ISSN 1517-6428

Diabetes Clínica

REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO DIABETES E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

1
2020

DESTAQUES:

- Afrezza (Insulina Humana) Pó Inalável - Recomendações do NCBI..... 07
- O FDA Adverte Contra o Uso de Hidroxicloroquina ou Cloroquina para COVID-19 Fora de um Ambiente Hospitalar.....;..... 49
- O Diabetes é um Fator de Risco para a Progressão e Prognóstico de COVID-19..... 51
- Revisão: COVID-19 e Diabetes: Progressos em Conhecimento..... 52
- Pesquisador Acha que Inibidores de DDP4 Podem Ajudar a Combater o COVID-19..... 53
- Avaliação de Medicamentos Durante a Pandemia de COVID-19..... 54
- Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19..... 57
- Pneumonia: Inflamação Não Controlada Mais Comum em COVID-19 com Diabetes..... 57
- COVID-19: Não Há Evidências de Que Medicamentos para Coração e Rins Aumentem o Risco..... 59

NESTA EDIÇÃO INFORMES E RESUMOS DOS EVENTOS E ENTIDADES:

Apoios:

SUA SAÚDE É A NOSSA META

IDF Centre of Education
2009-2016

UNIDOS SEREMOS FORTES
Federação das Associações e Entidades de Diabetes

Conselho de Secretários Municipais de Saúde do Estado de São Paulo "Dr. Sabastião de Moraes"
Fundado em março de 1988

25º CONGRESSO MULTIDI... EM DI...

23, 24, 25

Organização:

ANAD Associação Nacional de Atenção ao Diabetes

SUA SAÚDE É A NOSSA META

International Diabetes Foundation

Apoio Científico:

FM ABC Faculdade de Medicina do...

O MAIS COM... ...BETES

"Traduzindo... ...prática"

P... ...S

- Políticas de Saúde em ...
- Nutrição em D.M (SB...
- Doenças Renal Crô...
- Atualizações em ...
- Simpósio Satél...
- Neuropatia e...
- Programa ...
- Remoto...
- DM e ...
- Tec...
- At...

...TTO LaBiMPH)

...A)

... Pé Diabético

...pia e Demonstração na Prática

...s do Pé Diabético (SBD)

...a Cardíaca

...specificos: Jornada de Atualização em Podologia; ...a Molecular Aplicada à Prática Endocrinológica; Curso de ...ação em Diabetes; Curso Básico em D.M; Curso de ...pacitação para Prescrição e Acompanhamento do Exercício ...m D.M; Curso de Diabetes em Odontologia; Curso Avançado para Campanha Nacional de Diabetes; Curso de Contagem de Carboidratos e Monitorização da Glicose;

- **Temas Livres:** Pôster e Oral

OBS.: Congresso Pontuado pela Comissão Nacional de Acreditação. Associação Medica Brasileira - Conselho Federal de Medicina. Processo nº. **130.736/2020**.

Inscrições para TEMAS LIVRES Prêmio R$2.000,00

...o ao Diabetes

...08-6777

...congresso2020@anad.org.br

...-Atenção-ao-Diabetes-217214664977957

Local:

UNIP UNIVERSIDADE PAULISTA

Rua Vergueiro, nº 1.211

Paraíso - São Paulo - SP

CONGRESSO TRANSFERIDO PARA JULHO DE 2021

Diabetes Clínica

REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO DIABETES, OBESIDADE E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

ISSN 1517-6428

Diabetes Clínica é uma revista multidisciplinar sobre os aspectos médicos e multiprofissionais do Diabetes, bem como da obesidade e dos distúrbios associados. Para os especialistas, Diabetes Clínica é um veículo de informação e formação continuada sobre o conhecimento científico da doença e a atualidade da prática clínica no seu tratamento. Diabetes Clínica edita artigos selecionados por seu editor científico, por seu conselho consultivo e profissionais de reconhecidos saber na área. O objetivo da revista é favorecer a discussão interdisciplinar em todas as questões relativas à diabetologia, bem como, através de suas diferentes sessões idealizadas por seu editor científico, informar de maneira rápida, atual e sintética, os múltiplos aspectos dos estudos em Diabetes.

