.





Com base na regressão logística, a razão de probabilidade para melhorar a categoria de risco de DRC foi de 1,56 (IC 95% 1,30-1,86) a favor da empagliflozina, ou seja, os pacientes randomizados para o inibidor do SGLT2 tiveram uma probabilidade significativamente maior de mudar para uma categoria de risco mais baixa

Discussão

Em pacientes com DM2, a empagliflozina e outros inibidores do SGLT2 demonstraram redução nas complicações cardiovasculares, bem como resultados renais adversos, incluindo progressão para DRC. Esses efeitos levaram à incorporação de inibidores do SGLT2 nas diretrizes internacionais para o tratamento de pacientes com DM2 e DRC.

O mapa térmico KDIGO é uma ferramenta educacional conveniente tanto para médicos como para pacientes, exibindo visualmente o espectro do risco de DRC, incentivando estratégias de prevenção para retardar a progressão. Nesta análise, descrevemos uma forma alternativa de relatar alterações na função renal refletindo piora ou melhora na categorização de risco KDIGO, usando dados do EMPA-REG OUTCOME.



Em todo o espectro do risco inicial, o tratamento com empagliflozina foi associado a uma redução global de 30% nas probabilidade

des de mudança para um grupo de risco KDIGO de DRC mais elevado e > 50% nas probabilidades de mudança para um grupo de risco KDIGO DRC mais baixo. A melhoria foi impulsionada por alterações na UACR que foram descritas como tendo melhorado dentro de 12 semanas de tratamento com empagliflozina e persistido ao longo da duração do estudo. Esta análise exploratória acrescenta ao crescente corpo de evidências de benefício em todo o continuum da DRC e apoia o uso dos inibidores do SGLT2 no início do curso da doença em pacientes com DM2 com normoalbuminúria e TFGe >60 mL/min/1,73m². Dado o risco cumulativo significativo de DRC ao longo da vida no DM2 e as suas associações com a mortalidade e a utilização de cuidados de saúde, prevenir ou pelo menos retardar o declínio da função renal em qualquer fase é um empreendimento clínico importante.

Conclusão

Em pacientes com DM2 com alto risco CV, a empagliflozina promove mudanças em direção a um menor risco de DRC e afastando-se de um maior risco de DRC versus placebo. Esta aparente proteção em todo o espectro de risco apoia a avaliação contínua dos inibidores do SGLT2 no início do curso da doença. Mostrar mudanças no posicionamento no mapa térmico do KDIGO também pode ser útil para os médicos que tentam explicar aos seus pacientes os amplos benefícios renais dos inibidores do SGLT2.■

02 - SEMAGLUTIDA: UMA NOVA ESTRATÉGIA PARA A REDUÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR

15 de novembro de 2023

MedScape Media Coverage

Os resultados do ensaio clínico SELECT mostraram que o medicamento antiobesidade semaglutida (Wegovy) promoveu uma redução consistente de aproximadamente 20% nos principais desfechos de eventos cardiovasculares, durante cerca de três anos de acompanhamento, em pacientes com

doenças cardiovasculares e sobrepeso ou obesidade, mas sem Diabetes mellitus, em comparação ao placebo.

"Este é um conjunto de resultados bem empolgante. Acho que vai causar um impacto significativo em muitas pessoas", disse para o Medscape o pesquisador responsável pelo estudo, o médico Dr. A. Michael Lincoff, vice-presidente de pesquisa clínica no departamento de medicina cardiovascular da Cleveland Clinic, nos Estados Unidos.



"Do ponto de vista científico, estes dados mostram que agora temos uma nova abordagem ou um novo fator de risco modificável para doenças cardiovasculares, que podemos aplicar aos nossos pacientes com sobrepeso ou obesidade", acrescentou. O ensaio clínico incluiu 17.604 pacientes com história de doença cardiovascular e índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 27 (IMC médio de 33), os quais foram randomizados para receber semaglutida, administrado por injeção subcutânea uma vez por semana, em doses progressivas até 2,4 mg por dia na 16.^a semana — ou placebo. O valor médio inicial de hemoglobina glicada foi de 5,8%, e 66,4% dos pacientes preencheram os critérios de pré-Diabetes.

