



UFOP

Universidade Federal
de Ouro Preto

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO

ESCOLA DE FARMÁCIA



Escola de Farmácia

**INSULINA ICODECA: UMA ANÁLISE COMPARATIVA DA LITERATURA DE
EFICÁCIA E SEGURANÇA FRENTE À INSULINA GLARGINA NO TRATAMENTO
DO DIABETES MELLITUS**

OURO PRETO

2025

VINICIUS SILVA PINTO COELHO

**INSULINA ICODECA: UMA ANÁLISE COMPARATIVA DA LITERATURA DE
EFICÁCIA E SEGURANÇA FRENTE À INSULINA GLARGINA NO TRATAMENTO
DO DIABETES MELLITUS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia pela Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP).

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Nancy Scardua Binda

OURO PRETO

2025



FOLHA DE APROVAÇÃO

Vinícius Silva Pinto Coelho

“Insulina Icodeca: uma análise comparativa da literatura da eficácia e segurança frente à insulina Glargina no tratamento do Diabetes Mellitus

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em 16 de outubro de 2025.

Membros da banca

Dra Nancy Scardua Binda - Orientadora - Departamento de Farmácia - Universidade Federal de Ouro Preto
Dra Juliana Figueira da Silva - Departamento de Farmácia - Universidade Federal de Ouro Preto
Ms. Natália Dias de Almeida Costa - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - Universidade Federal de Ouro Preto

Nancy Scardua Binda, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 13 de maio de 2026.



Documento assinado eletronicamente por **Nancy Scardua Binda, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 13/05/2026, às 09:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1106784** e o código CRC **A3477D1B**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP) e à Escola de Farmácia de Ouro Preto, instituições que foram fundamentais para a minha formação acadêmica e pessoal, proporcionando o conhecimento e as experiências que marcaram minha trajetória. Aos professores e professoras, pela dedicação e pelo compromisso em transmitir saberes, que contribuíram de forma significativa para o meu desenvolvimento científico e humano.

À minha orientadora, Professora Doutora Nancy Scardua Binda, pela orientação segura, pela paciência, incentivo e apoio constante, que foram essenciais para a realização deste trabalho.

À minha família, pelo amor incondicional, pelo suporte em todos os momentos e pela confiança depositada em mim ao longo desta caminhada.

À minha namorada Bárbara, pelo companheirismo, compreensão e apoio nos momentos mais desafiadores desta jornada.

À Liga Acadêmica de Farmácia Industrial e Tecnologia (LAFITEC), pelo acolhimento, pelas oportunidades de aprendizado e pelo estímulo à pesquisa e à inovação na área farmacêutica.

Agradeço à Novo Nordisk pela oportunidade de estágio, pelo acolhimento e, principalmente, pelo conhecimento valioso adquirido ao longo dessa experiência, que foi fundamental para meu crescimento pessoal e profissional.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a concretização deste trabalho, deixo aqui o meu sincero reconhecimento e gratidão.

RESUMO

O Diabetes Mellitus é uma doença metabólica crônica caracterizada pela hiperglicemia persistente, associada a complicações graves como doenças cardiovasculares, insuficiência renal, neuropatias e retinopatias. O tratamento envolve mudanças no estilo de vida, uso de fármacos orais e, em muitos casos, a insulinoterapia. Entretanto, as insulinas convencionais exigem aplicações diárias, o que pode comprometer a adesão terapêutica. Nesse contexto, a insulina icodeca surge como inovação relevante, por permitir aplicação semanal e manter eficácia semelhante às insulinas basais tradicionais, como a glargina. Este Trabalho de Conclusão de Curso tem como objetivo realizar uma revisão narrativa da literatura, comparando a eficácia e a segurança da insulina icodeca em relação à insulina glargina no tratamento do diabetes mellitus. A pesquisa bibliográfica foi conduzida na base de dados PubMed, contemplando artigos publicados até agosto de 2025, com foco em ensaios clínicos randomizados. Foram selecionados quatro estudos, que avaliaram desfechos como hemoglobina glicada (HbA1c), glicemia em jejum, ganho de peso e hipoglicemia. Os resultados evidenciaram que a insulina icodeca é não inferior à glargina, apresentando eficácia comparável na redução da HbA1c e na manutenção do controle glicêmico, além de taxas semelhantes de hipoglicemia e ganho ponderal discreto. Adicionalmente, a posologia semanal da icodeca favorece a adesão terapêutica, reduz a carga de injeções e pode melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Conclui-se que a insulina icodeca representa um avanço promissor na insulinoterapia, oferecendo eficácia, segurança e conveniência, embora sejam necessários estudos de longo prazo e em diferentes contextos populacionais para consolidar seu papel na prática clínica.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus. Insulina Icodec. Insulina Glargina. Insulinoterapia.

ABSTRACT

Diabetes Mellitus is a chronic metabolic disease characterized by persistent hyperglycemia, associated with severe complications such as cardiovascular disease, renal failure, neuropathies, and retinopathies. Treatment includes lifestyle modifications, oral medications, and, in many cases, insulin therapy. However, conventional insulins require daily injections, which may compromise therapeutic adherence. In this context, insulin icodec emerges as a relevant innovation, as it allows for once-weekly administration while maintaining similar efficacy to traditional basal insulins, such as glargine. This undergraduate thesis aims to conduct a narrative literature review comparing the efficacy and safety of insulin icodec versus insulin glargine in the management of diabetes mellitus. The literature search was performed in the PubMed database, covering articles published until August 2025, focusing on randomized clinical trials. Four studies were selected, evaluating outcomes such as glycated hemoglobin (HbA1c), fasting plasma glucose, weight gain, and hypoglycemia. The findings demonstrated that insulin icodec is non-inferior to glargine, presenting comparable efficacy in reducing HbA1c and maintaining glycemic control, along with similar rates of hypoglycemia and modest weight gain. Furthermore, the once-weekly dosing of icodec promotes better treatment adherence, reduces the burden of injections, and may improve patients' quality of life. It is concluded that insulin icodec represents a promising advance in insulin therapy, offering efficacy, safety, and convenience, although further long-term studies in diverse populations are needed to consolidate its role in clinical practice.

Keywords: Diabetes Mellitus. Insulin Icodec. Insulin Glargine. Insulin therapy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estrutura Molecular da Icodeca	17
Figura 2 - Estrutura Molecular da Glargina	21
Figura 3 - Fluxograma PRISMA dos Estudos Incluídos na Revisão	25
Gráfico 1 - Diferença de Glicemia em Jejum entre o fim e início do estudo da Icodeca e Glargina	30
Gráfico 2 - Diferença de Hemoglobina Glicada entre o fim e início do estudo da Icodeca e Glargina	31
Gráfico 3 - Diferença de Ganho de Peso entre o fim e início do estudo da Icodeca e Glargina	32
Gráfico 4 - Número de Eventos de Hipoglicemia Significativa durante o estudo.....	33
Gráfico 5 - Número de Eventos de Hipoglicemia Grave durante o estudo.....	34

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 - Estratégia de Busca Estabelecida para o PubMed	22
Quadro 2 - Artigos Seleccionados Para Avaliação.....	27
Tabela 1 - Principais Informações dos Artigos Seleccionados	29

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. REFERENCIAL TEÓRICO	11
2.1. DIABETES MELLITUS: CONCEITO, CLASSIFICAÇÃO E EPIDEMIOLOGIA	11
2.2. DIABETES MELLITUS: TRATAMENTOS ORAIS.....	12
2.3. INSULINAS: HISTÓRICO E DESENVOLVIMENTO.....	14
2.4. ICODECA: UM AVANÇO NO TRATAMENTO DO DIABETES	16
2.4.1 ESTRUTURA MOLECULAR E MECANISMO DE AÇÃO.....	17
2.4.2 EFEITOS ADVERSOS E PRECAUÇÕES	19
2.5 GLARGINA	20
3. OBJETIVOS,.....	23
3.1. OBJETIVOS GERAIS.....	23
3.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23
4. METODOLOGIA	23
4.1 ELEGIBILIDADE.....	24
4.1 SELEÇÃO.....	24
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
5.1. SELEÇÃO DE ARTIGOS	25
6. CONCLUSÃO	38
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

1. INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é considerado um dos principais problemas de saúde pública no Brasil e no mundo. Trata-se de uma doença metabólica crônica caracterizada por hiperglicemia persistente, resultante de defeitos na secreção e/ou na ação da insulina (SBD, 2024). A condição está relacionada a complicações graves e irreversíveis, como doenças cardiovasculares, insuficiência renal, retinopatia, neuropatias e amputações (Ministério da Saúde, 2023).

Segundo o Ministério da Saúde, mais de 11,3% da população brasileira adulta já foi diagnosticada com diabetes, o que representa mais de 17 milhões de pessoas. Estima-se ainda que esse número seja subestimado, uma vez que muitas pessoas desconhecem que possuem a doença (Ministério da Saúde, 2023). O aumento do sedentarismo, da obesidade, dos maus hábitos alimentares e o envelhecimento populacional são alguns dos principais fatores que explicam a elevação desses índices nos últimos anos (IBGE, 2019).

O tratamento do diabetes envolve uma abordagem multifatorial, que inclui mudanças no estilo de vida, uso de medicamentos orais e, em muitos casos, o uso de insulina. A insulina é um hormônio fundamental para o metabolismo da glicose e sua administração exógena é indispensável em pacientes com diabetes tipo 1 e necessária para muitos com diabetes tipo 2 em estágios avançados (SBD, 2024).

No entanto, as insulinas convencionais exigem aplicações diárias, o que pode representar uma barreira para a adesão ao tratamento. Muitos pacientes relatam dificuldades com a rotina de injeções, o medo de agulhas, a dor, o estigma social e o esquecimento de doses, o que compromete o controle glicêmico e favorece o surgimento de complicações (SBD, 2024).

