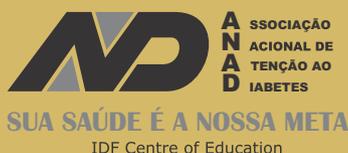




Diabetes Clínica News

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 19 À 23

ÍNDICE

F E V E R E I R O
2024

01 - A PANDEMIA AFETOU NEGATIVAMENTE AS PESSOAS COM DIABETES 02

02 - GERENCIAMENTO DE GLICOSE NAS NOVAS DIRETRIZES DA ADA: 5 FATOS A SABER 03

03 - TERAPIA DE PRIMEIRA LINHA NO DM2: A METFORMINA FOI 'DESTRONADA'? 07

04 - INSULINA UMA VEZ POR SEMANA É MELHOR QUE DIARIAMENTE NO DIABETES TIPO 2 10

01 - A PANDEMIA AFETOU NEGATIVAMENTE AS PESSOAS COM DIABETES

29 de Janeiro de 2024

Medscape

Para as pessoas com Diabetes, a pandemia de COVID-19 levou a taxas mais elevadas de morte e outros resultados adversos, particularmente cetoacidose diabética (CAD) em crianças, segundo uma nova investigação.

Os dados provêm do que se acredita ser a primeira revisão sistemática de evidências relacionadas com o impacto clínico das perturbações causadas pela pandemia da COVID-19 e dos atrasos na procura de cuidados entre as pessoas com Diabetes, e não com a doença causada pelo próprio vírus. A revisão foi encomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e incluiu um total de 138 estudos. A maioria (39 cada) era da América do Norte e da Europa Ocidental, mas alguns eram da Europa Oriental, Ásia, América do Sul, Austrália e Egito. No geral, eles incluíram mais de 100.000 pessoas.



Apesar de uma grande heterogeneidade entre os estudos, houve alguns padrões consistentes. Tanto a mortalidade por todas as causas como a relacionada ao Diabetes aumentaram consistentemente durante a pandemia, em comparação com antes, e a maioria dos estudos mostrou aumentos nas amputações graves e na perda de visão. Embora não tenha havido diferenças nas amputações globais ou CAD em adultos, houve taxas significativamente mais elevadas de hospitalizações por CAD em crianças e adolescentes, tanto com Diabetes tipo 1 de início recente como pré-existente.

As descobertas foram publicadas em 23 de janeiro de 2024, no periódico *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, por Jamie Hartmann-Boyce,

PhD, do Departamento de Promoção e Política de Saúde da

THE LANCET
Diabetes & Endocrinology

Universidade de Massachusetts Amherst, e colegas. A mesma equipe tinha realizado uma revisão anterior semelhante, encomendada pela OMS, sobre os efeitos do próprio vírus SARS-CoV-2 em pessoas com Diabetes.



As descobertas trazem lições para futuras pandemias ou outros tipos de situações de emergência, disse Hartmann-Boyle ao *Medscape Medical News*.

"É importante pensar sobre quem corre maior risco com essas interrupções do cuidado de saúde e direcionar os cuidados para eles. Além disso, basta ter planos para as pessoas terem acesso a medicamentos e suprimentos. Nos EUA, pode ser difícil obter suprimentos de reserva por meio de seguros, mas acho que isso nos diz mais uma vez o quão importante isso é, que é preciso haver algum tipo de rede de segurança."

Com as crianças em particular, ela aconselhou, "tenha em mente os sinais de alerta a serem observados em termos de Diabetes recente e por que é importante não esperar para procurar atendimento".

Ela alertou que, embora os dados venham de todo o mundo, a maioria dos estudos foi realizada em áreas de renda mais elevada. "Há um preconceito inerente.

Estas são pessoas com acesso a cuidados de saúde. A nossa análise baseia-se em evidências disponíveis a nível mundial, mas a realidade é que certos países produzem muito mais dados do que outros."

Mesmo nos Estados Unidos, "provavelmente estamos conseguindo que pessoas com mais acesso aos cuidados de saúde e mais vantagens socioeconómicas contribuam com os seus dados para estes estudos do que aquelas que lutam para ter acesso à insulina, o que já era um problema antes e durante a pandemia".

Vários estudos relataram que indivíduos com Diabetes tipo 1 com acesso à monitorização contínua da glicose tinham probabilidade de ter um bom desempenho, ou ter níveis de A1c ainda melhores, durante o confinamento pandêmico, enquanto o oposto era verdadeiro para aqueles que não o faziam. “Vimos que a tecnologia realmente foi útil e ajudou muitas pessoas, mas isso pode aprofundar as desigualdades já existentes”, observou ela.

