



Semaglutida via oral: novos estudos apresentam os benefícios dose diária mais elevada

Novas evidências apresentam os benefícios da administração oral de semaglutida em doses maiores para redução da HbA1c no controle do diabetes tipo 2.

Dose oral mais elevada que a comercialmente aprovada reduz em mais de 15% o peso corporal, com efeitos adversos similares.

Estudo ainda demonstra que administração em dias alternados utilizando dose dupla resulta nos mesmos benefícios da administração diária.



O problema

Novas estimativas publicadas em Junho de 2023 no *The Lancet* indicam que mais de 1,31 milhões de pessoas poderão viver com diabetes até 2050 em todo o mundo, uma doença que causa morbidade, elevadas taxas de mortalidade, e que interage e agrava muitas outras doenças¹.

Prevê-se que o aumento da prevalência (contra 529 milhões em 2021) seja impulsionado pelo aumento da diabetes tipo 2, que por sua vez será causado pelo aumento da prevalência da obesidade e pelas mudanças demográficas¹.

Em 2021, o diabetes tipo 2 foi responsável por 90% de toda a prevalência de diabetes. A maior parte deste fardo é atribuível a fatores de risco sociais - tais como IMC elevado, riscos alimentares, riscos ambientais e profissionais, consumo de tabaco, consumo de álcool e baixa atividade física - que prosperam devido à forma obesogênica como os nossos ambientes são concebidos e à forma desigual como organizar nossos recursos e sociedades¹.

Alcançar e manter o controle glicêmico é considerado um objetivo terapêutico importante para o tratamento do diabetes tipo 2 e um pilar para a prevenção de complicações relacionadas ao diabetes a longo prazo. Além disso, o relatório de consenso da Associação Americana de Diabetes (ADA) e da Associação Europeia para o Estudo da Diabetes (EASD) recomenda o controle do peso como uma meta crucial para pessoas com diabetes tipo 2, juntamente com a proteção cardiorrenal e a redução do risco cardiovascular².



Por sua vez, objetivo do tratamento da obesidade não é apenas a redução do peso corporal, mas a redução dos processos patogênicos exacerbados pela obesidade que levam a complicações e comorbidades adicionais, como dislipidemia, diabetes tipo 2, esteato-hepatite não alcoólica, apneia obstrutiva do sono e hipertensão³.

Na verdade, o tratamento da obesidade é um aspecto crucial na prevenção da diabetes tipo 2 e na redução do risco de doenças cardiovasculares³.

Nesse *visual-aid* serão apresentadas as novas evidências científicas e nova dose empregada nos estudos da semaglutida administrada pela via oral.

Medicamentos orais para redução da glicose são preferidos às terapias injetáveis por alguns pacientes e prescritores devido à maior conveniência e maior aceitação do medicamento pelo paciente².

<p>Tipo de estudo Ensaio randomizado, duplo-cego, de fase 3b (PIONEER PLUS)</p>	<p>Questão de pesquisa (PICO) População: Adultos com diabetes tipo 2, hemoglobina glicada (HbA1c) 8-10,5%, IMC ≥ 25,0 kg/m², recebendo doses diárias estáveis de um a três medicamentos orais para baixar a glicose (n=1606). Intervenção: Semaglutida oral uma vez ao dia em doses de 14mg, 25mg ou 50mg por 68 semanas. Comparador: Semaglutida oral 14mg. Resultados (Outcomes): -Desfecho primário: alteração na HbA1c desde o início até a semana 52. Desfechos secundários: alteração do peso corporal e eventos adversos.</p>
	<p>Referência: Lancet. 2023 Jun 23:S0140-6736(23)01127-3. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01127-3.</p>

Desfecho primário

Uma proporção maior de participantes que receberam as doses de 25mg ou 50mg de semaglutida oral atingiu o nível alvo de HbA1c de menos de 7,0% (53 mmol/mol) em comparação com aqueles que receberam a dose de 14 mg.

Isso sugere que as doses mais altas de semaglutida oral foram mais eficazes na redução dos níveis de HbA1c em participantes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlado.

É importante observar que atingir um nível alvo de HbA1c é uma meta importante no controle do diabetes tipo 2, pois pode ajudar a reduzir o risco de complicações como doenças cardiovasculares, renais e danos nos nervos.

HbA1c de não mais que 6,5% (48 mmol/mol) na semana 52 também foi alcançado por uma proporção maior de participantes que receberam semaglutida oral 25mg ou 50mg em comparação com 14 mg.