Nesse cenário, a ciência tem buscado desenvolver novas formas de tratamento mais convenientes, eficazes e seguras. Entre essas inovações, destaca-se a insulina icodeca, um análogo de insulina basal de ação prolongada, projetado para ser administrado apenas uma vez por semana, em vez das

aplicações diárias exigidas por outras insulinas. A proposta é reduzir a carga terapêutica, melhorar a adesão ao tratamento e manter um controle glicêmico eficaz ao longo da semana (ANVISA, 2024).

A introdução da insulina icodeca representa um avanço importante na terapêutica do diabetes, ao oferecer uma alternativa mais simples para os pacientes que necessitam de insulinoterapia. Ao reduzir a frequência de injeções, essa nova insulina pode facilitar o manejo clínico e impactar positivamente na qualidade de vida das pessoas com diabetes no Brasil.

Dessa forma, este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão narrativa da literatura sobre a insulina icodeca, abordando sua origem, mecanismo de ação, eficácia clínica, segurança e impacto no contexto do tratamento do diabetes mellitus. A proposta é discutir o papel dessa inovação no cenário nacional, considerando os desafios da adesão ao tratamento e as perspectivas futuras da insulinoterapia no Sistema Único de Saúde (SUS) e na prática clínica cotidiana.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 DIABETES MELLITUS: CONCEITO, CLASSIFICAÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença metabólica crônica caracterizada por hiperglicemia persistente, decorrente de defeitos na secreção e/ou na ação da insulina (SBD, 2024). A hiperglicemia crônica está associada a danos progressivos em diversos órgãos e sistemas, incluindo olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos. A ausência ou deficiência de insulina afeta diretamente a homeostase glicêmica, lipídica e proteica, sendo considerada uma das condições endócrinas mais prevalentes da atualidade (Sims et al., 2021).

Historicamente, manifestações clínicas semelhantes ao diabetes foram descritas há mais de 3.500 anos em manuscritos egípcios, mas apenas no final do século XIX surgiram evidências de que o pâncreas exercia papel fundamental no metabolismo da glicose. Essa compreensão culminaria, décadas depois, na descoberta da insulina e na possibilidade de tratamento efetivo da doença (Lee; Yoon, 2021).

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes, o DM é classificado em quatro tipos principais: tipo 1, de etiologia autoimune, com destruição das células beta pancreáticas; tipo 2, com resistência à insulina e disfunção progressiva das células beta; diabetes gestacional, diagnosticado durante a gravidez; e outros tipos específicos relacionados a causas genéticas ou induzidos por fármacos e doenças pancreáticas.

O tipo 1 representa 5% a 10% dos casos, com maior incidência em crianças e adolescentes. Já o tipo 2 corresponde a aproximadamente 90% dos casos e está associado ao envelhecimento, sedentarismo, obesidade e fatores genéticos (SBD, 2024).

Estima-se que 537 milhões de adultos vivam com diabetes em 2021, e esse número pode ultrapassar 780 milhões até 2045, segundo a International Diabetes Federation. No Brasil, dados da pesquisa VIGITEL 2023 indicaram prevalência de

10,2% entre adultos, com maior incidência entre mulheres e idosos (Ministério da Saúde, 2023). A SBD aponta que 16 milhões de brasileiros vivem atualmente com a doença (SBD, 2023).

2.2 DIABETES MELLITUS: TRATAMENTOS ORAIS

O tratamento oral do Diabetes Mellitus, especialmente do tipo 2 (DM2), representa um dos maiores avanços na terapêutica da endocrinologia moderna. Desde os primeiros compostos descobertos por acaso no início do século XX até a era contemporânea de medicamentos cardioprotetores e nefroprotetores, a terapia oral transformou a realidade de milhões de pessoas que convivem com o diabetes.

Diferentemente do Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), cujo tratamento exige o uso exógeno de insulina desde o diagnóstico, o DM2 pode ser manejado inicialmente com modificações no estilo de vida e, posteriormente, com medicamentos administrados por via oral. Estes fármacos atuam em diferentes mecanismos fisiopatológicos da doença, como resistência à insulina, hipersecreção de glucagon, disfunção da célula beta pancreática e aumento da reabsorção renal de glicose (SBD, 2024).

O uso de medicamentos orais para o tratamento do diabetes remonta à década de 1950, com a introdução das sulfonilureias, que se mostraram capazes de estimular a secreção endógena de insulina pelas células beta do pâncreas. Os primeiros compostos dessa classe foram derivados do trabalho de observações acidentais com sulfas antibióticas, que causavam hipoglicemia em pacientes hospitalizados (Home; Mehta, 2021). As sulfonilureias, apesar de eficazes, foram logo associadas ao risco de hipoglicemia e ao ganho de peso, especialmente em idosos ou pacientes com insuficiência renal. Ainda assim, elas representam um marco na história da terapia oral do diabetes e são utilizadas até hoje em contextos específicos, especialmente em países com menor acesso a terapias mais modernas (Lee; Yoon, 2021).

A partir das décadas de 1960 e 1970, surgiram outras classes de antidiabéticos orais, ampliando as possibilidades terapêuticas e permitindo uma abordagem mais individualizada do tratamento. A metformina, introduzida no

mercado europeu na década de 1950 e posteriormente aprovada nos Estados Unidos em 1995, é hoje considerada a primeira linha de tratamento para o DM2, devido à sua eficácia, baixo custo, perfil de segurança e benefícios cardiovasculares comprovados (SBD, 2024). Seu mecanismo de ação baseia-se na redução da produção hepática de glicose (gliconeogênese), melhora da sensibilidade periférica à insulina e, em menor grau, na redução da absorção intestinal de glicose. A metformina apresenta baixo risco de hipoglicemia e efeitos favoráveis no peso corporal, sendo especialmente indicada para pacientes com sobrepeso (Sims et al., 2021).

As tiazolidinedionas, como a pioglitazona, atuam como agonistas dos receptores PPAR- γ , promovendo maior captação de glicose nos tecidos adiposo e muscular. Introduzidas no final dos anos 1990, essas drogas mostraram-se úteis na melhora da resistência à insulina, mas seu uso declinou devido a preocupações com efeitos adversos, como retenção hídrica, insuficiência cardíaca e aumento do risco de fraturas (Lee; Yoon, 2021).

Já os medicamentos como a acarbose atuam reduzindo a velocidade de absorção de carboidratos no intestino delgado, suavizando os picos glicêmicos pós-prandiais. Embora eficazes, seu uso é limitado pelos efeitos colaterais gastrointestinais, como flatulência e distensão abdominal, o que compromete a adesão ao tratamento (Home; Mehta, 2021).

Os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) representam um avanço importante na terapêutica oral. Eles atuam inibindo a degradação dos hormônios incretínicos (GLP-1 e GIP), o que resulta em aumento da secreção de insulina dependente da glicose e inibição da liberação de glucagon.

Fármacos como sitagliptina, vildagliptina, linagliptina e saxagliptina oferecem vantagens como bom perfil de segurança, baixa incidência de hipoglicemia e neutralidade sobre o peso. No entanto, seu impacto na redução da hemoglobina glicada (HbA1c) costuma ser modesto, e estudos não mostraram redução significativa de desfechos cardiovasculares (Lewis; Brubaker, 2021).

Uma das maiores inovações no tratamento oral do DM2 nas últimas décadas foi a introdução dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2),

como a dapagliflozina, empagliflozina e canagliflozina. Esses medicamentos atuam nos túbulos renais, reduzindo a reabsorção de glicose e promovendo sua excreção pela urina. Além do efeito hipoglicemiante, oferecem benefícios adicionais como redução de peso, queda da pressão arterial e comprovada proteção cardiovascular e renal, especialmente em pacientes com insuficiência cardíaca ou doença renal crônica (Home; Mehta, 2021; SBD, 2024).

As diretrizes atuais recomendam que a terapia seja iniciada com metformina, e, em caso de falha no controle glicêmico, novos agentes devem ser adicionados conforme o perfil clínico do paciente. As combinações terapêuticas são feitas com base em mecanismos de ação complementares, eficácia, segurança e presença de comorbidades (SBD, 2024)

O uso de combinações fixas em um único comprimido (como metformina + inibidor de DPP-4, ou metformina + inibidor de SGLT2) tem contribuído para melhorar a adesão ao tratamento, especialmente entre pacientes idosos ou com baixa escolaridade (SBD, 2024).

A individualização do tratamento é o foco atual na abordagem do DM2. Considera-se o risco de hipoglicemia, o impacto no peso, o custo do medicamento, preferências do paciente e presença de doenças cardiovasculares ou renais. Essa personalização tem sido fundamental para melhores resultados em longo prazo (Sims et al., 2021).

2.3 INSULINAS: HISTÓRICO E DESENVOLVIMENTO

A descoberta da insulina em 1921 é considerada um dos marcos mais importantes da medicina moderna. Antes desse avanço, o diagnóstico de diabetes tipo 1 era praticamente uma sentença de morte. Em 1922, o primeiro uso clínico da insulina, em Leonard Thompson, um adolescente em estado terminal, trouxe uma resposta dramática e marcou o início de uma nova era terapêutica (Sims et al., 2021; Lewis; Brubaker, 2021).

Os primeiros indícios de que o pâncreas exercia função reguladora sobre o metabolismo da glicose surgiram no final do século XIX, quando Von Mering e Minkowski demonstraram que a remoção do pâncreas em cães induzia sintomas de diabetes grave (Lee; Yoon, 2021). Mais tarde, a descoberta das ilhotas de Langerhans por Paul Langerhans em 1869 e a hipótese de Laguesse em 1893 sobre sua função endócrina foram fundamentais para o direcionamento dos estudos subsequentes (Sims et al., 2021).