Editor Científico:
Professor Doutor Fadlo Fraige Filho, presidente da FENAD e ANAD, Professor Titular de Endocrinologia da Faculdade de Medicina do ABC

Diretora Comercial e Revisora:
Prof.ª Educ. em D.M.
Lilian Fanny de Castilho

Conselho Consultivo:
Prof. Dr. Adolpho Milech
Prof. Dr. Airton Golbert
Drª. Alcina Vinhais Bittencourt
Prof. Dr. Amélio F. G. Matos
Prof. Dr. Antônio Carlos Lerário
Prof. Dr. Balduíno Tschiedel
Prof. Dr. Celso Amodeo
Profª. Drª. Geisa Macedo
Prof. Dr. Gustavo Caldas
Profª. Drª. Hermelinda Pedrosa
Prof. Dr. João Roberto de Sá
Prof. Dr. José Egídio Paulo de Oliveira
Prof. Dr. Juan José Gagliardino
Prof. Dr. Laércio Joel Franco
Prof. Dr. Laerte Damasceno
Prof. Dr. Leão Zagury
Prof. Dr. Levimar Rocha Araújo
Prof. Dr. Marcos Antônio G. de S. Pinto
Prof. Dr. Marcos Tambascia
Profª. Drª. Maria Tereza Zanella
Prof. Dr. Mário José Saad
Profª. Drª. Mauren G. Papadopol
Prof. Dr. Mauro Sancovski
Dr. Miguel Issa
Prof. Dr. Nairo Sumita
Prof. Dr. Nelson Rassi
Prof. Dr. Orsine Valente
Prof. Dr. Paulo Henrique Morales
Dr. Raimundo Sotero de Menezes Filho
Profª. Drª. Reine Marie Chaves
Prof. Dr. Roberto Tadeu Barcellos Betti
Prof. Dr. Saulo Cavalcanti da Silva
Prof. Dr. Sérgio Atala Dib
Prof. Dr. Simão Augusto Lottemberg
Prof. Dr. Walmir Ferreira Coutinho

Multiprofissionais
Dr. Alexandre Fraige
Prof. Ed. Física Cláudio Canceliéri
Cir. Dent. Drª. Elaine C. Escobar
Enfª. Márcia de Oliveira
Nutr. Profª. Drª. Márica Terra
Profª. Drª. Enfermeira Odete Oliveira
Enfª. Paula Pascali
Profª. Drª. Nut. Sônia Tucunduva Philippii
Nut. Profª. Drª. Viviane Chaer Borges

Apoios:
IDF – International Diabetes Federation
SACA - South And Central America
FMABC – Faculdade de Medicina do ABC
FENAD – Federação Nacional das Associações de Diabéticos
ANAD – Associação Nacional de Atenção ao Diabetes
COSEMS-SP – Conselho das Secretarias Municipais de Saúde – São Paulo
ANBED - Associação Nacional Brasileira de Educadores em Diabetes

FENAD e ANAD
Rua Eça de Queiroz, 198 – Vila Mariana
Cep: 04011-031 - São Paulo – SP
Tel.: (11) 5908-6777/Fax: (11) 5549-6704
Site: www.anad.org.br
E-mail: anad@anad.org.br

Revista Diabetes Clínica
Publicação Semestral da ANAD
ISSN 1517-6428
Edição Eletrônica

Atendimento ao Assinante e Endereço para Correspondência:
Rua Eça de Queiroz, 198 – Vila Mariana
Cep: 04.011-031 - São Paulo – SP
Tel.: (11) 5908-6777
E-mail: mkt@anad.org.br
Segunda a Sexta das 9 às 17 hrs

Coordenadora Técnico Científica:
Dra. Vivian Fanny Delgado de França Arruda

Tradução:
Dra. Vivian Fanny Delgado de França Arruda

Assitente de Marketing:
Heberson da Silva

Editoração:
Heberson da Silva

I.P. (Informação Publicitária) Todas as informações publicitárias são de total responsabilidade dos anunciantes. Copyright © ANAD - Associação Nacional de Atenção ao Diabetes. Nenhuma parte desta publicação pode ser reproduzida, arquivada ou distribuída por qualquer meio eletrônico, mecânico, digital, fotocópia ou outro, sem a permissão por escrito do proprietário do copyright, ANAD. A editora não assume qualquer responsabilidade por eventuais prejuízos a pessoas ou propriedades ligadas à confiabilidade dos produtos, métodos, instruções ou idéias expostas no material publicado. Em razão do rápido avanço das ciências médicas, a editora recomenda que uma verificação independente do diagnóstico e doses dos medicamentos seja realizada. Apesar de todo o material publicitário estar de acordo com os padrões de ética médica, sua inserção na revistas não é uma garantia ou endosso da qualidade ou do valor do produto ou das asserções de seu fabricante. Os textos assinados são de total responsabilidade de seus respectivos autores.

