



CONSENSO

RECOMENDAÇÕES

REFERÊNCIAS

NOVAS EVIDÊNCIAS

CONCLUSÕES

MINIBULA

ARTIGO COMENTADO

A ATUALIZAÇÃO DO CONSENSO ADA E EASD PARA O MANEJO DA HIPERGLICEMIA EM DIABETES MELLITUS TIPO 2



Dr. Fernando Cesena
CRM SP-82968 | Cardiologista

- Médico clínico e pesquisador do Hospital Israelita Albert Einstein
- Doutor em medicina pela USP
- Pós-doutorado em Aterosclerose no Cedars-Sinai Medical Center
- Ex-Diretor associado do Departamento de Aterosclerose da SBC

ADA: American Diabetes Association; EASD: European Association for the Study of Diabetes.



OZEMPIC[®]
semaglutida (injetável)



CONSENSO

NOVAS EVIDÊNCIAS

RECOMENDAÇÕES

CONCLUSÕES

REFERÊNCIAS

MINIBULA



A American Diabetes Association (ADA) e a European Association for the Study of Diabetes (EASD), com base em importantes estudos publicados em 2019, atualizaram recentemente o consenso sobre manejo da hiperglicemia em diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) elaborado em conjunto em 2018.¹

O algoritmo atual para a seleção do tratamento mais apropriado baseia-se em diferentes critérios, sobretudo na presença de condições de alto risco, como **doença cardiovascular aterosclerótica** (DCVAt), englobando doença arterial coronária, periférica e acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca (IC) e doença renal crônica (DRC). Duas classes de medicamentos que demonstraram benefícios cardiovasculares e renais em ensaios clínicos assumem destaque nas recomendações de tratamento: os agonistas do receptor de peptídeo semelhante ao glucagon 1 (glucagon-like peptide-1, AR GLP-1) e os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (sodium-glucose cotransporter 2, iSGLT2).¹



CONSENSO

RECOMENDAÇÕES

REFERÊNCIAS

NOVAS EVIDÊNCIAS

CONCLUSÕES

MINIBULA

Novas evidências



As atuais recomendações do consenso levam em consideração, adicionalmente às evidências conhecidas anteriormente, quatro recentes ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo, que avaliaram o efeito de AR GLP-1 e iSGLT2 sobre desfechos duros cardiovasculares e renais: o *Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment 6* (PIONEER 6),² o *Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes* (REWIND),³ o *Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events - Thrombosis in Myocardial Infarction 58* (DECLARE-TIMI 58)⁴ e o *Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation* (CREDENCE).⁵

■ Agonistas do receptor de GLP-1

O estudo PIONEER 6 avaliou a semaglutida, administrada por via oral, em 3.183 pacientes com DM2 de alto risco, a maior parte com doença cardiovascular estabelecida ou DRC. A semaglutida mostrou-se não-inferior a placebo com relação ao risco de eventos cardiovasculares maiores (*major cardiovascular events* ou MACE, significando morte cardiovascular, infarto do miocárdio [IM] não-fatal ou AVC não-fatal; HR 0,79, IC 95% 0,57-1,11, $p < 0,001$ para não-inferioridade).²

Já no estudo REWIND, a dulaglutida, administrada por via subcutânea semanalmente, foi avaliada em 9901 pacientes com DM2 de alto risco cardiovascular, a maior parte sem doença pregressa. Em relação a placebo, a dulaglutida reduziu a ocorrência de MACE (HR 0,88, IC 95% 0,79-0,99, $p = 0,026$).³

Estes dois estudos complementam o conhecimento trazido por outros dois ensaios clínicos randomizados, publicados anteriormente, envolvendo indivíduos com DM2, em sua maioria com doença cardiovascular estabelecida: o *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results* (LEADER)⁶ e o *Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes* (SUSTAIN 6).⁷ No LEADER, a liraglutida reduziu MACE em 13% em relação a placebo (HR 0,87, IC 95% 0,78-0,97, $p < 0,001$ para não-inferioridade, $p = 0,01$ para superioridade).⁶ Já no SUSTAIN 6, a injeção subcutânea semanal de semaglutida diminuiu MACE em 26% em relação a placebo (HR 0,74, IC 95% 0,58-0,95, $p < 0,001$ para não-inferioridade, $p = 0,02$ para superioridade).⁷