A trajetória até a produção de um extrato pancreático eficaz foi marcada por diversas tentativas fracassadas de pesquisadores como Paulesco, Zuelzer e Kleiner. Entretanto, a combinação de perseverança, colaboração e estrutura científica levou Banting, Best, Macleod e Collip, na Universidade de Toronto, a isolar e purificar a insulina com sucesso entre 1921 e 1922. O extrato purificado por Collip foi decisivo para o uso seguro em humanos (Lewis; Brubaker, 2021; Lee; Yoon, 2021).

A rápida parceria com a indústria farmacêutica, especialmente com a Eli Lilly e Novo Nordisk, possibilitou a produção em escala do hormônio. Ainda em 1923, Banting e Macleod foram condecorados com o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina, que dividiram com Best e Collip, reconhecendo o esforço coletivo da descoberta (Sims et al., 2021; Lee; Yoon, 2021).

A partir das décadas seguintes, a insulina tornou-se também um catalisador para o desenvolvimento científico. Em 1955, Frederick Sanger determinou a sequência completa de aminoácidos da insulina, um feito que lhe rendeu o Prêmio Nobel de Química em 1958 e inaugurou a era proteômica (LEE; YOON, 2021). Já em 1969, Dorothy Hodgkin descreveu a estrutura tridimensional da molécula por cristalografia de raios X, consolidando a biologia estrutural como área-chave na farmacologia moderna (Lee; Yoon, 2021).

Nas décadas de 1970 e 1980, novas técnicas, como o radioimunoensaio de Yalow e Berson, permitiram quantificar a insulina plasmática e entender melhor sua fisiologia (Sims et al., 2021). A partir dos anos 1980, a engenharia genética viabilizou a produção da insulina humana recombinante, substituindo definitivamente as formas extraídas de animais (Home; Mehta, 2021).

Posteriormente, surgiram os análogos de insulina, com modificações estruturais destinadas a alterar seu perfil farmacocinético. A insulina NPH, introduzida na década de 1940, foi seguida pelas formulações lenta, ultralenta e pelos análogos de ação prolongada como glargina, detemir e degludeca (Lee; Yoon, 2021). Apesar dos avanços, a necessidade de múltiplas aplicações diárias continuava a representar uma barreira para a adesão ao tratamento da doença (Home; Mehta, 2021).

Com isso, pesquisas recentes passaram a buscar insulinas com ação basal ultralonga, visando possibilitar esquemas de aplicação semanal, como ocorre com a insulina icodeca. Novas abordagens, como o uso de ácidos graxos acoplados à insulina e a ligação com proteínas transportadoras, têm ampliado as possibilidades de prolongar sua meia-vida e estabilizar sua liberação (Home; Mehta, 2021; Kjeldsen et al., 2021).

Sendo assim, o desenvolvimento da insulina ao longo dos últimos 100 anos não apenas salvou milhões de vidas, mas também impulsionou a evolução da biotecnologia, da farmacologia e da endocrinologia moderna promovendo o aperfeiçoamento e inovações na farmacoterapia de outras doenças.

2.4 ICODECA: UM AVANÇO NO TRATAMENTO DO DIABETES

A insulina icodeca representa uma nova geração de análogos basais ultralongos, desenvolvida com o objetivo de simplificar o regime terapêutico e aumentar a adesão ao tratamento da diabetes, especialmente no diabetes tipo 2. Trata-se da primeira insulina com posologia semanal a ser aprovada para uso clínico, refletindo um avanço significativo no campo da farmacotecnologia endócrina (Home; Mehta, 2021).

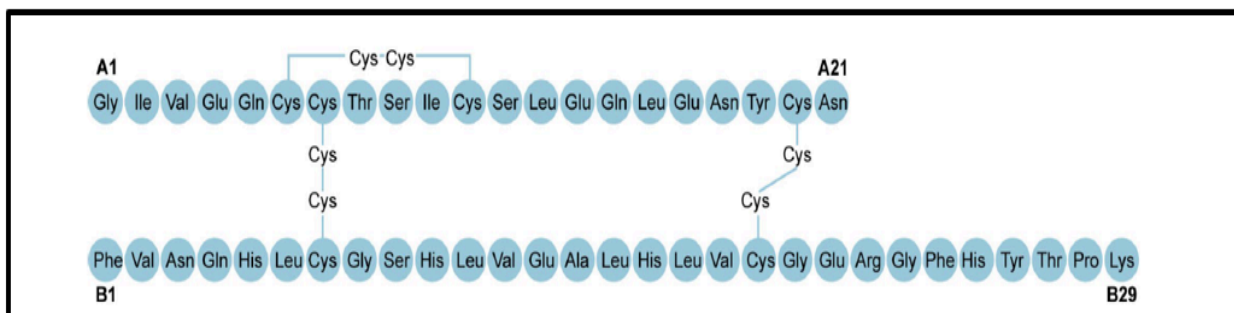
A busca por insulinas de ação prolongada remonta a décadas. Desde a década de 1930, com o uso de protamina por Hagedorn para estender a ação da insulina, diversas tentativas foram feitas para prolongar sua meia-vida. No entanto, os desafios de manter eficácia, segurança e estabilidade levaram ao desenvolvimento de análogos modernos como glargina e degludeca (Lee; Yoon,

2021; Sims et al., 2021). Desenvolvida pela empresa dinamarquesa Novo Nordisk, e aprovada pela FDA no ano de 2024 e pela ANVISA em 2025, a icodeca surge como resultado direto da evolução tecnológica iniciada com a insulina recombinante e consolidada com os análogos de última geração.

2.4.1 ESTRUTURA MOLECULAR E MECANISMO DE AÇÃO

A insulina icodeca é um análogo de insulina de ação ultralonga, concebido para administração semanal, representando um marco na evolução da insulino terapia basal. Quimicamente, a icodeca apresenta três mutações específicas — A14E, B16H e B25H — associadas a uma cadeia de ácido graxo (ácido icosanodióico, C20) ligada à lisina B29, o que lhe confere alta afinidade pela albumina e reduz sua depuração renal e hepática (Kdjelsen et al., 2021; YU et al., 2025).

Figura 1: Estrutura Molecular da Icodeca



Fonte: YU et al., 2025

Essa modificação estrutural permite que a molécula atinja uma meia-vida média de aproximadamente 196 horas e um tempo máximo de concentração plasmática (tmax) em torno de 16 horas (Schaffner et al., 2023). O estado de equilíbrio é atingido na maioria dos pacientes com diabetes tipo 2 após 3 a 4 doses semanais (semanas 3–4 de terapia) e em indivíduos com diabetes tipo 1 após 2 a 3 doses semanais (semanas 2–3 de terapia), refletindo sua farmacocinética prolongada e estável (Schaffner et al., 2023).

O perfil de liberação da icodeca é sustentado por sua lipidização com ácido icosanodióico, que possibilita forte e reversível ligação à albumina, criando um reservatório solúvel e inativo que libera a insulina gradualmente na circulação

(Schaffner et al., 2023). Estudos demonstram que essa afinidade é 7,5 vezes maior que a da insulina degludeca e 9,5 vezes maior que a da insulina detemir, prolongando sua duração de ação (Schaffner et al., 2023).

As substituições de aminoácidos (TyrA14Glu, TyrB16His e PheB25His), em especial a B16 Tyr/His, reduzem drasticamente a afinidade ao receptor de insulina, chegando a apenas 0,3% da afinidade da insulina humana, o que desacelera a ativação do receptor, prolonga a resposta farmacodinâmica e reduz a depuração mediada por receptores (Schaffner et al., 2023; PHAM et al., 2025).

Esse perfil estrutural único garante uma distribuição do efeito glicêmico ao longo da semana. Em indivíduos com diabetes tipo 2, o efeito diário de redução de glicose representa 14%–16% do efeito semanal total nos primeiros cinco dias após a aplicação, declinando para 12% no sétimo dia. Já em indivíduos com diabetes tipo 1, a redução diária varia entre 14%–20% nos quatro primeiros dias, caindo para 8% no sétimo dia (Schaffner et al., 2023).

Além disso, a molécula é mais resistente à degradação enzimática e apresenta solubilidade aprimorada, o que garante praticidade sem comprometer a estabilidade farmacológica (Pham et al., 2025).

Do ponto de vista clínico, os ensaios ONWARDS comprovaram que a insulina icodeca é não inferior — e, em alguns parâmetros, superior — à insulina glargina na redução da hemoglobina glicada (HbA1c), oferecendo ainda vantagem no tempo dentro da faixa-alvo glicêmica (TIR), maior adesão e menor impacto psicológico, fatores decisivos para a aceitação do regime semanal (Lisco et al., 2024; Goldman et al., 2024).

Sob o aspecto tecnológico, a icodeca supera tentativas anteriores de insulinas semanais que utilizaram acoplamentos de fração cristalizável (Fc), polietilenoglicol (PEG) ou nanopartículas, todas limitadas por instabilidade farmacocinética e segurança insuficiente. A icodeca consolidou-se como a primeira insulina semanal viável, com perfil de segurança, absorção e estabilidade superior (Home; Mehta, 2021).

A concentração de insulina icodeca está disponível como 700 unidades por mililitro (U700) em uma caneta pré-cheia. Isso permite o mesmo volume de injeção das insulinas 100 unidades por mililitro (U100) (Comissão Europeia, 2024). O uso da insulina icodeca resulta em uma redução de 86% no número de injeções, com 52 injeções anuais em vez de 365 injeções. A insulina semanal icodeca também se encaixa na frequência de administração dos análogos de incretina administrados semanalmente, e essa combinação seria eficaz do ponto de vista de benefício em relação ao peso, hipoglicemia e saúde cardiovascular (Pham et al., 2025).