Os pacientes perderam em média 9,4% do peso corporal nos dois primeiros anos com semaglutida versus 0,88% com placebo.

O desfecho cardiovascular primário — um composto de morte por causas cardiovasculares, infarto agudo do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal — foi reduzido significativamente, com uma razão de risco de 0,80 (intervalo de confiança, IC, de 95% de 0,72 a 0,90; $p < 0,001$).

A morte de origem cardiovascular, o primeiro desfecho secundário confirmatório, teve

redução de 15% (razão de risco de 0,85; $p = 07$), que não correspondeu aos critérios de significância estatística. Devido ao desenho hierárquico do ensaio clínico, isso significou a não realização da prova de superioridade para os demais desfechos secundários confirmatórios.

No entanto, os resultados mostraram reduções de aproximadamente 20% para o desfecho de insuficiência cardíaca e para a morte por todas as causas, com intervalos de confiança que não ultrapassaram 1,0; e efeitos direcionalmente constantes foram observados em todos os desfechos secundários de suporte.

A razão de risco para o desfecho composto de insuficiência cardíaca foi de 0,82 (IC 95% de 0,71 a 0,96), e a razão de risco para morte por qualquer causa foi de 0,81 (0,71 a 0,93). A ocorrência de infarto agudo do miocárdio não fatal teve uma redução de 28%, razão de risco 0,72 (IC 95% de 0,61 a 0,85).

Os efeitos da semaglutida no desfecho primário pareciam ser semelhantes em todos os subgrupos pré-especificados.

Os eventos adversos que levaram à interrupção do tratamento ocorreram em 16,6% dos pacientes no grupo da semaglutida, principalmente efeitos gastrointestinais (GI), e em 8,2% no grupo do placebo.

Os resultados do ensaio foram apresentados pelo Dr. A. Michael em 11 de novembro nas *American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2023*, na Filadélfia. O estudo foi publicado on-line simultaneamente no periódico *New England Journal of Medicine*.



O Dr. A. Michael explicou que há uma pandemia crescente de sobrepeso e obesidade no mundo, com claras evidências há anos de

que esses quadros aumentam o risco de eventos cardiovasculares. No entanto, não houve provas, até agora, de que qualquer tratamento farmacológico ou alteração do estilo de vida possa reduzir o aumento do risco conferido pelo sobrepeso ou pela obesidade.

"Os pacientes do ensaio clínico já faziam o tratamento convencional de outros fatores de risco, como a hipertensão arterial sistêmica e a dislipidemia, por isso este medicamento traz ganhos secundários", disse o pesquisador.

O Dr. A. Michael acredita que esses dados levarão a um grande aumento do uso da semaglutida, que já está disponível para o tratamento da obesidade e Diabetes, embora possa ser difícil obter reembolso nos EUA.

"Há muita dificuldade em conseguir que os planos de saúde paguem por este medicamento para o controle do peso. Mas com estes novos dados do ensaio clínico SELECT, deve haver mais disposição — pelo menos para a população com história de doença cardiovascular", comentou. No caso do Diabetes, para o qual já foi comprovado que há uma redução do risco cardiovascular, é mais fácil obter o reembolso, observou.

Ao analisar os dados do desfecho, o Dr. A. Michael disse que não conseguia explicar por que a morte cardiovascular não teve uma redução relevante, enquanto a morte por todas as causas pareceu ser reduzida de forma mais significativa.

"As curvas de morte cardiovascular separaram-se, depois fundiram-se, depois separaram-se novamente. Não sabemos exatamente o que aconteceu. Pode ser que algumas mortes tenham sido mal classificadas. Este ensaio clínico foi feito durante a pandemia da Covid-19, e pode ter havido menos informação disponível sobre alguns pacientes por causa disso".