Os dados: mortes e CAD foram consistentes dos seis estudos que examinaram a mortalidade por todas as causas entre pessoas com Diabetes durante a pandemia, apenas um excluiu as mortes devido à COVID-19. Aquele encontrou um aumento de 11% nas mortes não relacionadas ao COVID de 2019 a 2021. A diferença permaneceu significativa após ajuste para idade, sexo, privação socioeconômica, tipo de Diabetes e outros potenciais fatores de confusão. As taxas de mortalidade foram maiores entre as pessoas que não receberam processos de cuidado durante a pandemia.

Dos 13 estudos que compararam a mortalidade relacionada ao Diabetes durante 2020-2021 com o período pré-pandêmicos, todos encontraram aumentos durante versus antes. Este aumento foi especialmente elevado, quase três vezes, entre os indivíduos hispânicos.

Quatro revisões sistemáticas avaliaram associações entre a pandemia e CAD, das quais três encontraram aumentos de 30% a 40% na CAD e CAD grave entre crianças com Diabetes tipo 1 de início recente em comparação com antes da pandemia.

“Ainda há dúvidas sobre se a COVID aumenta o risco de Diabetes de início recente. Se o Diabetes tipo 1 de início recente for detectado precocemente, não resultará em CAD e internação na UTI no momento do diagnóstico. Muitas pessoas esperaram até ficarem realmente doentes antes de procurar atendimento médico. Acho que isso é possivelmente parte do quadro que estamos vendo”, observou Hartmann-Boyle.

Entre 12 estudos de grandes amputações,

nove mostraram um aumento significativo durante a pandemia. No entanto, o padrão foi invertido para amputações menores, com três dos quatro estudos mostrando uma diminuição.

Os resultados de hospitalizações relacionadas com Diabetes em 30 estudos também foram mistos, com alguns mostrando aumentos e outros diminuições.

“É difícil interpretar os dados sobre internações hospitalares porque sabemos que muitas pessoas evitavam hospitais. Nesses casos, foi real ou porque não estavam se apresentando aos médicos? É um desafio”, disse Hartmann-Boyle.

Quanto à visão, uma revisão sistemática descobriu que atrasos no recebimento de injeções antivasculares de fator de crescimento endotelial para várias doenças da retina, incluindo edema vascular diabético, resultaram em reduções significativas na acuidade visual em todas as doenças e, especificamente, no edema macular diabético.

“A visão é uma grande preocupação. Os estudos sugeriram que a visão piorou mais do que esperávamos se não houvesse uma pandemia. Curiosamente, as taxas de exames oftalmológicos realmente despencaram. Se você tem retinopatia de base ou retinopatia pré-proliferativa, só será detectado na triagem. No momento em que você notar uma mudança em sua visão, você perderá a oportunidade de intervir.

A revisão foi encomendada e apoiada financeiramente pela OMS. O financiamento também veio do Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde do Reino Unido. ■

02 - GERENCIAMENTO DE GLICOSE NAS NOVAS DIRETRIZES DA ADA: 5 FATOS A SABER

13 de janeiro de 2024
Medscape

Uma abordagem multifacetada construída sobre uma base de forte apoio educacional e comportamental e cuidados psicossociais é

essencial para ajudar a melhorar a saúde dos pacientes com Diabetes tipo 2 (DM2). A identificação precoce e o tratamento dos riscos associados ao Diabetes são fundamentais para prevenir complicações e otimizar a qualidade de vida. A *American Diabetes Association* (ADA) atualizou seus *Standards of Care* de 2023 para incluir uma abordagem multimodal, enfatizando a importância de apoiar a perda de peso, uma boa saúde do sono e atividade física.



Aqui estão cinco coisas que você deve saber do *ADA Standards of Care* sobre o gerenciamento da glicose em pacientes com DM2.



1. O controle do Peso é uma Parte Importante para Atingir e Manter Níveis Saudáveis de Glicemia em Pacientes com DM2.

A maioria dos indivíduos com DM2 luta contra o sobrepeso e a obesidade, por isso é importante reconhecer os efeitos que o manejo da obesidade tem na otimização da regulação da glicose. O *ADA Standards of Care* agora apoia o controle de peso como objetivo principal para o tratamento do DM2. Foi demonstrado que uma perda mínima de peso de 3% a 5% melhora os níveis de glicemia através da melhora da sensibilidade à insulina; no entanto, a perda de peso de 10% a 15% mostra uma maior melhora no status glicêmico – que poderia potencialmente resultar em remissão e melhoria nas comorbidades, incluindo a saúde cardiovascular (CV) e a doença hepática gordurosa não alcoólica.