2.4.2 EFEITOS ADVERSOS E PRECAUÇÕES

1. Hipoglicemia

A hipoglicemia é o efeito adverso mais comum associado à terapia com insulina. Embora a insulina icodeca apresente um perfil farmacodinâmico mais estável e preditivo ao longo da semana, os pacientes ainda podem apresentar episódios de hipoglicemia, especialmente se houver alterações abruptas na dieta ou nível de atividade física (Schaffner et al., 2023).

Incidência e Gravidade: Estudos como os ensaios clínicos ONWARDS indicam que a hipoglicemia severa é menos frequente em pacientes tratados com insulina icodeca em comparação com insulinas basais diárias, como a glargina (Lisco et al., 2024). No entanto, o risco de hipoglicemia noturna continua presente (Schaffner et al., 2023).

2. Reações no Local da Injeção

Irritação e sensibilidade no local da injeção podem ocorrer, como em qualquer terapia com insulina. Esses eventos são normalmente leves e transitórios, mas podem incluir (ANVISA, 2025): Vermelhidão, inchaço, dor e prurido.

Casos raros de formação de nódulos lipodistróficos (alteração na distribuição de gordura) devido ao uso repetido na mesma área (Pham et al., 2025).

3. Hipersensibilidade e Reações Alérgicas

Embora incomuns, reações alérgicas à insulina icodeca podem ocorrer. Essas reações incluem urticária, angioedema e erupções cutâneas. Em casos raros, reações anafiláticas podem ser observadas (ANVISA, 2025). A estrutura modificada da insulina icodeca, incluindo sua lipidização com ácido icosanodiólico, pode desencadear hipersensibilidade em indivíduos suscetíveis (Pham et al., 2025).

4. Alterações Renais e Hepáticas

Pacientes com insuficiência renal ou hepática podem apresentar desafios específicos no uso da insulina icodeca (ANVISA, 2025). A insuficiência hepática ou renal pode impactar a depuração da insulina basal, aumentando o risco de hipoglicemia prolongada (Pham et al., 2025).

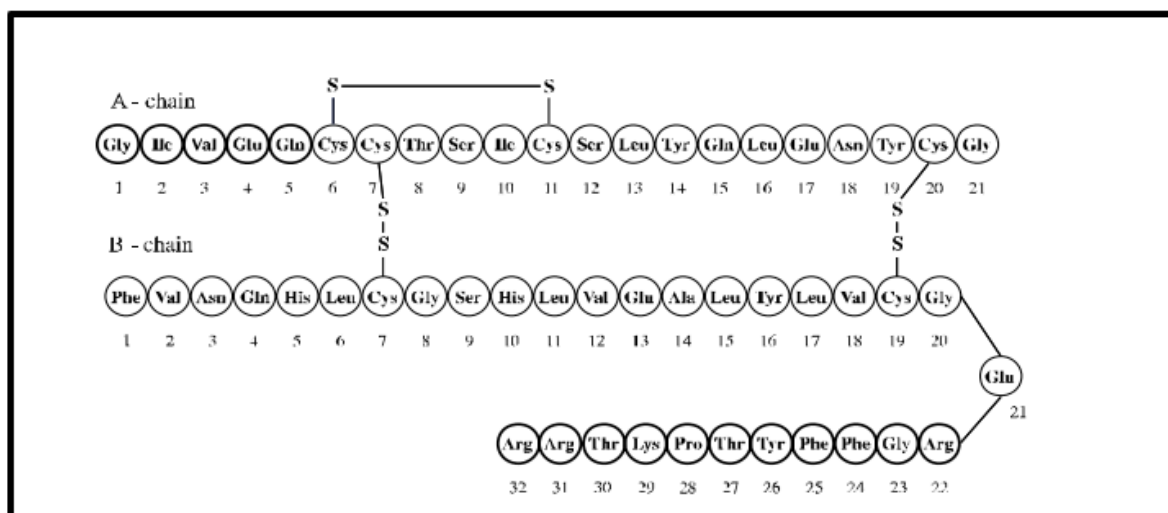
5. Outras Considerações de Segurança

Interações Medicamentosas: A combinação da insulina icodeca com outros medicamentos antidiabéticos, como agonistas do receptor GLP-1 (GLP-1RAs), pode amplificar seu efeito glicêmico, aumentando o risco de hipoglicemia (Pham et al., 2025)

2.5 GLARGINA

A insulina glargina é um análogo recombinante da insulina humana, produzido em *Escherichia coli* K12, com modificações estruturais específicas que conferem seu perfil de ação prolongada (DrugBank, 2024). Sua formulação apresenta modificações estruturais — substituição do aminoácido asparagina por glicina na posição A21 e adição de dois resíduos de arginina nas posições B31 e B32 — que conferem solubilidade em meio ácido (pH 4) e precipitação em pH fisiológico após a administração subcutânea, permitindo liberação lenta e contínua da insulina ativa (NCBI Bookshelf, 2023; DrugBank, 2024; FDA, 2007).

Figura 2: Estrutura Molecular da Glargina



Fonte: FDA, 2007

Do ponto de vista farmacodinâmico, a glargina mantém efeito prolongado de até 24 horas, proporcionando níveis basais estáveis de insulina sem picos pronunciados. Essa característica reduz significativamente a ocorrência de hipoglicemia noturna quando comparada à insulina NPH (Springer, 2000; FDA, 2007).

As principais indicações terapêuticas incluem o tratamento do diabetes tipo 1 em adultos e crianças e do diabetes tipo 2 em adultos, sendo administrada geralmente uma vez ao dia como insulina basal (NCBI Bookshelf, 2023; DrugBank, 2024) Em alguns casos, pode ser associada a insulinas de ação rápida para controle pós-prandial (NCBI Bookshelf, 2023).

Entre os efeitos adversos mais comuns, destaca-se a hipoglicemia, além de reações locais no sítio de aplicação, lipodistrofia e dor no local da injeção em razão da acidez da solução (NCBI Bookshelf, 2023).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

Analisar, por meio de uma revisão narrativa da literatura, as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e o perfil de segurança da insulina icodeca em comparação com a insulina glargina para o tratamento do Diabetes Mellitus.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar comparativamente os principais desfechos de eficácia clínica da icodeca e glargina, com ênfase na redução da hemoglobina glicada (HbA1c), no controle da glicemia em jejum e no tempo na faixa-alvo (TIR).
- Avaliar o perfil de segurança de ambas as insulinas, focando na incidência e na severidade dos eventos de hipoglicemia (cl clinicamente significativa e grave).
- Avaliar desfechos secundários, direcionando para o impacto do uso das insulinas basais no peso corporal dos pacientes.

4 METODOLOGIA

O presente Trabalho de Conclusão de Curso consiste em uma revisão da literatura com ênfase na eficácia e segurança da insulina icodeca. A escolha pela revisão narrativa se justifica por permitir uma análise ampla e contextualizada do tema, integrando informações históricas, científicas e clínicas de diferentes períodos e origens.

A busca bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed, contemplando publicações até 20 de agosto de 2025. Não foi definido critério quando a linguagem dos artigos no momento da busca, sendo encontrados apenas artigos em inglês. Os filtros aplicados para refinar a pesquisa foram: clinical study, clinical trial, clinical trial protocol, randomized controlled trial e estudos publicados nos últimos 5 anos.

Quadro 1 - Estratégia de busca estabelecida para o PubMed

Filtros: Randomized controlled trial

((("insulin icodec"[Supplementary Concept] OR "insulin icodec"[All Fields]) AND ("versu"[All Fields] OR "versus"[All Fields]) AND ("glargin"[All Fields] OR "insulin glargine"[Supplementary Concept] OR "insulin glargine"[All Fields] OR "glargine"[All Fields] OR "insulin glargine"[MeSH Terms] OR ("insulin"[All Fields] AND "glargine"[All Fields]))) AND ((y_5[Filter]) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter]))

Fonte: Autoria Própria

4.1 ELEGIBILIDADE

- artigos publicados até 20 de agosto de 2025
- artigos disponíveis em texto completo
- artigos relacionados à comparação entre icodeca e a glargina
- artigos classificados quanto ao filtro: randomized controlled trial e 5 anos

4.2 SELEÇÃO

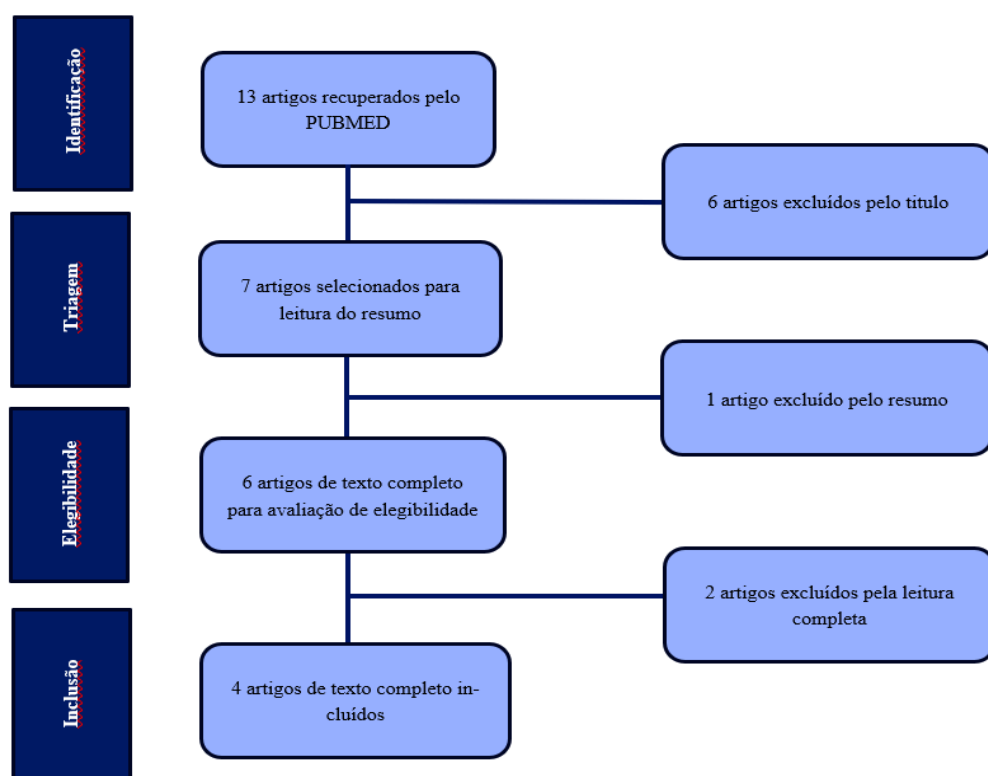
Todos os artigos recuperados pela estratégia de busca e que atenderam aos critérios de elegibilidade foram incluídos na revisão, sem exclusões. Após a seleção, os artigos foram incluídos foram analisados retirando-se as informações mais relevantes sobre o tema, além de resultados de ensaios sobre a insulina icodeca e a glargina.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 SELEÇÃO DE ARTIGOS