CONSENSO

RECOMENDAÇÕES

REFERÊNCIAS

NOVAS EVIDÊNCIAS

CONCLUSÕES

MINIBULA

Metanálises recentes, já incluindo os ensaios REWIND e PIONEER 6, concluíram que os **AR GLP-1 reduzem MACE em 12-13%, mortalidade cardiovascular em 12%**, AVC em 16% e mortalidade por todas as causas em 11-12%.^{8,9} Ainda, os AR GLP-1 reduzem admissão por IC em 9% e diminuem a taxa de desfechos renais em 17%, principalmente devido à redução de macroalbuminúria.^{8,9}

Tanto no estudo REWIND 3 como em metanálises,^{6,7} **o benefício dos AR GLP-1 se mostrou consistente em subgrupos de pacientes com ou sem doença cardiovascular progressa.**



■ Inibidores de SGLT2

No estudo DECLARE-TIMI 58, que recrutou 17.160 pacientes com DM2, **a maioria sem DCVat progressa**, a dapagliflozina demonstrou ser não-inferior a placebo em relação a MACE (HR 0,93, IC 95% 0,84-1,03, $p = 0,17$, margem superior do IC 95% para não-inferioridade $<1,3$). Uma redução de 27% da taxa de hospitalização por IC com dapagliflozina foi observada (HR 0,73, IC 95% 0,61-0,88).⁴

Já no CREDENCE, a canagliflozina foi avaliada em 4.401 pacientes com DM2 e DRC (relação albumina-creatinina urinária >300 mg/g e taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] entre 30 e <90 mL/min/1,73 m²). A canagliflozina reduziu em 30% o desfecho primário composto de doença renal terminal, duplicação de creatinina sérica ou morte por causa renal ou cardiovascular (HR 0,70, IC 95% 0,59-0,82, $p = 0,00001$). Reduções de MACE (HR 0,80, IC 95% 0,67-0,95) e hospitalização por IC (HR 0,61, IC 95% 0,47-0,80) com a canagliflozina também foram descritas.⁵

Os achados dos estudos DECLARE-TIMI 58 e CREDENCE, de forma geral, estão em sintonia com os observados nos estudos BI 10773 (Empagliflozin) Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA-REG OUTCOME)¹⁰ e Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) Program,¹¹ que mostraram diminuição de MACE de 14% com os iSGLT2, sobressaindo uma expressiva redução de hospitalização por IC e um potente efeito nefroprotetor.





CONSENSO

RECOMENDAÇÕES

REFERÊNCIAS

NOVAS EVIDÊNCIAS

CONCLUSÕES

MINIBULA

As recomendações



Modificações de estilo de vida e metformina permanecem como primeira linha de tratamento do DM2, segundo o consenso da ADA/EASD. Com base na evidência acumulada até o momento, o consenso recomenda o uso de AR GLP-1 ou iSGLT2 nos pacientes de risco mais elevado. Portanto, na abordagem inicial do paciente com DM2, deve-se sempre estar atento para à presença ou não de DCVAt, IC ou DRC, assim como **o risco aterosclerótico deve ser criteriosamente avaliado.**¹

Primeiro passo:

avaliar a presença de doença cardiovascular aterosclerótica, insuficiência cardíaca ou doença renal, ou condições de alto risco aterosclerótico



■ Cenário 1: predomina a preocupação com doença cardiovascular aterosclerótica

O consenso da ADA/EASD afirma que “para pacientes com DM2 e DCVAt estabelecida (como aqueles com IM prévio, AVC isquêmico, angina instável com alterações de ECG, isquemia miocárdica em exame de imagem ou com estresse, ou revascularização da artéria coronária, carótida ou periférica), onde MACE é a ameaça mais grave, ... **o nível de evidência para benefício de MACE é maior para AR GLP-1**”.¹

Desta forma, recomenda-se preferencialmente o uso de AR GLP-1 com benefício cardiovascular comprovado (liraglutida, semaglutida ou dulaglutida) para pacientes com DM2 e DCVAt estabelecida, e mesmo para aqueles sem DCVAt, mas com indicadores de alto risco (especificamente, pacientes com idade ≥ 55 anos com estenose $>50\%$ em artérias coronária, carótida ou periférica, ou com hipertrofia de ventrículo esquerdo).^{1,12}