O gerenciamento do estilo de vida, a terapia nutricional médica, a atividade física e a educação do paciente são fundamentais para o tratamento da obesidade e do DM2. Estas intervenções devem ser individualizadas com o reconhecimento do impacto dos determinantes sociais na saúde do paciente. Dado que a intervenção no estilo de vida por si só tem sucesso limitado na obtenção de perda de peso de 10% a 15%, o *ADA Standards of Care* apoia o uso adicional de medicação antiobesidade ou cirurgia metabólica. A investigação demonstra

que qualquer uma destas abordagens melhora a regulação da glicose através da perda de peso, com benefícios metabólicos adicionais dependendo do mecanismo de ação. O algoritmo ADA/Associação Europeia para o Estudo do Diabetes (incluído no *ADA Standards of Care*) enfatiza o uso de medicamentos com alta eficácia dupla na redução da glicemia e na promoção da perda de peso, como a semaglutida e a tirzepatida.

A tomada de decisão relativa à escolha de medicamentos antidiabéticos deve centrar-se em agentes que sejam neutros em termos de peso ou que promovam a perda de peso e limitar o uso daqueles associados ao ganho de peso. Atenção cuidadosa também deve ser dada à escolha individual da intervenção dietética para perda de peso. Por exemplo, o uso de um inibidor do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) combinado com uma dieta cetogênica/pobre em carboidratos aumenta o risco de cetoacidose diabética euglicêmica. Várias abordagens dietéticas e seu impacto no DM2 são revisados no *ADA Standards of Care*.

Além disso, as recomendações nutricionais e o planejamento das refeições devem ser personalizados, tendo em conta a situação do indivíduo (por exemplo, cultura, crenças sobre saúde, segurança alimentar, comportamentos alimentares, literacia em saúde, economia).

Também é importante estar ciente dos medicamentos concomitantes que promovem o ganho de peso e podem aumentar a glicemia (por exemplo, certos antidepressivos e analgésicos). Para indivíduos que apresentam perda ou recuperação insuficiente de peso após cirurgia metabólica, o tratamento combinado com medicamento anti-obesidade mostrou benefícios adicionais na perda de peso. Intervenções intensivas para controle de peso, no entanto, aumentam o potencial de hipoglicemia, por isso os médicos devem estar cientes de quaisquer alterações na ingestão alimentar dos pacientes e ajustar os medicamentos antidiabéticos de acordo.

O tratamento com medicamentos antiobesidade de escolha precisa ser eficaz, tolerável e economicamente viável para o

controle do peso crônico.

2. O Controle Intensivo da Glicemia Aumenta o Risco De Hipoglicemia

Os indivíduos devem ser avaliados quanto a episódios de hipoglicemia e desconhecimento da hipoglicemia, e devem ser educados sobre potenciais desencadeadores e como detectar e responder a níveis baixos de glicose no sangue. Os medicamentos com potencial para induzir hipoglicemia devem ser ajustados e reduzidos, e comorbidades, como insuficiência renal, devem ser identificadas. A intensidade da terapia deve ser modificada estabelecendo metas glicêmicas mais altas conforme necessário para segurança. O uso de monitorização contínua da glicose com educação adequada do paciente deve ser considerado para indivíduos com DM2 e hipoglicemia. Pacientes em terapia combinada com um agonista do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1)/polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) provavelmente necessitarão de redução da dose ou suspensão de agentes redutores da glicose (sulfonilureias ou insulina) para evitar hipoglicemia. Os agonistas do receptor GLP-1 e os agonistas combinados do receptor GIP/GLP-1 não causam diretamente hipoglicemia, mas com melhora da sensibilidade à insulina, diminuição do apetite ou da ingestão de alimentos e perda de peso, há um risco aumentado de hipoglicemia, especialmente quando estes os agentes são administrados em conjunto com outros agentes redutores da glicose. Pacientes que fazem dieta ou que perderam peso (mesmo apenas através de mudanças no estilo de vida) podem necessitar de reduções de dose de seus medicamentos antidiabéticos. Os pacientes devem ser alertados sobre dietas restritivas (por exemplo, jejum intermitente, dietas com muito baixo teor de carboidratos) durante o uso de medicamentos antidiabéticos e/ou medicamentos anti obesidade, que podem potencializar a hipoglicemia.

Existe uma grande variabilidade na forma como os pacientes respondem ao exercício, com alguns indivíduos notando diminuição dos níveis de glicose após o exercício. Os pacientes com risco de hipoglicemia devem ser

instruídos a verificar a glicemia antes e depois do exercício, e os médicos podem precisar administrar ou ajustar os medicamentos conforme indicado. Eventos hipoglicêmicos recorrentes também estão associados ao declínio cognitivo e a uma maior probabilidade de desenvolver demência. Indivíduos com declínio cognitivo têm maior probabilidade de sofrer hipoglicemia e regimes complexos devem ser simplificados. O ADA *Standards of Care* sugere avaliação cognitiva anual de rotina em indivíduos com DM2 com mais de 65 anos.