Para a realização desta revisão da literatura foi realizada uma busca inicial de artigos na base de dados PUBMED, resultando em 13 artigos potenciais. Em uma primeira etapa de triagem, foram excluídos seis artigos com base nos títulos, por não atenderem ao escopo da pesquisa. Dos 7 artigos restantes, procedeu-se à leitura dos resumos, levando à exclusão de mais um artigo que não apresentava informações relevantes ou pertinentes ao tema. Na fase de elegibilidade, seis artigos foram avaliados em texto completo para determinar sua adequação à análise aprofundada. Após essa etapa, um artigo foi excluído devido à falta de critérios de inclusão necessários ou à inadequação metodológica. Ao final do processo (demonstrado na Figura 3), foram incluídos cinco artigos completos, que constituem a base de dados para a presente revisão.

Figura 3 – Fluxograma PRISMA dos estudos incluídos na revisão



Fonte: autoria própria

Os artigos selecionados foram publicados em periódicos de alto impacto, como *The New England Journal of Medicine* e *The Lancet*, além de revistas de relevância específica para endocrinologia e metabolismo, como *Diabetes*, *Obesity and Metabolism* e *Diabetes Care*. A diversidade dos periódicos indica não apenas a atualidade do tema, mas também a amplitude de interesse científico e clínico sobre a insulina icodeca.

Além disso, os artigos contemplam tanto análises iniciais (como o estudo de fase 2 publicado em 2021 por Bajaj et al.) quanto ensaios clínicos de maior escala, publicados em 2023 e 2024. Essa evolução temporal mostra a consolidação das evidências: dos estudos preliminares até as análises de fase 3, reforçando a confiabilidade dos achados.

Dessa forma, a tabela demonstra que a discussão sobre a insulina semanal encontra respaldo em estudos científicos consistentes, realizados em diferentes contextos populacionais e publicados em veículos de ampla aceitação internacional, o que confere credibilidade às conclusões desta revisão.

Quadro 2 – Artigos selecionados para avaliação

Artigos selecionados				
Artigos	Título do Artigo	Autores	Ano de Publicação	Revista (fator de impacto)
A1	<i>Weekly Icodec versus Daily Glargine U100 in Type 2 Diabetes without Previous Insulin</i>	Rosentock <i>et al.</i>	2023	<i>The New England Journal of Medicine (78.5)</i>
A2	<i>Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin glargine U100 in individuals with basal-bolus insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 4): a phase 3a, randomised, open-label, multicentre, treat-to-target, non-inferiority trial</i>	Mathieu <i>et al.</i>	2023	<i>The Lancet (88.5)</i>
A3	<i>Efficacy and safety of once-weekly insulin icodec versus once-daily basal insulin in Japanese individuals with type 2</i>	Watada <i>et al.</i>	2024	<i>Diabetes, obesity e metabolism (5.1)</i>

Artigos selecionados				
	<i>diabetes: A subgroup analysis of the ONWARDS 1, 2 and 4 trials</i>			
A4	<i>Switching to Once-Weekly Insulin Icodec Versus Once-Daily Insulin Glargine U100 in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Daily Basal Insulin: A Phase 2 Randomized Controlled Trial</i>	Bajaj <i>et al.</i>	2021	<i>Diabetes Care (16.6)</i>

Fonte: autoria própria

Ao analisar os dados, verifica-se que os ensaios clínicos contaram com amostras significativas, variando de 104 a 984 participantes, o que confere poder estatístico para as conclusões. A distribuição por sexo foi relativamente equilibrada na maioria dos estudos, embora no artigo A4 tenha havido maior proporção de homens (69,2%), fato que pode influenciar a interpretação dos resultados em termos de generalização para a população feminina.

A idade média dos pacientes ficou em torno de 59 a 61 anos, perfil condizente com a população mais afetada pelo diabetes tipo 2, caracterizada pelo envelhecimento e presença de comorbidades associadas. A duração dos estudos variou de 16 a 78 semanas, o que garante tempo suficiente para avaliar eficácia glicêmica (redução de HbA1c e glicemia em jejum) e segurança (hipoglicemia).

Outro ponto relevante é que as doses médias utilizadas de icodeca e glargina foram semelhantes (variando entre 1,84 – 3,1 U/kg ou equivalentes em unidades semanais), o que assegura a comparação entre os fármacos. Em alguns estudos, observou-se que a dose de glargina foi discretamente maior, o que pode indicar maior necessidade de titulação diária em relação à insulina semanal.

Assim, a tabela evidencia que os ensaios incluídos apresentam consistência metodológica, abrangendo diferentes contextos clínicos, amostras expressivas e comparações equilibradas entre as terapias. Esses aspectos sustentam a validade das conclusões de que a insulina icodeca é não inferior à glargina, com benefícios adicionais em adesão, comodidade e redução da carga terapêutica.

Tabela 1 – Principais informações dos artigos selecionados

Artigos	Nº de Pacientes	Proporção entre sexo	Média de idade	Duração do estudo	Tipo de DM	Dose de Icodec a	Dose de Glargina
A1	984	M 558 (56,70%) F 426 (43,30%)	59 anos	78 semanas	DM2	2,5U/Kg	2,6U/kg
A2	582	M 304 (52,2%) F 278 (47,8%)	59,8 anos	26 semanas	DM2	2,3U/Kg	3,1U/Kg
A3	164	Não informado	58,86 anos	78 semanas	DM2	1,84U/Kg	1,96U/Kg
A4	104	M 72 (69,2%) F 32 (30,8%)	61,49 anos	16 semanas	DM2	2,18U/Kg	2,27U/Kg

Fonte: autoria própria

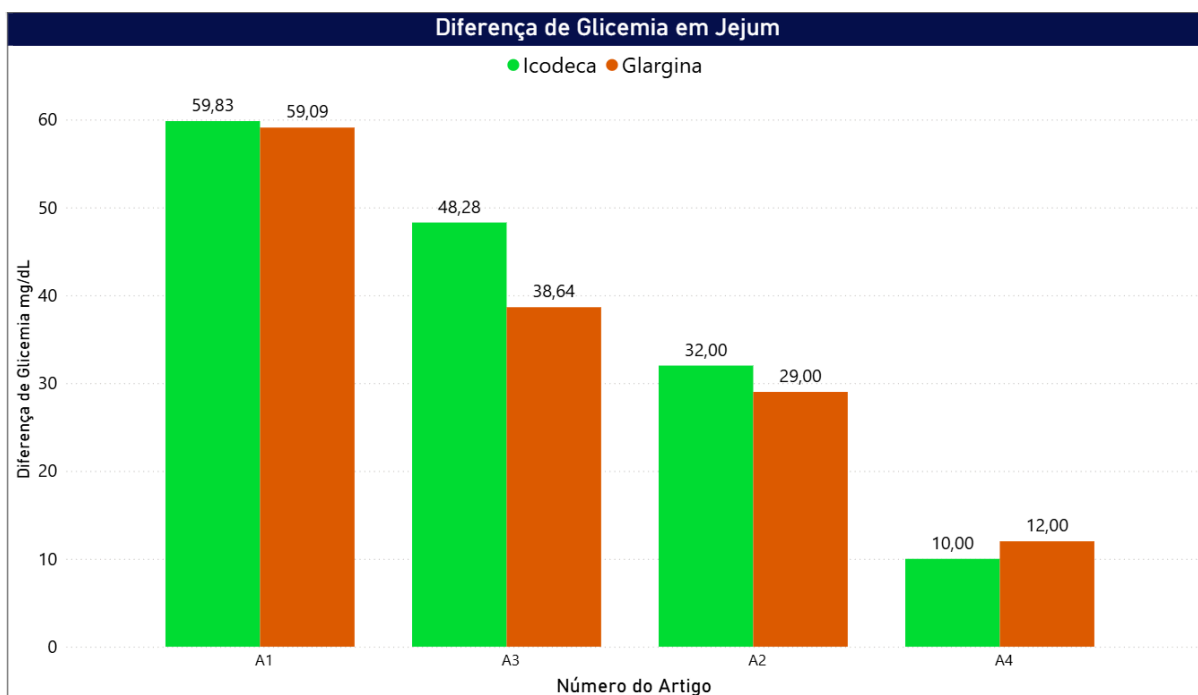
A análise da glicemia em jejum constitui um dos parâmetros fundamentais para avaliar o controle metabólico em pacientes com diabetes mellitus. A redução

dessa medida indica melhora no equilíbrio glicêmico basal e na ação sustentada da insulina utilizada (ADA, 2024; SBD,2023). Nos estudos comparativos entre a insulina icodeca e a insulina glargina, observou-se que ambas as terapias foram eficazes em promover queda nos níveis de glicemia em jejum, ainda que com magnitudes diferentes entre os artigos analisados.