CONSENSO

RECOMENDAÇÕES

REFERÊNCIAS

NOVAS EVIDÊNCIAS

CONCLUSÕES

MINIBULA



■ Cenário 2: predomina insuficiência cardíaca ou doença renal crônica

Nos casos em que predomina o quadro de IC ou DRC, o consenso recomenda o uso preferencial de iSGLT2, especialmente quando a fração de ejeção do ventrículo esquerdo for <45%, a TFGe situar-se entre 30 e 60 mL/min./1,73m² ou a relação albumina-creatinina urinária for >30 mg/g (particularmente >300 mg/g).¹

Se o iSGLT2 for contraindicado, não tolerado ou se a TFGe não for adequada para uso de iSGLT2, o consenso recomenda o uso de AR GLP-1 com benefício cardiovascular comprovado.¹ Embora o estudo CREDENCE tenha mostrado redução do desfecho composto primário independentemente da TFGe (entre 30 e <90 mL/min./1,73 m²),⁵ **o efeito hipoglicemiante das gliflozinas depende da filtração glomerular** e as bulas brasileiras destes medicamentos não recomendam o uso quando o objetivo é controlar a glicemia e a TFGe estiver persistentemente abaixo de 45 mL/min./1,73 m².





CONSENSO

RECOMENDAÇÕES

REFERÊNCIAS

NOVAS EVIDÊNCIAS

CONCLUSÕES

MINIBULA

■ Segundo passo:

pense em hipoglicemia e controle de peso



Se o paciente não apresentar as condições de alto risco expostas acima e permanecer com um nível de HbA_{1c} acima da meta proposta, o consenso recomenda uma conduta personalizada.

Se houver uma preocupação particularmente grande com **hipoglicemia**, as melhores opções incluem AR GLP-1, iSGLT2, inibidores da dipeptidil-peptidase 4 (DPP-4) ou tiazolidinedionas. Sulfonilureias e insulina devem ser reservadas para casos refratários.¹

Se o controle do **peso corporal** for prioritário no tratamento do DM2, recomenda-se preferencialmente AR GLP-1 ou iSGLT-2. No caso de AR GLP-1, os medicamentos mais eficazes para reduzir o peso em pacientes com DM2, em ordem decrescente, são **semaglutida, liraglutida**, dulaglutida, exenatida e lixisenatida.¹

Por fim, sulfonilureias devem ser consideradas quando o custo é uma limitação para o uso de medicamentos mais protetores e seguros.





CONSENSO

RECOMENDAÇÕES

REFERÊNCIAS

NOVAS EVIDÊNCIAS

CONCLUSÕES

MINIBULA

Agonista de receptor de GLP-1, inibidor de SGLT2 ou ambos?



Dadas as evidências de benefícios dos AR GLP-1 e iSGLT2 sobre desfechos cardiovasculares e renais, e considerando que estas classes de medicamentos têm mecanismos de ação diferentes e complementares, cria-se um racional para a associação destas drogas visando otimizar a proteção de órgãos-alvo. Até o momento, não há evidência direta de ensaios clínicos com desfechos duros que deem suporte para tal associação. No entanto, uma recente metanálise mostrou que, em pacientes em uso de iSGLT2 com DM2 não controlado, a adição de AR-GLP-1 melhora não só o controle glicêmico, mas também o controle do peso, da pressão arterial e dos lípidos plasmáticos.¹⁴ Investigações futuras devem delinear melhor o papel desta atrativa associação no prognóstico de indivíduos com DM2.

Em outras situações da prática clínica pode haver um dilema entre prescrever AR GLP-1 ou iSGLT2. Neste contexto, **se pensarmos no *continuum* cardiovascular, o evento aterosclerótico (exemplo: IM) usualmente precede a IC, e prevenir o IM pode evitar a IC.** Além disso, nos grandes ensaios clínicos com AR GLP-1 ou iSGLT2, **a taxa de eventos ateroscleróticos duros foi numericamente maior do que a de hospitalização por IC, e bem maior se incluirmos procedimentos de revascularização.**^{2,4,7,10,11} Em uma análise de 34.000 indivíduos com DM2 seguidos por um tempo mediano de 5,5 anos, de 6137 eventos registrados como primeira manifestação de doença cardiovascular, apenas 14% foram representados por IC, enquanto que 71,5% ocorreram devido a doença aterosclerótica (doença arterial coronária, periférica, AVC isquêmico ou acidente isquêmico transitório).¹⁵ Portanto, em termos probabilísticos, **a doença aterosclerótica se sobrepõe à IC nos indivíduos com DM2, refletindo o que ocorre na população geral,¹⁶ devendo ser alvo primordial de medidas preventivas.**





CONSENSO

RECOMENDAÇÕES

REFERÊNCIAS

NOVAS EVIDÊNCIAS

CONCLUSÕES

MINIBULA



Qual agonista de receptor de GLP-1?