Diminuições repentinas da glicemia têm sido associadas ao agravamento da retinopatia. A consulta com o oftalmologista do paciente antes do início da terapia combinada intensiva pode ser útil. Além disso, pacientes com medo de hipoglicemia podem alterar seus comportamentos alimentares (por exemplo, compensar comendo exageradamente), o que pode levar ao ganho de peso. A ansiedade e o sofrimento causado pelo Diabetes também estão associados à hipoglicemia e podem afetar o seu manejo. A educação adicional do paciente pode ajudar a compensar esses problemas, e os pacientes identificados com desconhecimento da hipoglicemia ou medos associados à hipoglicemia devem ser encaminhados a um especialista treinado. Os profissionais de saúde mental podem ajudar no tratamento do sofrimento causado pelo Diabetes e outros transtornos de humor identificados na triagem para otimizar a qualidade de vida de um indivíduo.

3. Controlar a Glicose Significa Controlar o Risco Cardiorrenal

O objetivo de reconhecer e tratar os riscos cardiorrenais é prevenir ou limitar a progressão da doença. Uma avaliação abrangente das comorbidades e uma abordagem focada e baseada em evidências destinadas à redução do risco são, portanto, essenciais para o tratamento de pacientes com DM2. Uma abordagem multifacetada utilizando agentes com benefícios cardiorrenais para otimizar a pressão arterial, os lipídios e o controle glicêmico reduz as complicações do Diabetes.

Identificar indivíduos que apresentam risco cardiovascular ou renal adicional e direcionar o tratamento para redução do risco. Muitos indivíduos têm doença renal crônica no momento do diagnóstico de DM2. Grandes ensaios clínicos demonstram que o controle intensivo da glicose limita a progressão da doença renal; no entanto, os indivíduos com doença renal também podem apresentar maior risco de hipoglicemia e mortalidade, como observado no estudo ACCORD, portanto, é fundamental considerar cuidadosamente o estado clínico de um indivíduo. A avaliação regular da relação albumina/creatinina urinária aleatória e da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), no mínimo uma vez por ano, fornece a base para monitorar o risco e/ou progressão da doença. Uma rubrica clínica adaptada para classificar o risco de progressão da doença de um indivíduo e o momento do tratamento, acompanhamento e encaminhamento para nefrologia é fornecida no *ADA Standards of Care*. A escolha do agente anti-hiperglicêmico deve incluir a avaliação da função renal. Muitos dos medicamentos antidiabéticos mais recentes, como os agonistas do receptor GLP-1 e os inibidores do SGLT2, têm como objetivo o controle da glicose e a redução dos riscos cardiorenais. Mais uma vez, o *ADA Standards of Care* atualizado enfatiza esta abordagem altamente eficaz de duplo objetivo:



Pacientes com doença cardiovascular (DCV) conhecida definida ou que apresentem fatores de risco para DCV (> 55 anos, com dois ou mais fatores de risco: hipertensão, albuminúria, obesidade, dislipidemia, tabagismo) devem ser tratados com um agonista do GLP-1 ou Inibidor de SGLT2. Os médicos podem considerar o tratamento com ambas as classes de medicamentos para pacientes com A1c persistentemente elevada.

· Indivíduos com insuficiência cardíaca (com ou sem fração de ejeção preservada) se beneficiarão com um inibidor de SGLT2. Os inibidores do SGLT2 podem ser usados em indivíduos com TFG ≥ 20 mL/min/1,73 m².

· Indivíduos com doença renal crônica em estágio 3 ou superior se beneficiarão de um inibidor de SGLT2, retardando a progressão da doença. Para esses indivíduos que não atingiram a meta A1c, considere adicionar um agonista do receptor GLP-1.

4. Evite a Inércia Clínica Tratando Precocemente, de Forma Intensiva e com Terapia Combinada

A mensagem clara em todo o *ADA Standards of Care* atualizado é agir e tratar os pacientes, reconhecendo ao mesmo tempo a heterogeneidade clínica do DM2 e adaptando a intervenção ao indivíduo. O cuidado centrado no indivíduo requer uma compreensão dos moduladores da experiência de um determinado indivíduo, incluindo determinantes sociais da saúde, comorbidades, idade, raça, tipo de Diabetes e duração do Diabetes. O reconhecimento dos moduladores do estado da doença é fundamental para atingir os objetivos de atendimento de otimizar a qualidade de vida, prevenir complicações e retardar a progressão do DM2. Os médicos devem reavaliar o plano de tratamento do paciente a cada 3-6 meses e reforçar o estilo de vida positivo e as mudanças comportamentais.