Desfechos secundários

A perda de peso corporal foi observada em todos os grupos desde o início até a semana 52 com a estimativa da política de tratamento (alteração média -4,4kg para semaglutida oral 14mg, -6,7kg para 25mg, e -8,0kg para 50mg;

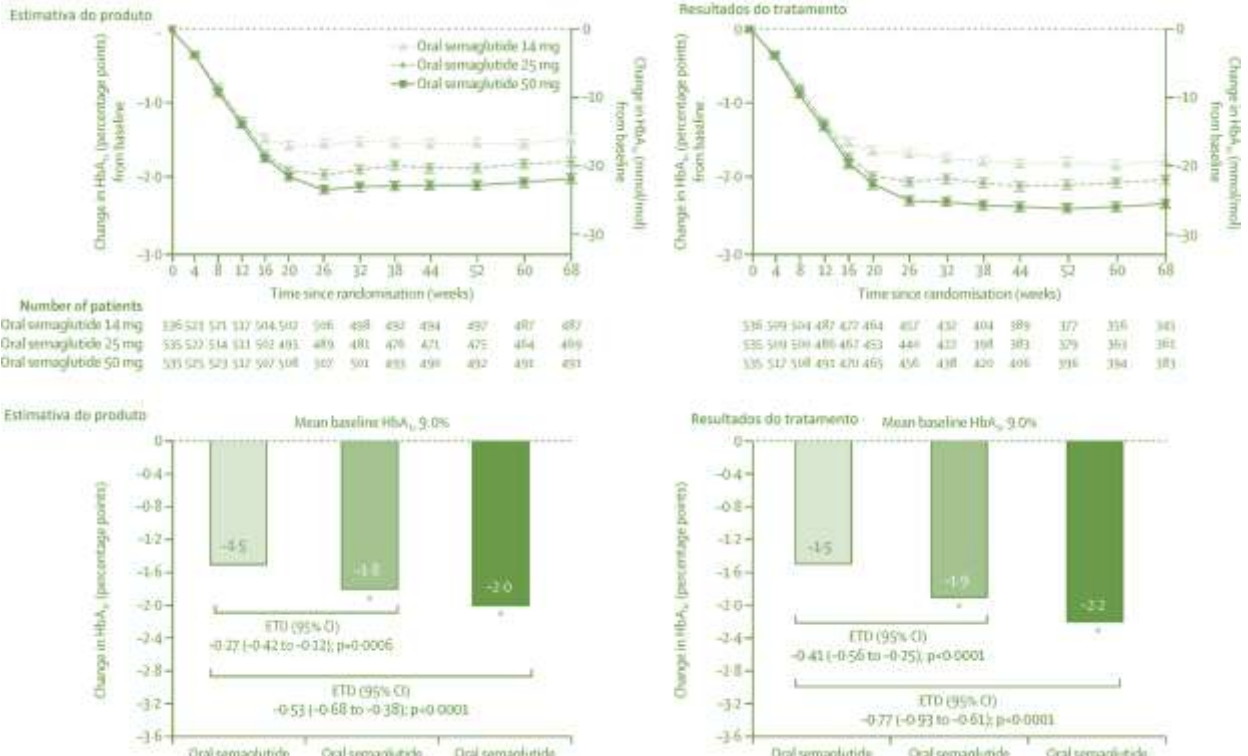
A alteração no peso corporal foi significativamente maior para semaglutida oral 25 mg e 50 mg, respectivamente, versus 14 mg: 2,32 kg [3,11 a -1,53 p<0,0001] para semaglutida oral 25 mg e -3,63 kg [-4,42 a -2,84; p<0,0001] para semaglutida oral 50 mg).

Os eventos adversos foram relatados pela maioria dos participantes em todos os três grupos, com distúrbios gastrointestinais ocorrendo com mais frequência nos grupos de doses mais altas.