Diabetes Clínica

REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO DIABETES, OBESIDADE E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

Editorial ***05***

Recomendações ***07***
Afrezza (Insulina Humana) Pó Inalável - Recomendações do NCBI *07*

Resumos ***19***
Eficácia do Tratamento de Pacientes DM2 não Controlados com Múltiplos Medicamentos para Diabetes Adicionando Afrezza, Insulina Ultra Rápida Prandial *19*
Insulina Tecnosfera Proporciona Melhor Controle Precoce da Glicose Pós-Prandial do que o Análogo Subcutâneo de Ação Rápida *20*
Hipoglicemia Total e Grave é Reduzida com o Uso de Insulina de Tecnosfera Inalada (IT, Afrezza®) em Relação à Insulina Aspart no Diabetes Tipo 1 ..... *20*
Assinatura Central da Dor para Neuropatia Diabética (ND) Dolorosa Derivada de Ressonância Magnética Imagem *21*
Avaliação Clínica de um Sistema de Administração de Insulina em Circuito Fechado no Controle Glicêmico em Adultos com Diabetes Tipo 1 ..... *22*
Determinantes e Papel Prognóstico da Resistência à Insulina com Base no HOMA-IR na População *23*
Empagliflozina e Desfechos Cardiorrenais em Pacientes com Doença Renal não Proteinúrica no Estudo EMPA-REG OUTCOME *24*
Resultado Cardiovascular a Longo Prazo após Triagem Intensiva versus Padrão de Complicações do Diabetes: Um Estudo Observacional de Mundo Real *24*
Efeitos da Semaglutide uma vez por Semana versus Canagliflozina na Composição Corporal no Diabetes Tipo 2: Um Sub Estudo do Estudo SUSTAIN 8 ..... *25*
Eficácia e Segurança da Insulina Aspart de Ação Rápida em Comparação com a Insulina Aspart, Ambas Associadas à Insulina Degludec com ou sem Metformina, em Adultos com Diabetes Tipo 2 ..... *26*
Eficácia do Semaglutide Oral de Acordo com a Duração do Diabetes: Uma Análise Exploratória de Subgrupos do Programa de Estudos Clínicos PIONEER *27*
Impacto das Diretrizes da ACC/AHA para Doença Arterial Coronariana em Pacientes com Diabetes Tipo 2 Assintomáticos com Baixo Risco de Doença Cardiovascular *28*
Microbiota Jejunal em Pacientes Obesos Mórbidos e sua Associação com Resistência à Insulina e Metformina *29*
Para Diabetes Tipo 1, a CGM em Tempo Real é mais Importante que o Método de Administração de Insulina: 3 Anos de Acompanhamento no Estudo COMISAIR *29*
Oportunidades Perdidas para Diagnóstico Oportuno e Encaminhamento de Pacientes com Diabetes Tipo 2 com Alto Risco de Doença Hepática Gordurosa *30*
Semaglutide Oral Melhora o Metabolismo Lipídico e Glicemia Pós-prandial e Atrasa a Primeira Hora do Esvaziamento Gástrico em Indivíduos com Diabetes Tipo 2 ..... *31*
Sensibilidade à Insulina Durante a Noite e Características de Secreção de Insulina em Indivíduos com Diabetes Tipo 2 ..... *32*
Semaglutide Oral Reduz o Apetite e a Ingestão de Calorias e Melhora o Controle Alimentar em Indivíduos com Diabetes Tipo 2 ..... *33*
Relação entre Controle Glicêmico e Perda de Peso com Efpeglenatide uma vez por Semana em Pacientes com Diabetes Tipo 2 não Controlado: Uma Subanálise do EXCEED 203 ..... *34*
Sotagliflozina, um Inibidor Duplo de SGLT1 e SGLT2, em Pacientes com Sobrepeso / Obesidade com Diabetes Tipo 1: Abordando Necessidades não Atendidas como Terapia Adjuvante à Insulina *35*