O gráfico a seguir ilustra a diferença média de glicemia em jejum obtida nos ensaios clínicos (A1, A2, A3 e A4). Nota-se que, em linhas gerais, a insulina icodeca apresentou desempenho semelhante ou discretamente superior à glargina na redução dos valores basais de glicose, reforçando sua não inferioridade. Além disso, variações entre os estudos refletem particularidades metodológicas, como o tempo de acompanhamento, o perfil dos participantes e as doses médias tituladas ao longo do seguimento .

Dessa forma, o gráfico sintetiza de maneira clara o impacto das duas terapias sobre a glicemia em jejum, permitindo observar como a insulina de aplicação semanal se mantém eficaz no controle metabólico, mesmo com menor frequência de administração.

Gráfico 1 – Diferença de glicemia em jejum entre o fim e início do estudo da icodeca e glargina



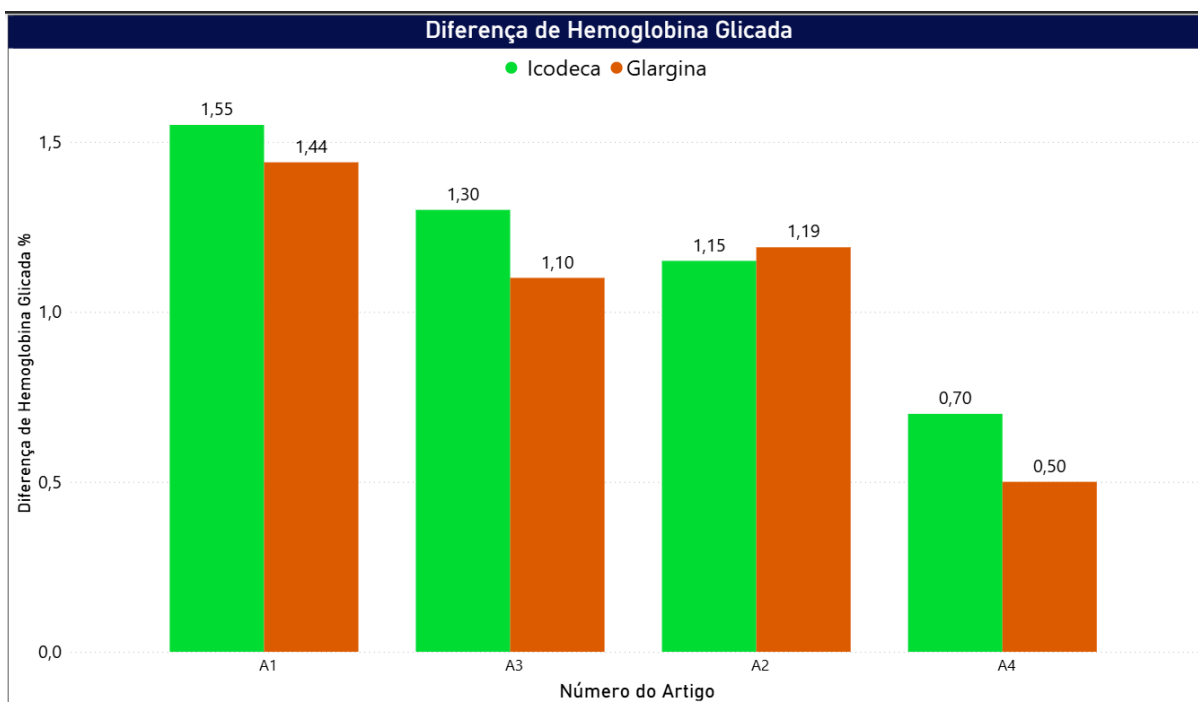
Fonte: autoria própria

A hemoglobina glicada (HbA1c) é considerada o principal marcador para o acompanhamento do controle glicêmico a longo prazo em indivíduos com diabetes mellitus, refletindo a média dos níveis de glicose plasmática nos últimos dois a três meses (Who, 2011). A redução da HbA1c está diretamente associada à diminuição do risco de complicações microvasculares e, em menor grau, macrovasculares, sendo, portanto, um dos desfechos clínicos mais relevantes nos ensaios com novas terapias insulínicas (ADA, 2024).

Nos estudos avaliados, tanto a insulina icodeca quanto a glargina demonstraram eficácia na redução da HbA1c, com resultados que confirmam a não inferioridade da insulina semanal em comparação à insulina diária. O gráfico a seguir apresenta a diferença média obtida entre os grupos, destacando que, em alguns cenários, a icodeca mostrou desempenho equivalente ou ligeiramente superior, a depender da população estudada e da duração do acompanhamento.

Assim, a representação gráfica permite visualizar de forma comparativa como a icodeca se mantém eficaz no controle glicêmico sustentado, reforçando sua viabilidade clínica como alternativa terapêutica, especialmente pela vantagem da aplicação semanal sem comprometer o impacto sobre a hemoglobina glicada.

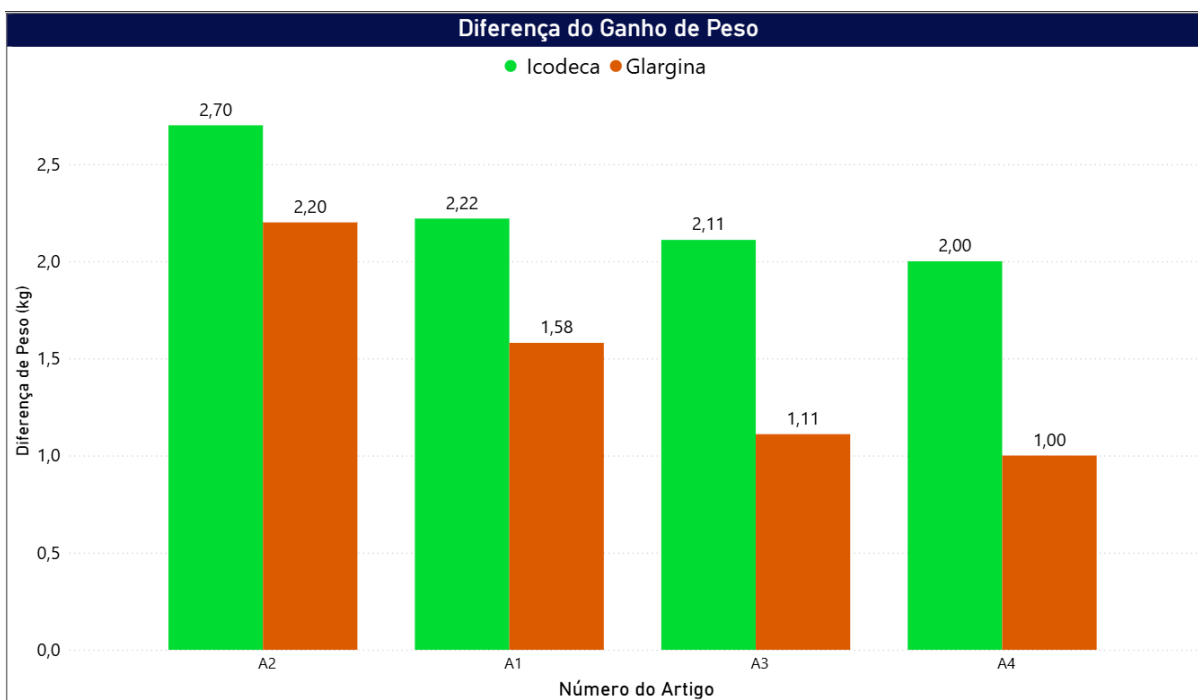
Gráfico 2 – Diferença de hemoglobina glicada entre o fim e início do estudo da icodeca e glargina



Fonte: autoria própria

O ganho de peso é um desfecho importante a ser monitorado em ensaios clínicos que avaliam novas insulinas, uma vez que o aumento ponderal pode comprometer a adesão ao tratamento e impactar negativamente no risco cardiovascular dos pacientes com diabetes tipo 2 (ADA, 2024). Nos quatro estudos analisados (A1, A2, A3 e A4), observou-se que tanto a insulina icodeca, quanto a insulina glargina, estavam associadas a um aumento discreto no peso corporal ao longo do acompanhamento. De modo geral, as diferenças entre os grupos não foram clinicamente significativas, ainda que em alguns cenários tenha sido registrada uma tendência de maior ganho de peso no grupo tratado com icodeca. Essas variações podem estar relacionadas a fatores como o tempo de seguimento, a estratégia de titulação adotada e o perfil clínico dos participantes incluídos em cada ensaio. O gráfico a seguir sintetiza esses resultados, permitindo visualizar comparativamente o impacto das duas terapias sobre o peso corporal, aspecto que deve ser considerado no contexto da prática clínica.