O *ADA Standards of Care* atualizado recomenda iniciar o tratamento imediatamente no momento do diagnóstico de DM2. O tratamento precoce e a obtenção de A1c < 7% estão associados à diminuição de complicações microvasculares. A escolha da medicação depende do estado clínico do paciente, A1c e preferências individuais. A metformina continua sendo um medicamento fundamental importante para o DM2. De modo geral, os agonistas dos receptores GLP-1 devem ser experimentados antes da insulina devido aos seus múltiplos benefícios, desde que não haja contraindicações e que esses agentes sejam tolerados. Se a A1c permanecer elevada, a intensificação da terapia começa com o início da insulina basal (análoga ou protamina neutra Hagedorn ao deitar) e depois insulina prandial, conforme necessário. Para obter detalhes completos e protocolo sugerido, o *ADA Standards of Care* fornece um algoritmo de titulação baseado em evidências. A escolha da insulina depende do custo, da cobertura e

das preocupações individuais do paciente.

Os pacientes que iniciam o tratamento com insulina devem ser informados sobre o potencial risco de hipoglicemia e como preveni-la, reconhecê-la e tratá-la. A prescrição de glucagon também deve ser considerada, especialmente em pacientes com risco de hipoglicemia de nível 2 ou 3.

Se a hipoglicemia persistir e nenhuma causa potencial for identificada, a dose de insulina deve ser reduzida. Além disso, uma estrutura para o desenvolvimento de metas de tratamento para pacientes idosos com doenças mais complexas é fornecida. Os avanços tecnológicos resultaram em ferramentas que apoiam e permitem uma melhor conscientização do paciente sobre os efeitos da mudança de estilo de vida e da medicação na regulação da glicose.

A capacidade de um indivíduo de compreender as respostas de glicose do seu corpo às refeições, lanches e atividades, bem como a forma como a medicação funciona, facilita a tomada de decisões relacionadas ao medicamento, o feedback e o desenvolvimento de metas realistas sustentáveis criadas entre a equipe de tratamento do Diabetes e o paciente. Além disso, esta conscientização ajuda a identificar e a dismantelar barreiras à mudança na saúde, ao mesmo tempo que permite a tomada de decisões compartilhadas, o envolvimento e uma mudança comportamental mais eficaz.

5. A Prevenção Deve Ser o Foco Principal dos Cuidados

Identifique indivíduos com risco de Diabetes, como aqueles com pré-Diabetes ou histórico de Diabetes gestacional. Evidências fortes de três grandes ensaios clínicos randomizados – o Programa de Prevenção de Diabetes (DPP), o Estudo Finlandês de Prevenção de Diabetes e o estudo de Da Qing – apoiam a intervenção no estilo de vida (por exemplo, o principal objetivo do DPP foi a perda de peso de 7% com 150 min/semana). de exercício) para prevenir a progressão para DM2 em indivíduos em risco.

Para cada quilograma de peso perdido, o risco

foi reduzido em 16% no DPP, e descobriu-se que a atividade física independente da perda de peso reduz o desenvolvimento de DM2 em 44%. Além disso, o estudo Da Qing mostrou que a intervenção no estilo de vida resultou na prevenção de DCV e mortalidade aos 23 e 30 anos de acompanhamento. Tanto o estudo Da Qing quanto o Estudo de Resultados do Programa de Prevenção de Diabetes dos EUA mostraram diminuição das complicações microvasculares em participantes do sexo feminino.

Dado o nosso conhecimento sobre a dificuldade que muitos indivíduos têm em alcançar e manter uma perda de peso de 7%, a adição de terapia farmacológica às modificações no estilo de vida deve ser considerada para estes indivíduos em risco. O *ADA Standards of Care* apoia a adição de metformina à intervenção no estilo de vida em pacientes com história prévia de Diabetes gestacional, IMC ≥ 35 , glicemia plasmática em jejum ≥ 110 mg/dL e A1c $\geq 6,0\%$. Esta recomendação baseia-se no acompanhamento de 15 anos do DPP, que identificou os indivíduos que mais beneficiaram da adição de metformina. Além disso, o uso de medicamentos antiobesidade pode ser considerado com base nos resultados de ensaios de perda de peso que demonstram uma mudança na A1c dos níveis de pré-Diabetes para normal em alguns dos participantes (dependendo da medicação, mecanismo de ação, grau de perda de peso e resposta individual). É importante lembrar que não existem agentes farmacoterapêuticos aprovados para a prevenção do DM2 ou tratamento do pré-Diabetes.

É fundamental compreender que os indivíduos com pré-Diabetes apresentam risco CV adicional, muitas vezes com hipertensão e hiperlipidemia coexistentes que contribuem para este risco. O tratamento deve basear-se na avaliação individual do risco. As estatinas têm sido associadas a algum risco aumentado de desenvolver Diabetes; no entanto, com base nos resultados de estudos de prevenção primária, os benefícios CV superam o risco de desenvolver Diabetes. Como prestadores de saúde, precisamos de manter a consciência

dos riscos potenciais dos nossos pacientes para desenvolverem Diabetes ou complicações da doença. Temos uma variedade de ferramentas para auxiliar a equipe de tratamento do Diabetes e otimizar o atendimento centrado no paciente. ■

03 - TERAPIA DE PRIMEIRA LINHA NO DM2: A METFORMINA FOI 'DESTRONADA'?