Informes ***37***
MADA Recomenda Uso Mais Amplo de Novos Medicamentos para Controle da Glicemia *37*
Hipoglicemia Grave em Idosos com DM1 pode Piorar a Cognição *38*
Novo Nordisk, nos EUA, Oferece Insulina Gratuita a Pacientes com Necessidade Imediata *39*
FDA Expande Uso de Toujeo para Diabetes na infância *43*
FDA Testa Níveis de Carcinógenos em Medicamentos, para Uso no Diabetes, com Metformina *43*
FDA Autoriza a Comercialização do Primeiro Controlador de Dosagem de Insulina Interoperável *44*
Sistema de Pâncreas Biônico Recebe Designação de Dispositivo Inovador da FDA *46*
FDA Analisa Patch de Capsaicina para Neuropatia Periférica Diabética Dolorosa *47*
FDA Aprova Insulina de Ação Rápida para Crianças com Diabetes *48*
O FDA Adverte Contra o Uso de Hidroxicloroquina ou Cloroquina para COVID-19 Fora de um Ambiente Hospitalar *49*
O Diabetes é um Fator de Risco para a Progressão e Prognóstico de COVID-19 ..... *51*
Revisão: COVID-19 e Diabetes: Progressos em Conhecimento *52*
Pesquisador Acha que Inibidores de DDP4 Podem Ajudar a Combater o COVID-19 ..... *53*
Avaliação de Medicamentos Durante a Pandemia de Covid-19 ..... *54*
Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da Covid-19 ..... *57*
Pneumonia: Inflamação Não Controlada Mais Comum em COVID-19 com Diabetes *57*
COVID-19: Não Há Evidências de Que Medicamentos para Coração e Rins Aumentem o Risco *59*

Produtos e Novidades ***61***

Calendário de Eventos 2020/21 ..... ***64***

Editorial

Corona Vírus COVID-19 e Diabetes Mellitus

Em todos os países em que a PANDEMIA se instalou as informações foram de que pessoas com Diabetes, portadoras de doença cardiovascular e idosos, ou que tenham as três comorbidades, (o que é muito comum), são mais suscetíveis em adquirir a infecção a este vírus.

Uma vez instalada a infecção por corona vírus a evolução é ruim com complicações graves que podem levar à morte. Dos primeiros 10 casos de morte no Brasil quatro foram de pessoas com Diabetes. Infelizmente esta proporção se mantém em cerca de 40% para portadores de Diabetes na mortalidade geral.

Sabe-se que a morte é causada por múltiplas lesões tromboembólicas, pneumonia grave com queda importante na oxigenação, com características próprias nas imagens por tomografias, e comprometimento cardio circulatório.

Um novo estudo de pesquisadores do Instituto de Tecnologia de Massachusetts (MIT) e da Universidade de Harvard, ambos em Cambridge USA, ao lado de colegas de outras instituições, identificaram como as células são atacadas pelo SARS-CoV-2. O estudo, cujas descobertas aparecerão em breve na revista Cell – mostra duas proteínas que atuam como receptores para invadir as células hospedeiras e se replicar. Essas proteínas são a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) e a protease transmembranar serina 2 (TMPRSS2).

Observando as células das passagens nasais, pulmões e intestino delgado, os pesquisadores foram capazes de identificar os tipos de células nas quais o SARS-CoV-2 provavelmente "se agarra".

Os pesquisadores descobriram que nas passagens nasais, as "células secretoras de cálice" – que produzem muco – expressam RNA que lhes permite produzir tanto ACE2 quanto TMPRSS2. No tecido pulmonar, eles se estabelecem nos pneumócitos tipo II, que são as células que revestem os alvéolos (sacos de ar) e permitem que eles permaneçam abertos. O resultado clínico e que vai desde leve desconforto respiratório até formas graves da insuficiente oxigenação, necessitando respiradores, que tanto faltam em todo o sistema de saúde.

Concomitante ao quadro pulmonar, ocorre uma tempestade de citoquinas inflamatórias, com aumento expressivo de biomarcadores com a Interleucina 6 IL6, proteína C reativa PCR, ferritina, D-dimero, aumento do fibrinogênio e da coagulação intravascular ocasionando tromboembolismo, resposta diminuída do sistema imunológico já conhecida nos diabéticos e agora agravada pela infecção e lesão direta do pâncreas pelo vírus. Assim dispara a hiperglicemia para complicar mais ainda o estado geral.