Gráfico 3 – Diferença do ganho de peso entre o fim e início do estudo da icodeca e glargina



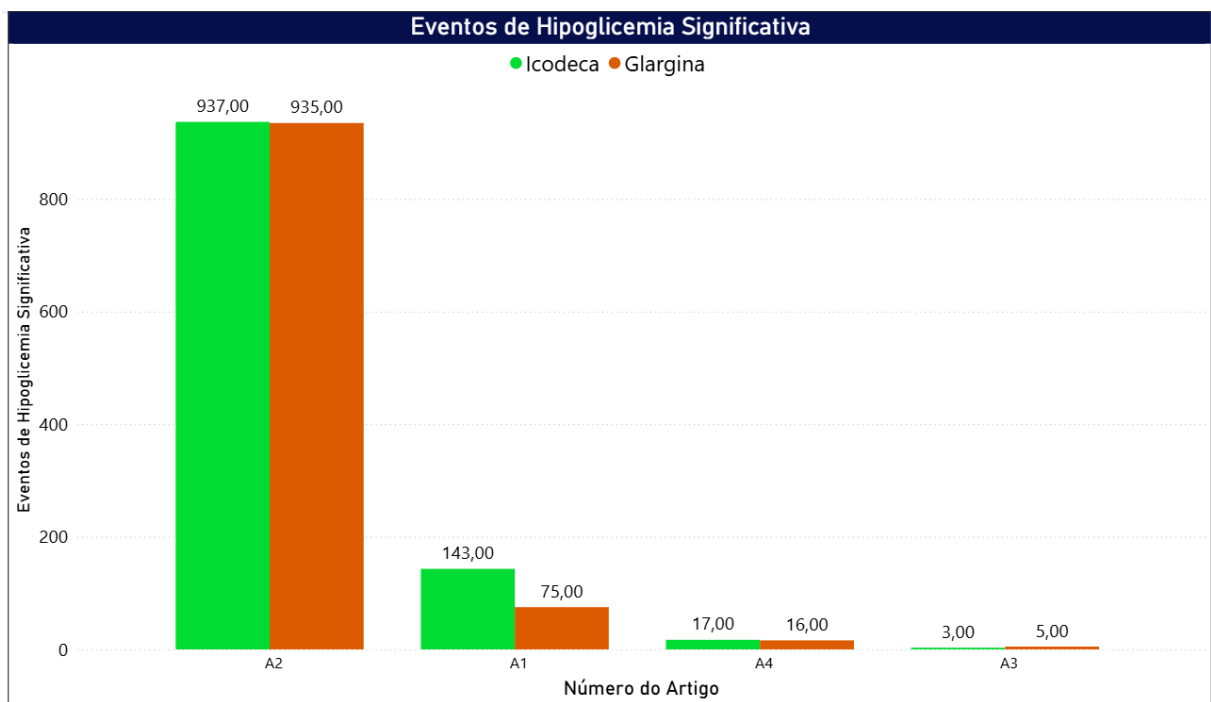
Fonte: autoria própria

A hipoglicemia é o principal efeito adverso associado ao uso de insulina e representa um dos maiores desafios para a adesão e a segurança da terapia insulínica (ADA, 2024). Os episódios de hipoglicemia clinicamente significativa (nível 2) e de hipoglicemia grave (nível 3) têm especial relevância clínica, pois além de impactarem diretamente a qualidade de vida dos pacientes, podem gerar complicações graves, como convulsões, perda de consciência e, em casos extremos, risco de morte (ADA, 2024).

Nos artigos analisados, foi possível observar que a insulina icodeca, em regime semanal, apresentou taxas de hipoglicemia semelhantes às da insulina glargina, utilizada diariamente, sem diferença significativa entre os grupos. Em populações insulino naive ou em uso apenas de insulina basal (A1 e A3), a incidência de hipoglicemias foi baixa, com taxas inferiores a 1 evento por pessoa-ano de exposição e raríssimos casos de episódios graves. Já em pacientes em regime basal-bolus (A2 e A4), as taxas de hipoglicemia foram naturalmente mais altas, reflexo da intensificação do tratamento, mas ainda assim comparáveis entre as duas terapias.

Os gráficos a seguir sintetizam esses achados, permitindo uma visualização clara da diferença na frequência de eventos de hipoglicemia entre os grupos. Observa-se que a icodeca mantém um perfil de segurança semelhante ao da glargina, reforçando sua viabilidade clínica como alternativa terapêutica, inclusive no que diz respeito ao risco de hipoglicemia.

Gráfico 4 – Número de eventos de hipoglicemia significativa durante o estudo



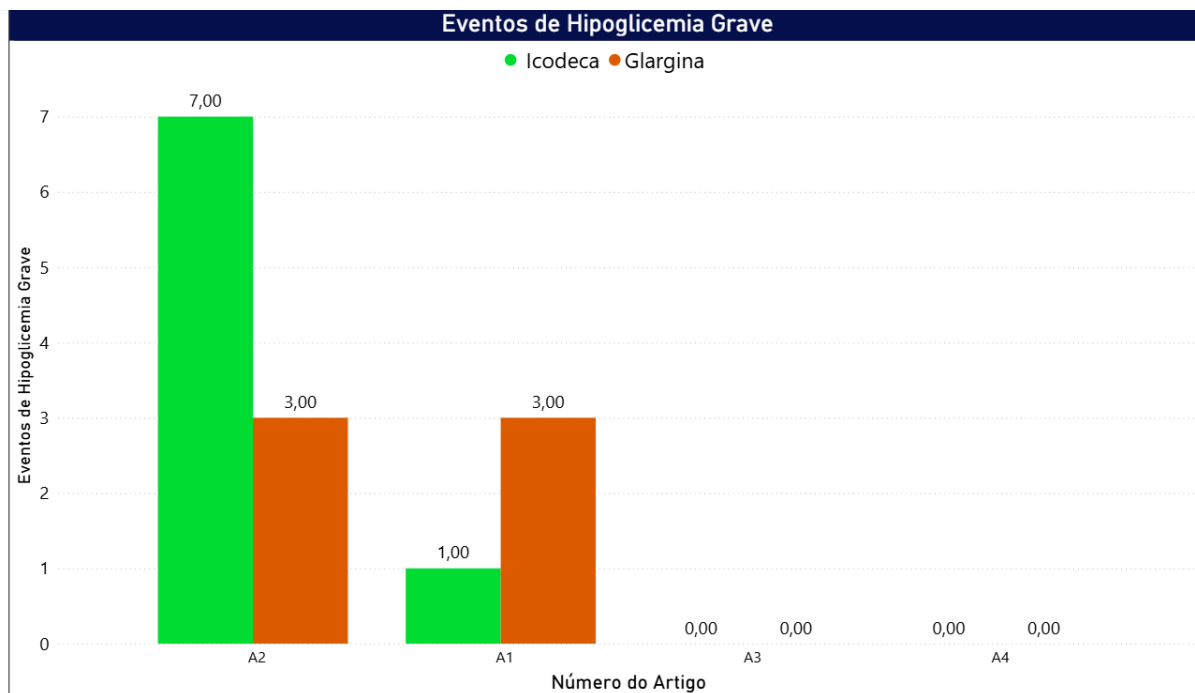
Fonte: autoria própria

A hipoglicemia grave (nível 3) é definida como o episódio em que o paciente necessita de assistência de terceiros para a sua recuperação, podendo levar a consequências graves como convulsões, perda de consciência e, em casos extremos, risco de morte (ADA, 2024).

Nos ensaios clínicos avaliados, a incidência de hipoglicemia grave foi baixa em ambos os grupos, tanto no tratamento com a icodeca quanto com a glargina, sem diferença entre eles. Esse achado reforça o perfil de segurança da insulina semanal demonstrando que a redução da frequência de aplicações não compromete a previsibilidade do efeito glicêmico nem aumenta o risco de eventos adversos graves.

O gráfico a seguir nos mostra os resultados referentes a hipoglicemia grave, permitindo visualizar de forma clara e comparativa o número de episódios registrados nos estudos incluídos nesta revisão.

Gráfico 5 – Número de eventos de hipoglicemia grave durante o estudo



Fonte: autoria própria

Por fim, a análise dos estudos selecionados (A1, A2, A3 e A4) demonstra que a insulina semanal icodeca apresenta eficácia comparável à insulina glargina, confirmando a não inferioridade em relação à redução da hemoglobina glicada (HbA1c) e ao controle da glicemia em jejum. No artigo A1, que avaliou pacientes sem uso prévio de insulina por um período de 78 semanas, observou-se redução significativa e sustentada da HbA1c, com taxas de hipoglicemia clinicamente significativas inferiores a um evento por pessoa e apenas um episódio grave registrado no grupo da icodeca, em contraste com sete no grupo da glargina (Rosenstock et al., 2023). O artigo A3, que analisou o subgrupo japonês, reforçou esses achados: em pacientes em uso apenas de insulina basal, as taxas de hipoglicemia permaneceram baixas, enquanto nos indivíduos em regime basal-bolus

o risco foi maior, mas sem diferença estatística entre as duas insulinas (Watada et al., 2024).

Em contrapartida, o artigo A2 avaliou pacientes em uso de esquemas basal-bolus, condição que naturalmente eleva o risco de hipoglicemia devido ao uso de insulina prandial. Nesse estudo, as taxas de eventos clinicamente significativos foram semelhantes entre icodeca e glargina (937 e 935 eventos, respectivamente), indicando que a maior frequência de episódios se deveu ao regime terapêutico intensivo e não a diferenças farmacológicas entre as insulinas (Mathieu et al., 2023). Já o artigo A4, conduzido em pacientes previamente tratados com insulina basal, mostrou que a estratégia de titulação influencia os resultados: quando a icodeca foi iniciada sem dose de ataque, as taxas de hipoglicemia clinicamente significativa foram de apenas 0,15 eventos por pessoa, contra 0,78 no regime com dose de ataque e 0,79 no grupo da glargina (Bajaj et al., 2021).