Um outro dilema comum diz respeito a qual medicamento escolher dentre vários integrantes de determinada classe. Preferências e experiências individuais, custo, posologia e eficácia sobre diferentes parâmetros não-duros podem ser valorizados na tomada de decisão. No que diz respeito aos AR GLP-1, sabe-se que as moléculas são diferentes quanto a estrutura, perfil farmacocinético e efeito sobre controle glicêmico e peso. No estudo *Efficacy and Safety of Semaglutide Versus Dulaglutide as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 7)*, 1.201 pacientes com DM2 e HbA_{1c} entre 7,0 e 10,5%, em uso de metformina, foram randomizados para semaglutida 0,5 mg, dulaglutida 0,75 mg, semaglutida 1,0 mg ou dulaglutida 1,5 mg, todas administradas na forma de injeções subcutâneas semanais. Tanto em dose baixa, como em dose alta, **a semaglutida foi superior à dulaglutida** para controle glicêmico e redução de peso, enquanto que o perfil de segurança foi semelhante entre as duas drogas.¹⁷





CONSENSO

RECOMENDAÇÕES

REFERÊNCIAS

NOVAS EVIDÊNCIAS

CONCLUSÕES

MINIBULA



Conclusões

Os ensaios clínicos randomizados publicados nos últimos anos moldaram o tratamento moderno do DM2. Em particular, alguns AR GLP-1 (liraglutida, semaglutida e dulaglutida) e os iSGLT2 mostraram benefícios cardiovasculares e renais em pacientes de alto risco. Estas classes de medicamentos têm mecanismos de ação diversos e **há diferenças no tipo de desfecho prevenido**. Enquanto liraglutida, semaglutida e dulaglutida parecem exercer efeito antiaterosclerótico e reduzem MACE de forma consistente, os iSGLT2 destacam-se principalmente por substancial proteção contra IC e preservação da função renal. Além disso, reconhece-se que os benefícios proporcionados por AR GLP-1 e iSGLT2 sobre desfechos duros são amplamente independentes da redução glicêmica.

A versão atual do consenso da ADA/EASD para manejo da hiperglicemia em DM2 recomenda um **tratamento centrado no indivíduo e dirigido para a prevenção de eventos cardiovasculares e renais**, afastando-se cada vez mais da visão glucocêntrica que outrora dominava as recomendações.^{1,12}

Na prática clínica, é fundamental **reconhecer pacientes com DM2 com risco mais elevado** que possam se beneficiar dos novos tratamentos que demonstraram interferir favoravelmente no prognóstico. Da mesma forma, os pacientes devem ser reavaliados periodicamente e modificações no tratamento devem ser efetuadas sempre que necessário, evitando-se a **inércia terapêutica**.