Outra discussão importante é que o Covid-

19 tem alta afinidade pela ECA 2, enzima conversora de angiotensina 2 que foi demonstrado ser o receptor de entrada do vírus. Esta enzima esta presente nos rins, coração, pulmões e tecido adiposo, possivelmente uma das causas de maior mortalidade nos obesos?

Aqui fica a grande dúvida, pois a maioria dos pacientes com as três maiores causas de mortalidade, usam os hipotensores iECA inibidores da enzima conversora de angiotensina (Enalapril e similares), bem como os BRA bloqueadores do receptor da angioten-sina (losartana e similares), que aumentam a expressão da ECA2, que poderiam aumentar a suscetibilidade da entrada do Covid-19 e a sua propagação?

Estes achados ainda não comprovados fizeram com que as maiores entidades no assunto se manifestassem contra a parada destes medicamentos ou sua substituição.

Muitas pesquisas estão em andamento para desvendar como o inimigo, que veio da China, se comporta e muitos medicamentos em estudos controlados, randomizados estão em ritmo acelerado, bem como o desenvolvimento de vacinas.

Até que não tenhamos esta proteção, o **melhor remédio é o isolamento para evitar a contaminação individual e a propagação. Daí vem o "FIQUE EM CASA".**

NA ESPERANÇA DE SUPERARMOS ESTA CRISE DA HUMANIDADE, QUEM SABE OS HUMANOS, OS ÚNICOS QUE SÃO ATACADOS, POSSAM RESPEITAR O PLANETA E AOS SEUS SEMELHANTES.

Referencias Bibliográficas:

COVID-19 AND DIABETES: KNOW LEDGE IN PROGRESS. Akhtar Hussain, al Diabetes Research and Clinical Practice Elsevier, 162 (2020) i08142

Risk of COVID-19 for patients with obesity. Obesity Reviews 2020, 1-2. wileyonline library.com/journal/obr

Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. Diabetes Metab Res Rev. 2020; e3319

https://do.org/10.1002/dmrr:3319

Atenciosamente,

Profº. Dr. Fadlo Fraige Filho
Presidente ANAD - FENAD
Profº. Titular Endocrinologia FMABC
Presidente Eleito SACA (2021 - 2022)

Afrezza (Insulina Humana) Pó Inalável - Recomendações do NCBI

Uma Nova Insulina Inalada para o Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 1 e Tipo 2

Autores: *Tamara Goldberg, PharmD, BCPS e Elaine Wong, PharmD, BCPS*

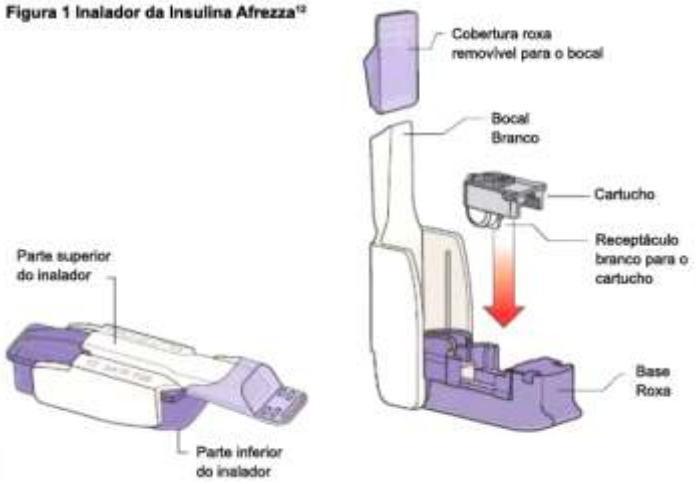
Introdução

De acordo com o National Diabetes Statistics Report, 29,1 milhões de pessoas têm Diabetes Mellitus (DM) nos EUA, ou aproximadamente 9,3% da população. O DM impõe um ônus financeiro aos pacientes e à economia da saúde, com custos diretos e indiretos totalizando US $ 245 bilhões em 2012. Todos os pacientes com DM Tipo 1 (DM1) necessitam de terapia com insulina. Pacientes com DM Tipo 2 (DM2) também podem se tornar dependentes de insulina exógena à medida que a doença progride. Aproximadamente 6 milhões de pessoas nos EUA necessitam de terapia com insulina. A terapia com insulina permite um melhor controle glicêmico, mas os pacientes geralmente hesitam em realizar a transição para insulina devido ao seu perfil de eventos adversos (por exemplo, hipoglicemia, ganho de peso) e ao medo de injeções.