No entanto, ele acrescentou: "A morte por todas as causas é mais tranquilizadora, uma vez que não está sujeita à classificação da causa. Devido ao desenho do ensaio clínico, não podemos afirmar formalmente a redução da morte por todas as causas, mas os resultados sugerem a existência de um efeito neste desfecho. E todos os diferentes tipos de eventos cardiovasculares foram igualmente reduzidos de forma constante, com efeitos semelhantes vistos em todos os subgrupos. Isso é muito tranquilizador".

Uma 'Nova Era' para Pacientes com Obesidade

Especialistas de outras áreas também ficaram impressionados com os dados.

A moderadora do debate do ensaio clínico, designada pela American Heart Society, a médica Dra. Ania Jastreboff, professora associada de medicina (endocrinologia) da Yale School of Medicine, nos EUA, disse que o ensaio SELECT foi "um divisor de águas" no tratamento da obesidade e um chamado à ação.



American
Heart
Association.



Yale University
School of Medicine

"Agora é a hora de tratar a obesidade para melhorar os desfechos de saúde nas pessoas com doenças cardiovasculares", disse.

A Dra. Ania observou que o alto índice de massa corporal foi associado a quatro milhões de mortes no mundo em 2015, dois terços das quais foram causadas por doenças cardiovasculares. Além disso, ela apresentou dados que demonstram que o número de pessoas nos EUA que atendem aos critérios do SELECT aumentou de 4,3 milhões em 2011-12 para 6,6 milhões em 2017-18.

A moderadora destacou uma das principais limitações do ensaio clínico SELECT: a baixa

representação de mulheres (38%) e minorias étnicas, com apenas 12% da população do ensaio composta por indivíduos negros.

O médico Dr. Deepak Bhatt, diretor do Mount Sinai Fuster Heart Hospital nos EUA, descreveu os resultados do SELECT como "um conjunto de dados persuasivos".



"Estes resultados são ainda melhores do que eu esperava", disse o Dr. Deepak para o Medscape. "Há uma redução significativa do infarto agudo do miocárdio, como eu tinha previsto; além disso, há uma diminuição do número de mortes por todas as causas.

Podemos discutir a estatística, embora, do ponto de vista do bom senso, eu ache que esta é uma descoberta relevante", observou.

"Dado que o infarto agudo do miocárdio, a insuficiência cardíaca, a nefropatia e a revascularização foram todos reduzidos, e até mesmo o acidente vascular cerebral foi numericamente menor, faz sentido que a mortalidade por todas as causas seja mais baixa", disse o médico. "Para mim, fora os efeitos secundários gastrointestinais, isto é um grande sucesso".

O médico Dr. Steve Nissen, diretor acadêmico do Cleveland Clinic's Heart, Vascular and Thoracic Institute, foi igualmente otimista.



"Estes dados confirmam o que muitos de nós suspeitamos há muito tempo — que perder peso pode reduzir a morbimortalidade cardiovascular. Esta é uma ótima notícia para os pacientes obesos. A epidemia da obesidade está fora de controle", acrescentou. "Precisamos de tratamentos que melhorem os desfechos cardiovasculares causados pela obesidade, e este estudo mostra que a semaglutida pode fazer isso. Penso que este é o início de uma nova era para os

pacientes com esse quadro"

A médica Dra. Michelle O'Donoghue, professora associada de medicina na Harvard Medical School nos EUA, disse que os resultados do SELECT são "ao mesmo tempo intrigantes e convincentes. Certamente, estas descobertas dão mais respaldo ao uso da semaglutida numa população de prevenção secundária muito mais ampla, incluindo pacientes com obesidade".