13 de janeiro de 2024
Medscape

Inicialmente aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA em 1994, a metformina tem sido o agente redutor de glicose de primeira linha preferido para pacientes com Diabetes tipo 2 (DM2) devido à sua eficácia, baixo risco de hipoglicemia, neutralidade de peso, histórico de segurança e acessibilidade. No entanto, o advento de novos agentes redutores de glicose com benefícios cardiovasculares (CV) e renais baseados em evidências questiona se a metformina deve continuar a ser a farmacoterapia inicial para todos os pacientes com DM2. Para ajudar a determinar se a metformina foi “destronada” como tratamento de primeira linha para DM2, aqui está uma breve revisão das evidências recentes e das recomendações das diretrizes atuais.



Ensaio de Resultados Cardiovasculares Transformam o Padrão de Atendimento

Em 2008, a FDA emitiu orientações à indústria para garantir que o risco CV seja abordado de forma mais completa durante o desenvolvimento de terapias para DM2. Este documento de orientação exigia ensaios dedicados para estabelecer a segurança CV de novas terapias hipoglicemiantes. As descobertas de ensaios subsequentes de resultados cardiovasculares (CVOTs) e subsequentes grandes ensaios de resultados de insuficiência renal e cardíaca (IC) levaram, desde então, a atualizações frequentes e substanciais nas principais diretrizes. Com base em evidências recentes de testes CVOT e renais, as diretrizes de prática clínica contemporâneas fizeram a transição de uma

abordagem de tratamento glicocêntrica tradicional para uma abordagem de manejo holística que enfatiza a proteção dos órgãos através da redução do risco metabólico coração-rim.

De acordo com a orientação da FDA de 2008, inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) e inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2) foram avaliados em grandes CVOTs. Os resultados de vários CVOTs estabeleceram a segurança CV do agonista do receptor GLP-1 e do inibidor do SGLT2 e demonstraram inesperadamente taxas reduzidas de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) em relação ao placebo. Os ensaios LEADER e EMPA-REG OUTCOME foram os primeiros CVOTs a relatar benefícios cardioprotetores do agonista do receptor GLP-1, liraglutida, e do inibidor de SGLT2, empagliflozina, respectivamente. O estudo LEADER relatou uma redução significativa do risco relativo de 13% para seu resultado primário composto de MACE, e o estudo EMPA-REG OUTCOME relatou de forma semelhante uma redução de risco relativo de 14% para MACE. Após CVOTs sobre outros agonistas do receptor GLP-1 e inibidores do SGLT2 terem relatado benefício CV, as diretrizes de prática clínica começaram a recomendar o uso desses agentes em pacientes de risco para mitigar o risco CV.

Durante o período em que a maioria dos CVOTs foram concebidos e realizados, a maioria dos participantes do estudo estava recebendo metformina no início do estudo. A inclusão de um pequeno subconjunto de participantes virgens de metformina nestes ensaios permitiu várias análises post hoc e meta-análises que investigaram o impacto do uso de base de metformina nos benefícios CV globais relatados. Dependendo do ensaio, o uso basal de metformina em grandes CVOTs de agonistas do receptor de GLP-1 variou de 66% a 81%. Por exemplo, 76% dos participantes no ensaio LEADER estavam recebendo metformina no início do estudo, mas uma análise post hoc não encontrou heterogeneidade no benefício CV observado com base na utilização de base de metformina. Da mesma forma, uma análise de subgrupo de

dados agrupados dos ensaios SUSTAIN-6 e PIONEER 6 de formulações injetáveis e orais de semaglutida, respectivamente, relatou resultados CV semelhantes para os participantes, independentemente do uso concomitante de metformina. Ao analisar a classe geral de agonistas do receptor GLP-1, uma meta-análise de sete CVOTs, que incluiu participantes com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida (ASCVD) e aqueles com múltiplos fatores de risco de ASCVD, concluiu que a terapia com agonistas do receptor GLP-1 reduziu a incidência de MACE em participantes que não receberam metformina concomitante no início do estudo.

Análises semelhantes examinaram o impacto do uso de base de metformina nos resultados cardiovasculares com inibidores do SGLT2. Uma análise do EMPA-REG OUTCOME descobriu que a empagliflozina melhorou os resultados cardiovasculares e reduziu a mortalidade, independentemente do uso de metformina, sulfonilureia ou insulina. É digno de nota que esta análise sugeriu uma maior redução do risco de nefropatia incidente ou agravamento em pacientes que não receberam metformina concomitante (taxa de risco [HR], 0,47; IC 95%, 0,37-0,59; P = 0,01) quando comparados com aqueles que tomaram metformina em linha de base (HR, 0,68; IC 95%, 0,58-0,79; P = 0,01). Além disso, uma meta-análise de seis grandes ensaios clínicos encontrou benefícios consistentes da inibição do SGLT2 nos resultados CV, renais e de mortalidade, independentemente do tratamento de base com metformina. Portanto, embora os CVOTs sobre agonistas do receptor GLP-1 e inibidores do SGLT2 não tenham sido concebidos para avaliar o impacto do uso de base de metformina nos resultados CV, as evidências disponíveis apoiam os benefícios CV destes agentes, independentemente do uso de metformina.