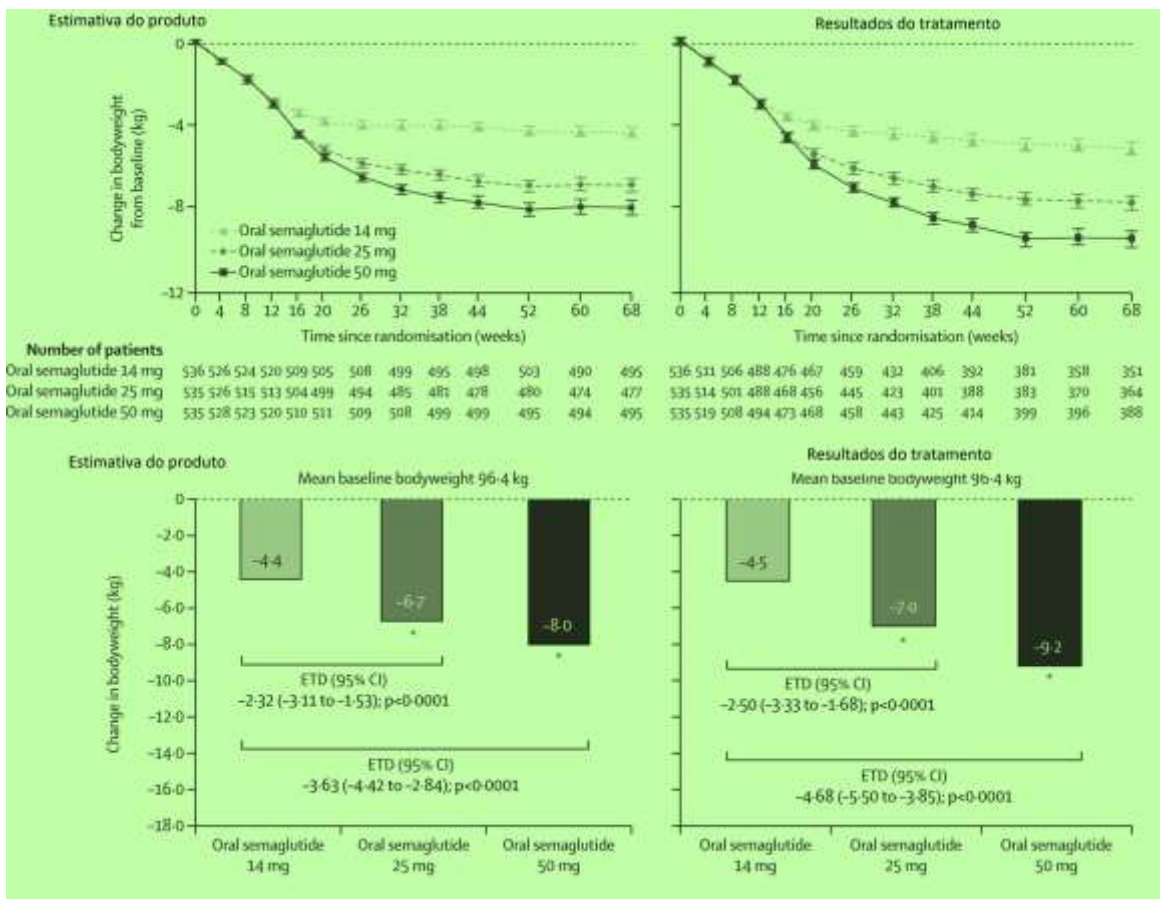
As doses mais altas podem proporcionar melhor controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2, mas também podem estar associadas a um maior risco de efeitos colaterais gastrointestinais.

Semaglutida oral de 25mg e 50mg foram superiores à dose de 14mg na redução da HbA1c e do peso corporal em adultos com diabetes tipo 2 inadequadamente controlada. Nenhuma nova preocupação de segurança foi identificada².

Desfecho primário: controle glicêmico²



Desfecho secundário: peso corporal²



<p>Tipo de estudo Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de fase 3.</p>	<p>Questão de pesquisa (PICO) População: Adultos (n=667) com IMC de pelo menos 30kg/m² ou pelo menos 27kg/m² com complicações e comorbidades relacionadas ao peso corporal, sem diabetes tipo 2. Intervenção: 50 mg de semaglutida oral tomado uma vez por dia durante 6-8 semanas, além de intervenção no estilo de vida. Comparador: Placebo, uma vez por dia durante 6-8 semanas, além de intervenção no estilo de vida. Resultados (Outcomes): - Desfecho primário: variação percentual no peso corporal na semana 68. - Desfechos secundários: participantes atingindo reduções de peso corporal de pelo menos 5%, 10%, 15% e 20% na semana 68.</p> <p>Referência: Lancet. 2023 Jun 23;S0140-6736(23)01185-6. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01185-6.</p>
---	--