A médica Dra. Christie Ballantyne, diretora do centro de prevenção de doenças cardiometabólicas no Baylor College of Medicine, nos EUA, descreveu o SELECT como "um ensaio clínico histórico que mudará a prática da medicina em relação à forma como tratamos a obesidade".



A médica o comparou ao histórico ensaio clínico 4Sem 1994, o primeiro estudo na área do tratamento hipolipemiante a mostrar um benefício claro de diminuição de eventos cardiovasculares e do número total de mortes, que "iniciou uma mudança drástica na maneira como os médicos abordaram o tratamento do colesterol".

Sobre a redução mais robusta de todas as causas de morte em comparação à morte de origem cardiovascular, a Dra. Christie indicou: "a definição do número de indivíduos mortos ou vivos é algo que todos acertam. Já a causa da morte pode ser mais difícil de determinar. Mais importante ainda, o benefício no número total de mortes também garante que este tratamento não tem nenhum efeito adverso no aumento das mortes não cardiovasculares".

Efeitos Adversos Gastrointestinais

Sobre os efeitos secundários observados, o

Dr. A. Michael descreveu que 10% dos pacientes no grupo da semaglutida interromperam o tratamento do estudo por causa de efeitos colaterais gastrointestinais vs. 2% no braço do placebo. O pesquisador disse que isso já era um problema esperado.

"Os efeitos gastrointestinais, como náuseas, vômitos e diarreia, são eventos secundários conhecidos de toda esta classe farmacológica. A dose é lentamente escalonada a fim de controlar estes efeitos adversos, mas haverá uma proporção de pacientes que não os toleram, embora a grande maioria consiga continuar o tratamento".

O Dr. Michael disse que, embora fosse permitida a redução da dose, dos pacientes que ainda tomavam o medicamento após dois anos, 77% estavam na dose completa e 23% estavam em uma dose reduzida.

Ele indicou que não houve eventos adversos graves com a semaglutida. "Este é o maior banco de dados atualmente sobre o medicamento com um acompanhamento em longo prazo, e não vimos o aparecimento de novos alertas de segurança, o que é muito tranquilizador".

O Dr. Steve disse que os 16% dos pacientes que suspenderam o medicamento por questões de tolerância "não representam um número trivial".

O pesquisador observou que a dose de semaglutida usada neste estudo foi maior do que a usada no estudo sobre o Diabetes. "Uma maior dose foi adotada para tentar obter maior perda ponderal, mas então surgiram mais problemas com a tolerância. É uma negociação. Se os pacientes tiverem efeitos adversos, a dose pode ser reduzida, mas com isso você vai perder algum efeito.

Todos os agonistas do GLP-1 têm efeitos colaterais gastrointestinais — é parte do modo como funcionam".

Apenas Perda Ponderal ou Outras Ações Também?

Ao especular sobre o mecanismo por trás da redução de eventos cardiovasculares com a semaglutida, o Dr. A. Michael não acha que seja apenas pela redução ponderal.

"As curvas do evento começaram a divergir logo após o início do ensaio clínico; no entanto, a perda ponderal máxima só ocorreu em cerca de 65 semanas. Acho que algo mais está acontecendo".

No artigo, os pesquisadores observaram que os agonistas do GLP-1 têm demonstrado, nos estudos em modelo animal, que reduzem a inflamação, melhoram a função endotelial e do ventrículo esquerdo, promovem a estabilização da placa e diminuem a agregação plaquetária. Neste ensaio clínico, a semaglutida foi associada a alterações em vários biomarcadores de risco cardiovascular, como pressão arterial, circunferência da cintura, controle glicêmico, nefropatia, níveis de lipídios e de proteína C reativa.

O Dr. A. Michael também ressaltou que benefícios semelhantes foram observados nos pacientes com diferentes níveis de excesso de peso, tanto naqueles com pré-Diabetes quanto nos pacientes sem pré-Diabetes; portanto, o benefício não era proporcional ao índice de massa corporal inicial ou aos níveis de hemoglobina glicada.