Individualizando o Cuidado para Atingir Metas Cardiorrenais-metabólicas

Três ensaios clínicos dedicados aos resultados renais do inibidor do SGLT2 foram publicados até o momento: CREDENCE, DAPA-CKD e EMPA-KIDNEY. Todos os três estudos confirmaram os resultados renais secundários

positivos observados em CVOTs com inibidores de SGLT2: redução da progressão da doença renal, internações hospitalares associadas à IC e morte relacionada a CV. Os benefícios renais e CV observados no ensaio CREDENCE foram consistentes em diferentes níveis de função renal. Da mesma forma, uma meta-análise de cinco ensaios com inibidores do SGLT2 em pacientes com IC demonstrou uma diminuição do risco de morte relacionada com CV e admissão por IC, independentemente da função cardíaca basal. O Estudo FLOW, em andamento, é o primeiro ensaio clínico dedicado a resultados renais para avaliar a eficácia de um agonista do receptor GLP-1 (semaglutida) em retardar a progressão e o agravamento da doença renal crônica (DRC) em pacientes com DM2.

Conforme observado anteriormente, os resultados dos ensaios LEADER e EMPA-REG OUTCOME demonstraram os efeitos benéficos dos agonistas do receptor GLP-1 e dos inibidores do SGLT2, não apenas nos MACE, mas também nos resultados secundários de IC e doença renal. Essas descobertas apoiaram uma série de ensaios clínicos dedicados à IC e aos resultados renais, informando ainda mais o padrão de atendimento para pacientes com essas comorbidades principais. Na verdade, ADA Standards of Care da American Diabetes de 2023 atualizaram suas

recomendações e algoritmo para o uso de medicamentos para redução da glicose no tratamento do DM2. As recomendações atuais da ADA enfatizam a redução do risco cardiorrenal e, ao mesmo tempo, atingir e manter as metas de controle glicêmico e de peso. Com base na evolução dos dados dos ensaios clínicos, os agonistas dos receptores GLP-1 e os inibidores do SGLT2 com evidência de benefício são recomendados para pacientes com risco estabelecido ou com alto risco de DCVA. Além disso, os ADA Standards of Care recomendam preferencialmente inibidores de SGLT2 para pacientes com IC e/ou DRC. Como as evidências sugerem não haver heterogeneidade de benefício com base na A1c para resultados de MACE com agonistas do receptor GLP-1 e nenhuma heterogeneidade



de benefício para IC ou DRC com inibidores de SGLT2, esses agentes são recomendados para redução do risco cardiorenal, independentemente da necessidade de redução da glicose.

A atualização de 2023 da AACE Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management



Algorithm recomenda de forma semelhante o uso de agonistas do receptor GLP-1 e inibidores de SGLT2 para melhorar os resultados cardiorenais. Para enfatizar ainda mais a importância da prescrição de agentes com benefícios comprovados de proteção de órgãos, a declaração de consenso da AACE fornece um algoritmo centrado em complicações para orientar decisões terapêuticas para redução de risco em pacientes com comorbidades importantes (por exemplo, DCVA, IC, DRC) e um grupo glicocêntrico separado, um algoritmo para orientar a seleção e intensificação de agentes redutores de glicose em pacientes sem comorbidades importantes para atingir metas glicêmicas individualizadas. Dentro do algoritmo centrado em complicações, a AACE recomenda agonistas do receptor GLP-1 e inibidores do SGLT2 como tratamento de primeira linha para redução do risco cardiorenal, independentemente do uso de metformina ou do nível de A1c. Além da ênfase no uso de agonistas do receptor GLP-1 e inibidores de SGLT2 para proteção de órgãos, as diretrizes agora recomendam inibidores de SGLT2 como terapia padrão em pacientes com DM2 e DRC com taxa de filtração glomerular estimada ≥ 20 mL/min/1,73 m², e independentemente da fração de ejeção ou diagnóstico de Diabetes no contexto de IC. No geral, um ponto comum nas diretrizes atuais é a importância da terapia individualizada com base em fatores específicos do paciente e da medicação.