**CONSENSO****RECOMENDAÇÕES****REFERÊNCIAS****NOVAS EVIDÊNCIAS****CONCLUSÕES****MINIBULA**

Referências

1. BUSE JB, WEXLER DJ, TSAPAS A, ET AL. 2019 UPDATE TO: MANAGEMENT OF HYPERGLYCAEMIA IN TYPE 2 DIABETES, 2018. A CONSENSUS REPORT BY THE AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA) AND THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES (EASD). DIABETOLOGIA. 2020;63:221-228.
2. HUSAIN M, BIRKENFELD AL, DONSMARK M, ET AL. ORAL SEMAGLUTIDE AND CARDIOVASCULAR OUTCOMES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES. N ENGL J MED. 2019;381:841-851.
3. GERSTEIN HC, COLHOUN HM, DAGENAIS GR, ET AL. DULAGLUTIDE AND CARDIOVASCULAR OUTCOMES IN TYPE 2 DIABETES (REWIND): A DOUBLE-BLIND, RANDOMISED PLACEBO-CONTROLLED TRIAL. LANCET. 2019;394:121-130.
4. WIVIOTT SD, RAZ I, BONACA MP, ET AL. DAPAGLIFLOZIN AND CARDIOVASCULAR OUTCOMES IN TYPE 2 DIABETES. N ENGL J MED. 2019;380:347-357.
5. PERKOVIC V, JARDINE MJ, NEAL B, ET AL. CANAGLIFLOZIN AND RENAL OUTCOMES IN TYPE 2 DIABETES AND NEPHROPATHY. N ENGL J MED. 2019;380:2295-2306.
6. MARSO SP, DANIELS GH, BROWN-FRANSEN K, ET AL. LIRAGLUTIDE AND CARDIOVASCULAR OUTCOMES IN TYPE 2 DIABETES. N ENGL J MED. 2016;375:311-322.
7. MARSO SP, BAIN SC, CONSOLI A, ET AL. SEMAGLUTIDE AND CARDIOVASCULAR OUTCOMES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES. N ENGL J MED. 2016;375:1834-1844.
8. KRISTENSEN SL, RØRTH R, JHUND PS, ET AL. CARDIOVASCULAR, MORTALITY, AND KIDNEY OUTCOMES WITH GLP-1 RECEPTOR AGONISTS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF CARDIOVASCULAR OUTCOME TRIALS. LANCET DIABETES ENDOCRINOL. 2019;7:776-785.
9. GIUGLIANO D, MAIORINO MI, BELLASTELLA G, LONGO M, CHIODINI P, ESPOSITO K. GLP-1 RECEPTOR AGONISTS FOR PREVENTION OF CARDIORENAL OUTCOMES IN TYPE 2 DIABETES: AN UPDATED META-ANALYSIS INCLUDING THE REWIND AND PIONEER 6 TRIALS. DIABETES OBES METAB. 2019;21:2576-2580.
10. ZINMAN B, WANNER C, LACHIN JM, ET AL. EMPAGLIFLOZIN, CARDIOVASCULAR OUTCOMES, AND MORTALITY IN TYPE 2 DIABETES. N ENGL J MED. 2015;373:2117-2128.
11. NEAL B, PERKOVIC V, MAHAFFEY KW, ET AL. CANAGLIFLOZIN AND CARDIOVASCULAR AND RENAL EVENTS IN TYPE 2 DIABETES. N ENGL J MED. 2017;377:644-657.
12. HARRIS SB, CHENG AYY, DAVIES MJ, GERSTEIN HC, GREEN JB, SKOLNIK N. PERSON-CENTERED, OUTCOMES-DRIVEN TREATMENT: A NEW PARADIGM FOR TYPE 2 DIABETES IN PRIMARY CARE. ARLINGTON (VA): AMERICAN DIABETES ASSOCIATION; 2020 MAY.
13. SHARMA A, VERMA S. MECHANISMS BY WHICH GLUCAGON-LIKE-PEPTIDE-1 RECEPTOR AGONISTS AND SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER-2 INHIBITORS REDUCE CARDIOVASCULAR RISK IN ADULTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS. CAN J DIABETES. 2020;44:93-102.
14. CASTELLANA M, CIGNARELLI A, BRESCIA F, ET AL. EFFICACY AND SAFETY OF GLP-1 RECEPTOR AGONISTS AS ADD-ON TO SGLT2 INHIBITORS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS: A META-ANALYSIS. SCI REP. 2019;9:19351.
15. SHAH AD, LANGENBERG C, RAPSOMANIKI E, ET AL. TYPE 2 DIABETES AND INCIDENCE OF CARDIOVASCULAR DISEASES: A COHORT STUDY IN 1.9 MILLION PEOPLE. LANCET DIABETES ENDOCRINOL. 2015;3:105-113.
16. OLIVEIRA GM, BRANT LC, POLANCZYK CA, ET AL. CARDIOVASCULAR STATISTICS – BRAZIL 2020. ARQ BRAS CARDIOL. 2020; [ONLINE]. AHEAD PRINT.
17. PRATLEY RE, ARODA VR, LINGVAY I, ET AL. SEMAGLUTIDE VERSUS DULAGLUTIDE ONCE WEEKLY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES (SUSTAIN 7): A RANDOMISED, OPEN-LABEL, PHASE 3B TRIAL. LANCET DIABETES ENDOCRINOL. 2018;6:275-286.