A Dra. Michelle concordou que outros efeitos, além da perda ponderal, poderiam estar envolvidos. "A redução dos eventos com a semaglutida apareceu muito cedo, logo após o início, e precedeu muito os efeitos farmacológicos máximos na redução ponderal. Isto pode sugerir que o fármaco oferece outros efeitos cardioprotetores por meio de vias independentes da perda ponderal. Certamente, a semaglutida e os outros agonistas do GLP-1 parecem diminuir a inflamação, e os padrões de redistribuição do tecido adiposo também podem ser de interesse".

A médica também indicou que a redução de eventos cardiovasculares apareceu ainda mais cedo nesta população de pacientes obesos sem Diabetes e com doença cardiovascular do que nos estudos anteriores feitos com pacientes com Diabetes. "Isso pode sugerir que há um benefício especial para este tipo de tratamento dos pacientes com um processo inflamatório. Estou ansiosa por mais análises para ajudar a diferenciar a correlação entre alterações inflamatórias, perda ponderal observada e benefício cardiovascular".

Efeito na Prática Clínica

Com a maioria dos pacientes com doença cardiovascular estão acima do peso, estes resultados vão obviamente aumentar a procura da semaglutida, mas o custo e a disponibilidade vão ser problemáticos. O Dr. Deepak observa que a semaglutida já é muito popular. "Os medicamentos para perda ponderal são um pouco diferentes dos outros. Eu posso levar meia hora tentando convencer um paciente a tomar uma estatina, mas aqui as pessoas percebem que isso vai causar perda ponderal e vêm pedindo, mesmo que a rigor não precisem desse medicamento. Acho que é bom ter dados de desfechos cardiovasculares porque agora, pelo menos para esta população de pacientes, temos provas para corroborar nossa prescrição".

O Dr. Deepak concorda com o Dr. A. Michael que esses novos dados devem incentivar as companhias de planos de saúde a cobrir o custo do medicamento, porque a redução de eventos cardiovasculares também deve melhorar os custos de saúde a jusante.

"Está promovendo claros benefícios cardiovasculares e renais, por isso é do interesse do sistema de saúde financiar este medicamento", disse o médico. "Espero que as seguradoras analisem isso racionalmente, mas também podem temer a explosão de pacientes que querem este medicamento — e agora dos médicos que o querem prescre-

ver — e como isso afetaria seus custos em curto prazo".

O Dr. A. Michael disse que não seria fácil dar prioridade a certos grupos. "Não conseguimos identificar nenhum subgrupo que tenha mostrado mais benefícios do que outro. Mas, na evolução de qualquer tratamento, existe um período no qual um medicamento é caro demais e escasso. Com o passar do tempo, quando já há alguma concorrência e acordos de preços, e à medida que mais pessoas lutam para ter acesso, a disponibilidade tende a melhorar".

Uma Opção de Tratamento Bem-vinda

No editorial que acompanha o estudo, o médico Dr. Amit Khera, da University of Texas Southwestern Medical Center, e a médica Dra. Tiffany Powell-Wiley, do National Institutes of Health, ambos nos EUA, observaram que fatores de risco de base, como a lipoproteína de baixa densidade (LDL) do colesterol (78 mg/dL) e a pressão arterial sistólica (131 mmHg), não foram ideais no grupo da semaglutida neste ensaio, sugerindo que os benefícios da semaglutida podem ser atenuados quando estas medidas são controladas de forma mais eficaz.

No entanto, dado que mais de 20 milhões de pessoas nos EUA têm doença coronariana, sendo a maioria com excesso de peso ou obesidade e apenas cerca de 30% apresentando Diabetes concomitante, os editorialistas dizem que, mesmo no contexto de fatores de risco bem controlados e níveis de lipoproteínas de baixa densidade muito baixos, o risco residual de doença cardiovascular aterosclerótica nestas pessoas é inaceitavelmente alto. "Assim, o ensaio clínico SELECT oferece uma boa opção de tratamento, que pode atender milhões de outros pacientes".