Otimizando a Terapia Médica Orientada por Diretrizes

Os resultados do estudo DISCOVER evidenciaram que o uso de agonistas do receptor GLP-1 e inibidores de SGLT2 era

menos provável nos principais subgrupos de pacientes com maior probabilidade de se beneficiar da terapia, incluindo pacientes com doença arterial periférica e DRC. Os fatores que contribuem para a subutilização de novas terapias protetoras cardiorenais para redução da glicose variam desde custos e barreiras de acesso até barreiras em nível clínico (por exemplo, falta de conhecimento sobre DRC, falta de familiaridade com as diretrizes práticas para DRC). Abordar essas questões e ajudar os pacientes a superar barreiras financeiras e outras barreiras de acesso é essencial para otimizar a utilização dessas terapias e melhorar os resultados cardiorenais e metabólicos.

Então, a metformina foi “destronada” como terapia de primeira linha para DM2? Como costuma acontecer na medicina, a resposta depende de cada paciente e da situação clínica. A metformina continua sendo um importante tratamento de primeira linha em combinação com intervenções no estilo de vida para ajudar pacientes com DM2 sem comorbidades cardiorenais importantes a atingir metas glicêmicas individualizadas. No entanto, com base em evidências que demonstram benefícios protetores cardiorenais e melhora da glicemia e perda de peso, os agonistas do GLP-1 e os inibidores do SGLT2 podem ser considerados como tratamento de primeira linha para pacientes com DM2 com ou com alto risco de DCVA, IC ou DRC, independentemente de a necessidade de agentes redutores de glicose adicionais e independentes da metformina de base. Em última análise, a escolha da terapia de primeira linha para pacientes com DM2 deve ser informada por objetivos de tratamento individualizados, preferências e acesso relacionado ao custo. Esforços contínuos para aumentar o acesso dos pacientes aos agonistas do receptor GLP-1 e inibidores do SGLT2 como tratamento de primeira linha, quando indicado, são essenciais para garantir tratamento e resultados ideais. ■

04 - INSULINA UMA VEZ POR SEMANA É MELHOR QUE DIARIAMENTE NO DIABETES TIPO 2

31 de janeiro de 2024

Medscape

A insulina icodec administrada uma vez por semana mostra uma redução maior da A1c glicada do que os análogos da insulina basal uma vez ao dia em pacientes com Diabetes tipo 2 (DM2), sem grandes preocupações de segurança.

METODOLOGIA:

- Uma meta-análise de cinco ensaios clínicos randomizados de fase 3 ONWARDS incluiu 3.764 pacientes com DM2.
- Os ensaios compararam os efeitos da insulina semanal icodec com os dos análogos diários da insulina basal glargina e degludeca durante 26-78 meses.
- O resultado primário foi a mudança nos níveis de A1c.
- Os desfechos secundários incluíram níveis de glicose plasmática em jejum, níveis de A1c <7%, tempo na faixa glicêmica alvo, alterações no peso corporal, dose de insulina, eventos de hipoglicemia e eventos adversos.

RESULTADOS:

- A insulina icodec administrada uma vez por semana demonstrou uma redução maior nos níveis de A1c do que os análogos de insulina convencionais em geral (diferença média, -0,17%; $P = 0,003$).
- Níveis de A1c < 7% foram observados em uma porcentagem maior de pacientes no grupo da insulina icodec do que no grupo comparador (odds ratio, 1,51; $P = 0,004$).
- Nas análises de subgrupos, a insulina icodec foi superior à insulina degludeca em diversas medidas, mas comparativamente semelhante à glargina.
- A insulina icodec não foi associada a grandes preocupações de segurança e teve uma

incidência ligeiramente maior de níveis de hipoglicemia 1, 2 e combinados 2/3 do que o degludec, mas sem diferenças significativas em comparação com a glargina.

NA PRÁTICA:

“O controle glicêmico sustentado com injeções semanais de insulina icodec levaria a uma melhor aceitação do paciente e à satisfação com o tratamento”, escreveram os autores.

FONTE:

Este estudo, de autoria de Sahana Shetty, MD, e Renuka Suvarna, MSc, Manipal Academy of Higher Education, Department of Endocrinology, Kasturba Medical College, Manipal, Karnataka, foi publicado online em 8 de janeiro de 2024, em *Diabetes, Obesity and Metabolism*.



KASTURBA MEDICAL COLLEGE
MANIPAL
A constituent unit of MAHE, Manipal

LIMITAÇÕES:

O grupo comparador incluiu indivíduos que usaram diferentes análogos de insulina basal. Esta heterogeneidade no grupo comparador introduziu uma fonte potencial de variabilidade, tornando difícil isolar os efeitos específicos da insulina icodec em comparação com um comparador padronizado. O cegamento ou mascaramento dos participantes foi realizado em apenas um dos cinco ensaios.

DIVULGAÇÕES:

Os autores declararam não haver conflitos de interesse. Todos os cinco ensaios clínicos da meta-análise foram patrocinados pela Novo Nordisk. ■