Além dos desfechos clássicos apresentados, glicose em jejum e hemoglobina glicada, merece destaque a avaliação do tempo dentro da faixa-alvo glicêmica (TIR, 70–180 mg/dL), uma métrica cada vez mais valorizada para análise da qualidade do controle glicêmico. Nos estudos analisados, observou-se que a icodeca apresentou desempenho consistente em relação à glargina. No artigo A1, realizado com pacientes sem uso prévio de insulina, o TIR foi significativamente maior com a icodeca (71,9%) em comparação à glargina (66,9%), diferença de +4,27 pontos percentuais a favor da insulina semanal. No artigo A2, que incluiu pacientes em regime basal-bolus, o TIR foi semelhante entre os grupos, correspondendo a cerca de 66–67% do tempo em ambos, sem diferenças estatísticas. O artigo A3, referente ao subgrupo japonês, reforçou esse padrão, demonstrando valores equivalentes de TIR entre as duas insulinas, tanto em pacientes em uso apenas de insulina basal quanto em regime basal-bolus, mantendo o tempo abaixo da faixa (<70 mg/dL) em níveis mínimos. Já no artigo A4, observou-se melhora em todos os grupos: aumento de +15,4 pontos percentuais com icodeca com dose de ataque, +8,6 p.p. com icodeca sem dose de ataque e +7,6 p.p. com glargina. Esses resultados foram complementados por estudos adicionais com monitorização contínua da glicose, que evidenciaram valores médios de TIR em torno de 72% a 74% com a icodeca, semelhantes aos da glargina, sem aumento significativo do tempo abaixo da faixa

(TBR, <70 mg/dL), que se manteve em aproximadamente 1,5% do tempo total (Bergenstal et al., 2025; Danne et al., 2024). Em conjunto, esses achados reforçam que a administração semanal não compromete a estabilidade glicêmica.

Além dos desfechos clássicos, merece destaque a avaliação do tempo dentro da faixa-alvo glicêmica (TIR, 70–180 mg/dL), uma métrica cada vez mais valorizada para análise da qualidade do controle glicêmico. Estudos complementares com monitorização contínua da glicose evidenciaram que pacientes tratados com icodeca alcançaram valores de TIR em torno de 72% a 74%, semelhantes aos da glargina, sem aumento significativo do tempo abaixo da faixa (TBR, <70 mg/dL), que se manteve em aproximadamente 1,5% do tempo total (Bergenstal et al., 2025; Danne et al., 2024). Esses dados reforçam que a administração semanal não compromete a estabilidade glicêmica nem aumenta a variabilidade intradiária.

Em síntese, os resultados indicam que a insulina icodeca é tão eficaz quanto a glargina no controle do diabetes tipo 2, tanto em pacientes que nunca haviam usado insulina quanto naqueles em uso prévio de insulina basal ou em regimes basal-bolus. As diferenças observadas entre os estudos refletem mais as características da população e do regime terapêutico do que a farmacodinâmica das insulinas. Assim, a icodeca surge como uma alternativa promissora, especialmente pelo potencial de melhorar a adesão terapêutica sem comprometer a eficácia ou a segurança.

Entretanto, é importante reconhecer limitações. Até o presente momento, a maioria dos estudos foi realizada em pacientes com diabetes tipo 2, havendo pouca evidência sobre seu uso em diabetes tipo 1 (OnWards 6). Além disso, o tempo máximo de acompanhamento ainda é relativamente curto (até 78 semanas), não permitindo conclusões definitivas sobre efeitos de longo prazo, como impacto cardiovascular, na morbidade ou na mortalidade. Estudos em vida real e em populações mais heterogêneas ainda são necessários para confirmar e expandir os achados disponíveis.

6 CONCLUSÃO

A presente revisão permitiu analisar de forma crítica e comparativa os principais ensaios clínicos que avaliaram a eficácia e a segurança da insulina

icodeca em relação à insulina glargina. Os achados demonstram que a insulina semanal icodeca é não inferior à glargina em parâmetros fundamentais como a redução da hemoglobina glicada (HbA1c) e o controle da glicemia em jejum, além de manter um perfil de segurança semelhante, especialmente no que se refere à ocorrência de eventos de hipoglicemia clinicamente significativa e grave.

Nos estudos que incluíram pacientes sem uso prévio de insulina ou em tratamento exclusivo com insulina basal, as taxas de hipoglicemia foram baixas e comparáveis entre os dois grupos, reforçando a previsibilidade do efeito da icodeca em contextos de menor complexidade terapêutica. Já em cenários com pacientes em regime basal-bolus, em que o risco de hipoglicemia é intrinsecamente maior, a icodeca também apresentou resultados equivalentes à glargina, sem aumento no risco de eventos adversos. Além disso, tanto a icodeca quanto a glargina estiveram associadas a ganho ponderal discreto, sem impacto clínico relevante, e estudos adicionais mostraram que a insulina semanal mantém estabilidade glicêmica ao longo da semana, com tempo dentro da faixa-alvo (TIR) semelhante ao observado com a glargina.

Os resultados analisados, aliados ao avanço tecnológico que possibilitou a formulação semanal da insulina icodeca, indicam que essa inovação tem potencial para transformar a prática clínica, principalmente ao reduzir a carga terapêutica e favorecer a adesão ao tratamento. A possibilidade de administrar insulina apenas uma vez por semana, sem prejuízo da eficácia ou da segurança em comparação à insulina glargina, representa um ganho significativo na perspectiva do paciente e do sistema de saúde.

Em síntese, a insulina icodeca pode ser considerada como uma alternativa promissora à glargina no manejo do diabetes mellitus tipo 2, oferecendo conveniência, eficácia e segurança, contribuindo de forma decisiva para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes e para o enfrentamento dos desafios relacionados à adesão à insulinoterapia.

7 REFERÊNCIAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2024. *Diabetes Care*, v. 47, suppl. 1, p. S20-S42, 2024. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc24-S002>.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 6. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes—2024. *Diabetes Care*, v. 47, suppl. 1, p. S113-S124, 2024.

ANVISA. Awiqli (insulina icodeca): novo registro. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/>. Acesso em: 14 set. 2025.

ANVISA. Anvisa aprova Awiqli® (insulina basal icodeca) no Brasil, a primeira insulina semanal do mundo para o tratamento de pacientes com diabetes tipo 1 e 2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/>. Acesso em: 14 set. 2025.

BAJAJ, H. S. et al. Once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin glargine U100 in type 2 diabetes inadequately controlled with basal insulin: a phase 2 randomised trial. *Diabetes Care*, v. 44, p. 1586–1594, 2021.

BERGENSTAL, R. M. et al. Continuous glucose monitoring-based titration of once-weekly insulin icodec achieves international CGM targets in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, v. 48, p. 233–242, 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2023: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.

COMISSÃO EUROPEIA. Community register of medicinal products. 2024. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240517162426/annex_162426_pt.pdf. Acesso em: 14 set. 2025.

DANNE, T. et al. CGM-based metrics and hypoglycemia profile with once-weekly insulin icodec versus insulin glargine: post-hoc analysis of phase 3 trials. *Diabetes Care*, v. 47, p. 567–575, 2024.

DRUGBANK. Insulin glargine. 2024. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00047>. Acesso em: 14 set. 2025.

FDA. Insulin glargine injection. 2007. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/021081s024lbl.pdf. Acesso em: 14 set. 2025.

HOME, P. D.; MEHTA, R. Insulin therapy development beyond 100 years. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 9, p. 723–732, 2021.

IDF – INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. *IDF diabetes atlas*. 10. ed. Brussels: IDF, 2021.

KJELDSEN, T. et al. Insulin icodec: a novel once-weekly treatment for diabetes. *Diabetic Medicine*, v. 41, e15550, 2024.

LEE, J. H.; YOON, K. H. A century of progress in diabetes care with insulin: a history of innovations and foundation for the future. *Diabetes & Metabolism Journal*, v. 45, n. 6, p. 777–789, 2021.

LEWIS, G. F.; BRUBAKER, P. L. 100 years of insulin: celebrating the past, present and future of diabetes therapy. *Nature Medicine*, v. 27, p. 1154–1164, 2021.

LI, Y. et al. Pharmacokinetic properties of once-weekly insulin icodec in Chinese individuals with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Investigation*, v. 16, p. 639–645, 2025.

LINGVAY, I. et al. Efficacy and hypoglycemia profile of once-weekly insulin icodec: post hoc analysis of the ONWARDS clinical program. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 110, p. 1024–1035, 2025.

LISCO, G. et al. Clinical efficacy of once-weekly insulin icodec versus glargine in randomized trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 26, p. 876–884, 2024.

MATHIEU, C. et al. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin glargine U100 in individuals with basal-bolus insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 4): a phase 3a, randomised, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet*, v. 402, p. 1832–1844, 2023.

MORALES, J. et al. Advances in insulin: a review of icodec as a novel once-weekly basal insulin. *Postgraduate Medicine*, v. 136, p. 456–465, 2024.

NCBI BOOKSHELF. Insulin glargine. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557756/>. Acesso em: 14 set. 2025.

PHAM, D. Q. et al. Insulin icodec: a novel once-weekly formulation for the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, v. 26, p. 112–121, 2025.

ROSENSTOCK, J. et al. Once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin glargine U100 in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 389, p. 1234–1245, 2023.

SALEEM, S. Z. et al. Once-weekly insulin icodec in diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Biomedicines*, v. 12, n. 8, p. 1852, 2024.

SCHAFFNER, H. et al. Insulin icodec: a novel once-weekly treatment for diabetes. *Diabetic Medicine*, v. 41, n. 2, e15414, 2024.

SCHULTZ, B. N. et al. Clinical use of once-weekly insulin icodec in patients with type 2 diabetes: a review. *Annals of Pharmacotherapy*, v. 58, p. 876–885, 2024.

SIMS, E. K. et al. The discovery of insulin revisited: lessons for the modern era. *Journal of Clinical Investigation*, v. 131, n. 1, 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2023–2024. São Paulo: Clannad, 2024. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/>. Acesso em: 14 set. 2025.

SPRINGER, C. Insulin glargine: clinical pharmacology and therapeutic use. *Clinical Pharmacology*, v. 59, p. 105–112, 2000.

WATADA, H. et al. Efficacy and safety of once-weekly insulin icodec versus once-daily basal insulin in Japanese individuals with type 2 diabetes: subgroup analysis of ONWARDS 1, 2 and 4. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 26, p. 1123–1133, 2024.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization, 2011.

YU, M. et al. Design of a novel long-acting insulin analog by acetylation modification and comparison with insulin icodec. *Scientific Reports*, v. 15, 2025.