CONSENSO

NOVAS EVIDÊNCIAS

RECOMENDAÇÕES

CONCLUSÕES

REFERÊNCIAS

MINIBULA



OZEMPIC®

O único antidiabético injetável que associa:¹



CONTROLE GLICÊMICO SUPERIOR²⁻⁷



PERDA DE PESO SUPERIOR E SUSTENTADA^{2-7*}



SEGURANÇA E BENEFÍCIOS CVs COMPROVADOS^{8†}

COM SEGURANÇA



BAIXO RISCO DE HIPOGLICEMIA^{1-4,6-8}

A incidência de hipoglicemia grave** foi <2% em 7 estudos clínicos.



SEGURANÇA RENAL⁸

Podem ser utilizados em insuficiência renal leve, moderada ou grave, sem ajuste de dose. Redução de 36% do risco de nefropatia.



SEGURANÇA HEPÁTICA¹

Podem ser utilizados em insuficiência hepática leve ou moderada, sem ajuste de dose.



IDOSOS¹

Podem ser utilizados em idosos (65 anos), sem ajuste de dose.

PRATICIDADE NA POSOLOGIA

DOSAGEM POR SEMANA 1X
INDEPENDENTE DAS REFEIÇÕES¹

Agulhas NovoFine® Plus 4 mm estão incluídas em todas as apresentações de Ozempic®.



FLEXIBILIDADE NA TITULAÇÃO[‡]



Caneta de 0,25 / 0,5 mg



Caneta de 1,0 mg

• Duas opções de dose de manutenção (0,5 e 1,0 mg) para o seu paciente.¹

• Escalonamento de dose **reduz a incidência de efeitos colaterais.**¹

CV – cardiovascular; AR GLP-1 – agonista do receptor GLP-1. *Os resultados se aplicam ao Ozempic® nos estudos Sustain, que incluíram como comparadores placebo, sitagliptina, dulaglutida, exenatida e glargina.^{1,2} Em pacientes com DM2 não controlado. **Hipoglicemia definida como grave (quando necessária a ajuda de outra pessoa). †No Sustain 6, o Ozempic® reduziu o risco CV (morte CV, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal) vs. placebo em pacientes com diabetes tipo 2 com alto risco CV em tratamento-padrão.¹ ‡Ozempic® deve ser iniciado com dose de 0,25 mg/semana por 4 semanas. Após esse período, a dose deve ser aumentada para 0,5 mg. Após no mínimo 4 semanas em uso de 0,5 mg, a dose de Ozempic® pode ser aumentada para 1,0 mg ou pode ser mantida em 0,5 mg, de acordo com o quadro clínico do paciente.





CONSENSO

RECOMENDAÇÕES

REFERÊNCIAS

NOVAS EVIDÊNCIAS

CONCLUSÕES

MINIBULA

Referências: 1. Bula do produto Ozempic®, disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. (aprovada pela Anvisa em 26/06/2020). 2. Sorli C, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:251-260. 3. Ahren B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:341-354. 4. Ahmann AJ, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2017; DOI:10.2337/dcl7-0417. 5. Arora V, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:355-366. 6. Rodbard H, et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*, June 2018, 103(6):2291-2301. 7. Pratley RE, et al. SUSTAIN 7. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018. 8. Marso SP, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes (SUSTAIN 6). *N Engl J Med* 2016;375:1834-1844. 9. Ley B. Diameter of a human hair. In: Eleret G, ed. *The Physics Factbook™*. Disponível em: <<http://hypertextbook.com/facts/1999/BrianLey.shtml>>. Publicado em: 1999. Acesso em: 17/05/2017.