UT Southwestern
Medical Center



No entanto, eles advertem que a semaglutida, a preços atuais, tem um custo significativo para os pacientes e para a sociedade, o que torna este tratamento inacessível para muitos.

Além disso, destacam que as intervenções intensivas no estilo de vida e a cirurgia bariátrica continuam sendo opções eficazes, porém subutilizadas para a obesidade, e que a prevenção deveria ser o principal objetivo.■

03 - PARA ALÉM DA SEMAGLUTIDA: OS MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS ANTI-OBESIDADE EM VIAS DE APROVAÇÃO

7 de novembro de 2023

Medscape

Abordagens muito eficazes para a obesidade estão surgindo com ensaios clínicos de fase 3 investigando tratamentos hormonais estimulados por nutrientes e inibidores do receptor de ativina como próxima classe farmacológica.

"Estamos em um momento decisivo devido à recente chegada de medicamentos muito eficazes para tratar a obesidade", disse a médica Dra. Ania M. Jastreboff em uma palestra na ObesityWeek.



A Dra. Ania, da Yale University e do Yale Center for Weight Management nos Estados Unidos, apresentou uma visão geral dos vários tratamentos hormonais estimulados por nutrientes nas fases finais de desenvolvimento — até mesmo esquemas duplos e triplos com agonistas do receptor do GLP-1, agonistas do polipeptídeo insulino-trópico dependente de glicose (GIP), glucagon e amilina.



"Todos estes fármacos promovem claramen-

te uma redução substancial do peso", disse a médica. "O fato de estes tratamentos hormonais estimulados por nutrientes não serem todos iguais é uma coisa boa", ressaltou, porque "é improvável que todas as pessoas respondam da mesma forma a todos eles, sendo mais provável que haja respostas variadas".

A Dra. Ania também falou brevemente sobre os inibidores do receptor da ativina: "A próxima classe farmacológica em que eu acho que veremos um crescimento e expansão significativos", especulou.

"Além da redução do peso", concluiu a Dra. Ania, os médicos "precisam se concentrar na otimização da saúde enquanto tratam a obesidade". Eles devem considerar a gravidade da obesidade do paciente, seu estado geral e seu perfil metabólico, e encontrar o tratamento adequado. Também precisam considerar o potencial de redução de peso e perda óssea, as deficiências vitamínicas, a perda da massa muscular e da função muscular, além dos efeitos colaterais, permanecendo atentos à acessibilidade, ao viés e ao estigma.

Entusiasmo pela Variedade de Opções

O médico Dr. W. Timothy Garvey da University of Alabama at Birmingham nos EUA,



disse ao Medscape que os médicos que tratam pacientes com obesidade estão empolgados com a liberação da US Food and Drug Administration (FDA) sobre a tirzepatida (Mounjaro). "É realmente o melhor medicamento que temos para o Diabetes em termos de **controle da hemoglobina glicada** sem muita **hipoglicemia**", disse o especialista, "e também o melhor medicamento para tratar a obesidade nos pacientes diabéticos".



Um **estudo recente** publicado pelo Medscape descobriu que as pessoas com **Diabetes**

tipo 2 que aderiram ao tratamento com tirzepatida obtiveram uma perda ponderal de 15% em relação ao início do estudo após 40 a 42 semanas.

O Dr. W. Timothy acrescentou que também está ansioso pelos fármacos experimentais, como a survodutida (agonista do receptor do GLP-1/agonista do **glucagon**) e a orforgli-prona de uso oral diário. "A orforgli-prona não requer refrigeração", observou, e "poderia ser mais barata de fabricar, além de ser preferida por algumas pessoas em relação à administração subcutânea e ter mostrado uma eficácia promissora nos estudos preliminares".