Resultados

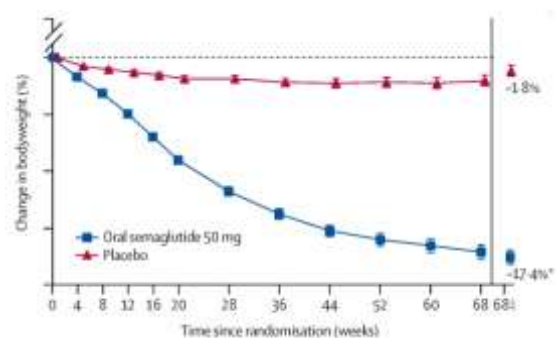
A semaglutida oral de 50mg levou a uma diminuição superior e clinicamente significativa do peso corporal em comparação com o placebo (alteração média estimada do peso corporal: -15,1% vs -2,4%);

Mais participantes alcançaram reduções de peso corporal de pelo menos 5% (85% vs 26%), 10% (69% vs 12%), 15% (54% vs 6%) e 20% (34% vs 3%) com 50mg de semaglutida oral em comparação com placebo;

Os eventos adversos foram mais frequentes com 50mg de semaglutida oral, sendo os eventos adversos gastrointestinais os mais comuns.

Houve melhorias no peso corporal absoluto (em kg), IMC, circunferência da cintura, homeostase da glicose (HbA1c, glicose plasmática em jejum e insulina sérica em jejum), pressão arterial, lipídios em jejum (colesterol HDL, colesterol VLDL, ácidos graxos livres e triglicerídeos) e proteína C reativa de alta sensibilidade com semaglutida oral 50mg em comparação com placebo.

Alterações do peso corporal ao longo das 68 semanas de estudo.



A semaglutida oral de 50 mg uma vez ao dia resultou na diminuição significativa e clinicamente significativa no peso corporal em comparação com o placebo em adultos com sobrepeso ou obesidade sem diabetes tipo 2. Esses achados fornecem evidências da eficácia e segurança da semaglutida oral como farmacoterapia adjuvante para controle de peso nessa população³.

Literatura consultada

1. The Lancet. Diabetes: a defining disease of the 21st century. Lancet. 2023 Jun 24;401(10394):2087. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01296-5.
2. Aroda VR, Aberle J, Bardtrum L, Christiansen E, Knop FK, Gabery S, Pedersen SD, Buse JB. Efficacy and safety of once-daily oral semaglutide 25 mg and 50 mg compared with 14 mg in adults with type 2 diabetes (PIONEER PLUS): a multicentre, randomised, phase 3b trial. Lancet. 2023 Jun 23:S0140-6736(23)01127-3. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01127-3
3. Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, Holst-Hansen T, Laursen PN, Rosenstock J, Rubino DM, Garvey WT; OASIS 1 Investigators. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023 Jun 23:S0140-6736(23)01185-6. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01185-6.
4. Feng Z, Tong WK, Zhang X, Tang Z. Cost-effectiveness analysis of once-daily oral semaglutide versus placebo and subcutaneous glucagon-like peptide-1 receptor agonists added to insulin in patients with type 2 diabetes in China. Front Pharmacol. 2023 Aug 9;14:1226778. doi: 10.3389/fphar.2023.1226778.
5. RoyChaudhuri S, Majumder A, Mukherjee P, Sanyal D, Chakraborty S, Chuyan S. Glycemic Control and the Weight Benefit of a Daily 7 mg Dose of Oral Semaglutide Versus an Alternate-Day 14 mg Dose of Oral Semaglutide From an Ambulatory Glucose Monitoring Data: A Retrospective Cohort Study From Eastern India. Cureus. 2023 Jun 9;15(6):e40179. doi: 10.7759/cureus.40179. PMID: 37431351; PMCID: PMC10329815.



Cápsulas de semaglutida

Semaglutida	50mg
Dose diária. Pode ser ajustada conforme necessidade, partindo de 14mg/dia.	

O músculo esquelético é um órgão importante para a regulação do metabolismo da glicose, e a perda de músculo pode deteriorar o metabolismo da glicose. Portanto, é preferível reduzir predominantemente a gordura sem perda significativa de massa muscular com perda de peso em pacientes com diabetes tipo 2⁴.

Anteriormente, foi relatado que o agente antidiabético agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1RAs), liraglutida e semaglutida administrados por injeção, diminuíam a gordura com menos efeito sobre os músculos em pacientes diabéticos⁴.

O tratamento de 24 semanas com semaglutida oral melhorou o controle glicêmico com redução da gordura corporal, mas não provocou redução da massa muscular em pacientes japoneses com diabetes tipo 2⁴. Dose usada nesse estudo: 14mg de semaglutida.

Outro estudo demonstrou que administração em dias alternados (14mg) promove resultados comparáveis à administração diária (7mg)⁵.