Ozempic® (semaglutida). Indicação: tratamento de diabetes *mellitus* tipo 2 em adultos, como adjuvante a dieta e exercício, em monoterapia, ou em adição a outros medicamentos antidiabéticos. Uso adulto. **Contraindicações:** hipersensibilidade à semaglutida ou a qualquer um dos excipientes. **Advertências:** Ozempic não deve ser utilizado em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 ou para o tratamento de cetoadicose diabética. Tumores não letais de células C da tireoide observados em roedores são um efeito de classe para os agonistas do receptor de GLP-1. Nenhum outro tumor relacionado ao tratamento foi observado. A relevância para os seres humanos é considerada baixa, mas não pode ser completamente excluída. Portanto, Ozempic deve ser usado com cautela em pacientes com histórico pessoal ou familiar de carcinoma medular de tireoide (CMT) ou em pacientes com síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM 2). O uso de agonistas do receptor de GLP-1 pode estar associado a reações adversas gastrointestinais. A pancreatite aguda foi observada com o uso de agonistas do receptor de GLP-1. Se houver suspeita de pancreatite, Ozempic deverá ser descontinuado; se confirmado, Ozempic não deve ser reiniciado. Deve-se ter cautela com pacientes com histórico de pancreatite. Pacientes tratados com Ozempic em associação com sulfonilureia ou insulina podem ter aumento do risco de hipoglicemia. O risco de hipoglicemia pode ser reduzido pela diminuição da dose de sulfonilureia ou de insulina ao iniciar o tratamento com Ozempic. Em pacientes com retinopatia diabética tratados com insulina e semaglutida, um risco aumentado de desenvolvimento de complicações da retinopatia diabética foi observado. Esses pacientes devem ser monitorados de perto e tratados de acordo com as diretrizes clínicas. Uma melhora rápida no controle glicêmico tem sido associado a um agravamento temporário da retinopatia diabética, mas outros mecanismos não podem ser excluídos. Não há experiência terapêutica em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva pela New York Heart Association (NYHA) classe IV e a semaglutida não é, portanto, recomendada para esses pacientes. Recomenda-se que as mulheres em idade fértil usem contraceptivos quando tratadas com semaglutida. Há dados limitados sobre o uso de semaglutida em mulheres grávidas; portanto, semaglutida não deve ser utilizada durante a gravidez. Se uma paciente desejar engravidar ou se ocorrer a gravidez, semaglutida deverá ser descontinuada. A semaglutida deve ser descontinuada pelo menos 2 meses antes da gravidez planejada em razão da meia-vida longa de semaglutida. A semaglutida não pode ser utilizada durante a amamentação. O efeito de semaglutida na fertilidade de seres humanos é desconhecido. Ozempic possui pouca ou nenhuma influência na capacidade de dirigir ou operar máquinas. Quando utilizado em associação com sulfonilureia ou insulina, os pacientes devem ser aconselhados a se precaver para evitar hipoglicemia ao dirigir e ao operar máquinas. **Interações medicamentosas:** a semaglutida retarda o esvaziamento gástrico e tem o potencial de influenciar a taxa de absorção se administrada concomitantemente a medicamentos orais. A semaglutida não alterou a exposição global dos medicamentos: paracetamol, contraceptivos orais, atorvastatina, digoxina, metformina e varfarina. **Posologia:** a dose inicial de Ozempic é 0,25 mg uma vez por semana. Após 4 semanas, a dose deve ser aumentada para 0,5 mg uma vez por semana. Após pelo menos 4 semanas com uma dose de 0,5 mg uma vez por semana, a dose pode ser aumentada para 1,0 mg uma vez por semana se um controle glicêmico adicional for necessário. Ozempic 0,25 mg não é uma dose de manutenção. Doses semanais maiores que 1,0 mg não são recomendadas. **Reações adversas:** hipoglicemia (quando utilizado com insulina, sulfonilureia ou antidiabéticos orais), náusea, redução do apetite, diarreia, vômito, dor abdominal, constipação, dispepsia, gastrite, doença do refluxo gastroesofágico, eructação, fadiga, aumento de lipase e amilase, perda de peso, flatulência e colelitíase (Ref. interna V.01).

A persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Registro MS: 1.1766.0036. Para informações completas, vide bula do medicamento.

Este medicamento não deve ser utilizado em caso de hipersensibilidade à semaglutida ou a qualquer um de seus excipientes. O uso simultâneo de semaglutida com sulfonilureia ou insulina pode aumentar o risco de hipoglicemia.

Caso tenha interesse em ler os artigos na íntegra, contate o nosso Serviço de Informações Científicas através do e-mail: sic.br@novonordisk.com.



Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

® Marca Registrada Novo Nordisk A/S.

© 2021 Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

SAC: 0800 014 44 88 | www.novonordisk.com.br

BR20ZM00136 - Janeiro/2021.

Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos, não compartilhar.

OZEMPIC®
semaglutida (injetável)