A retatrutida, um agonista triplo (GLP-1/GIP/glucagon), e o CagriSema (cagrilintida + semaglutida) mostraram "uma impressionante perda ponderal nos primeiros estudos", disse o Dr. W. Timothy. "Estamos otimistas".

Também convidado para comentar, o médico Dr. Sean Wharton, da Wharton Medical Clinic da York University, no Canadá, disse ao Medscape que os recentes avanços com novos medicamentos antiobesidade são "tão empolgantes que é difícil fazer comentários diretos", já que "talvez haja algo maior, ou talvez algo dê errado com estas moléculas e tenhamos que dar um passo atrás".

Mais estudos são necessários, acrescentou o Dr. Sean, para avaliar os efeitos nos pacientes que reduzem a sua dose para metade ou três quartos, ou que fazem a transição para o tratamento intermitente.

Tratamentos Hormonais Estimulados por Nutrientes

Aqui apresentamos um resumo dos tratamentos hormonais estimulados por nutrientes já aprovados e dos que estão à vista:



Semaglutida. Agonista do receptor do GLP-1, a semaglutida foi aprovada pela Food and Drug Administration dos EUA para o Diabetes tipo 2 em 2017. Em junho de 2021, a FDA aprovou o uso da semaglutida (Wegovy) para tratar a obesidade.

Os resultados do estudo cardiovascular *Semaglutide Effects on Heart Disease and Stroke in Patients with Overweight or Obesity* (SELECT) mostraram que, nos pacientes com obesidade sem Diabetes tipo 2, a semaglutida levou a uma redução de 20% dos principais eventos cardiovasculares, observou a Dra. Ania.

Tirzepatida. Em maio de 2022, a FDA aprovou a tirzepatida (Mounjaro), um agonista do receptor de GIP/GLP-1, para o tratamento do Diabetes tipo 2, e liberada recentemente pela FDA para o tratamento da obesidade.

Os resultados completos do ensaio de fase 3 SURMOUNT-3 foram apresentados na *Obesity Week* e os resultados completos do ensaio clínico de fase 3 SURMOUNT-4 para tratar a obesidade foram apresentados na reunião da *European Association for the Study of Diabetes*, assinalou a Dra. Ania.



Na 88.^a semana, no grupo contínuo de tirzepatida, a redução média do peso foi de 26%, a redução absoluta de peso foi de 28,1 kg, e mais de 50% dos participantes alcançaram $\geq 25\%$ de perda ponderal.

Estima-se que o ensaio clínico de fase 3 **SURMOUNT MMO** sobre a morbidade e a mortalidade da tirzepatida na obesidade seja concluído em 2027.

Cagrilintida. Em um **ensaio clínico de fase 2** do análogo de amilina cagrilintida para os pacientes com obesidade, mais da metade dos participantes perdeu pelo menos 10% do

seu peso em 26 semanas.

CagriSema. Em um ensaio de fase 1b da combinação cagrilintida/semaglutida (CagriSema) com um análogo da amilina/e um agonista do receptor de GLP-1, [a redução média de peso](#) na 20.^a semana foi de 17,1%. As datas estimadas para conclusão primária dos ensaios de fase 3 do CagriSema, REDEFINE 1 (obesidade), [REDEFINE 2](#) (obesidade e Diabetes tipo 2) e [REDEFINE 3](#) (obesidade e doença cardiovascular comprovada), são 2025, 2024 e 2027, respectivamente.

Survodutida. Os resultados de um ensaio clínico de fase 2 do survodutida, agonista do receptor de GLP-1/glucagon foram apresentados na reunião da *American Diabetes Association* (ADA) em junho. Com 46 semanas de tratamento, a redução média de peso foi de 18,7%, e até 40% dos participantes perderam pelo menos 20% do seu peso corporal.

A survodutida está sendo estudada nos ensaios clínicos de fase 3 denominados SYNCHRONIZE.

Retatrutida. Os achados de fase 2 com 12 mg por semana do agonista triplo GIP/GLP-1/glucagon — a retatrutida — também foram apresentados no Congresso da *American Diabetes Association*. Em média, na 48.^a semana, o grupo do placebo perdeu 2,1% do seu peso, e o grupo da retatrutida perdeu 24,2% do seu peso, com uma redução média absoluta de 26,3 kg. Com a dose mais alta (12 mg), 9 em cada 10 participantes perderam $\geq 10\%$, quase dois terços perderam $\geq 20\%$ e um quarto perdeu $\geq 30\%$ do peso inicial.

Com as duas doses mais altas de retatrutida, 100% dos participantes perderam $\geq 5\%$ do peso, segundo a Dra. Ania, que acrescentou: "Não tenho certeza de quantas outras vezes poderei dizer '100%' em qualquer apresentação científica".

Os estudos de fase 3 TRIUMPH com a retatrutida estão em andamento.

"Todos os fármacos sobre os quais falei até agora são injetáveis uma vez por semana", disse a Dra. Ania, voltando sua atenção para os medicamentos orais.

A **semaglutida oral** (Rybelsus) já foi aprovada pela *Food and Drug Administration* para tratar o Diabetes tipo 2. Os resultados do ensaio clínico de fase 2 OASIS, apresentados na reunião anual da *American Diabetes Association*, mostraram que os participantes com obesidade que receberam 50 mg por dia do medicamento tiveram uma redução média de peso de 17,4% na 68.^a semana, o que é comparável à redução de peso de 16,9% obtida com a semaglutida subcutânea 2,4 administrada uma vez por semana. Mais de um terço dos pacientes que receberam o tratamento perdeu $\geq 20\%$ de peso em 68 semanas.

O estudo de fase 3 OASIS sobre a semaglutida oral para tratamento da obesidade está em andamento.

Orforgliprona. Os dados de fase 2 referentes à pequena molécula oral agonista do receptor do GLP-1 — a orforgliprona — apresentados no congresso da *American Diabetes Association*, mostraram que os participantes com obesidade tiveram até 14,7% de redução do peso corporal na 36.^a semana. Quase metade dos participantes perdeu $\geq 15\%$ do seu peso corporal na 36.^a semana.

A fase 3 do ensaio clínico ATTAIN com a orforgliprona para tratar a obesidade está em andamento.

AMG133. Em um ensaio clínico de fase 2, os participantes com obesidade que receberam uma vez por mês o antagonista do receptor insulínico/agonista do receptor GLP-1 AMG133 (Amgen) apresentaram uma redução média de peso de 14,5% em ape-

nas 12 semanas.

Inibidores do Receptor de Ativina

Bimagrumabe. Este fármaco é um inibidor do anticorpo monoclonal do receptor da ativina que se liga aos receptores do tipo II da ativina. Em um [estudo de fase 2](#) com 58 indivíduos com Diabetes tipo 2 e obesidade que receberam medicamento ou placebo uma vez por mês, os participantes que receberam bimagrumabe perderam 20,5% de massa adiposa e ganharam 3,6% de massa magra na 48.^a semana, e os eventos adversos mais comuns foram [diarreia](#) leve e espasmo muscular.

Bimagrumabe e semaglutida para tratar a obesidade estão sendo estudados no [BELIEVE](#), um ensaio clínico de fase 2b em andamento. Os principais resultados são esperados até o final de 2024.

Taldefgrobepe. A proteína de fusão taldefgrobepe se liga à miostatina ativa. Um ensaio clínico de fase 2 do taldefgrobepe para tratar a obesidade está previsto para começar em 2024.

A Dra. Ania M. Jastreboff faz parte do conselho consultivo científico das empresas Amgen, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly e Novo Nordisk. Ela recebeu apoio de pesquisa das empresas Novo Nordisk, Eli Lilly, Rhythm e NIH/NIDDK.

ObesityWeek. Apresentado em 15 de outubro de 2023.■