Desde que a insulina injetável foi introduzida na prática clínica em 1922, outras vias de administração foram exploradas. A insulina inalada, por exemplo, oferece a vantagem de uma área maior de absorção - aproximadamente 70 a 140 metros quadrados, ou metade de uma quadra de tênis. Em 1924, o primeiro estudo de insulina inalada foi realizado em seres humanos em doses 30 vezes maiores do que a via de administração subcutânea (SC). Em 2006, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou a primeira insulina inalada para pacientes com DM1 ou DM2. O Exubera (Nektar Therapeutics / Pfizer) foi derivado da insulina humana recombinante (origem do rDNA), com uma biodisponibilidade de aproximadamente 60%. Estava disponível na forma de pó de insulina seco por pulverização, embalado em blisters contendo 1 mg ou 3 mg de insulina . Apesar da promessa de um novo sistema de administração, a Exubera não encontrou um nicho lucrativo no mercado de insulina. Vinte e um meses após a sua aprovação, o produto foi voluntariamente retirado do mercado devido às baixas vendas. A falha do Exubera pode ter resultado de vários fatores, incluindo o alto custo do inalador; dosagem em miligramas, o que pode ter confundido os pacientes que estavam recebendo terapia insulínica convencional, medida em unidades; o tamanho grande do dispositivo; e um alerta da FDA sobre o potencial de câncer de pulmão primário.

Novas estratégias para a administração de insulina inalada continuaram sendo investigadas e, em julho de 2014, o FDA aprovou o pó para inalação Afrezza (insulina humana) (MannKind Corp/Sanofi-Aventis US) para pacientes com DM1 e DM2. Afrezza emprega o novo inalador Gen2 (Figura 1), que é menor e mais fácil de usar do que o dispositivo Exubera disponível anteriormente.

Figura 1 Inalador da Insulina Afrezza[12]



Este artigo analisa a farmacologia, farmacocinética, interações medicamentosas, eficácia clínica, dosagem e administração, perfil de segurança e o lugar da Afrezza. Dentre as terapias para Diabetes.

Farmacologia

Pesquisadores investigaram a administração de insulina pelas vias dérmica, oral e nasal, com a administração pulmonar oferecendo o maior potencial. Contornando barreiras fisiológicas, como peptidases no trato gastrointestinal e metabolismo de primeira passagem, os pulmões oferecem a vantagem de um vasto meio alveolar para a absorção de insulina na circulação sistêmica. A tecnologia da tecnosfera tem sido usada como transportador de fármacos para a administração pulmonar de insulina. Essa abordagem utiliza o excipiente fumaril dicetopiperazina, que tem um diâmetro médio de aproximadamente 2,0 mcm a 2,5 mcm, para aderir e microencapsular a insulina de ação rápida. A insulina humana usada nesta tecnologia é derivada da Escherichia coli não patogênica e tecnologia de DNA recombinante e um pó adequado para inalação é produzido usando um processo de liofilização. Quando inaladas, as partículas de insulina da Technosphere (IT) se dissolvem no pH neutro do pulmão e entram na camada mucosa dos alveólos, onde são rapidamente absorvidas pela circulação. O pó de IT inalado e seu dispositivo de administração estão incluídos sob o nome comercial Afrezza.

Farmacocinética

Um estudo cruzado, randomizado e aberto, comparou os perfis farmacocinéticos de três doses únicas diferentes de IT inalada (25, 50 ou 100 unidades) com a de uma dose única de insulina humana regular SC (IRH; 10 unidades internacionais [UI])) em voluntários saudáveis e não fumantes. Pacientes com DM1 ouDM2, anticorpos humanos à insulina ou uso de tabaco ou nicotina nos últimos 12 meses foram excluídos do estudo. Com base em dados de 11 indivíduos, o tempo médio até a concentração sérica máxima (Tmax) foi alcançado mais cedo nos grupos de IT inalada (25 unidades=12±6 minutos, 50 unidades =15±5 minutos e 100 unidades = 17±5 minutos) que no grupo SC IRH (134±87 minutos). Além disso, foram alcançadas concentrações plasmáticas máximas médias mais altas (Cmax) com IT inalada (25 unidades =54,6±39 mcU/mL, 50 unidades = 105,0±40 mcU/mL e 100 unidades =181,0±98 mcU/mL) do que com SC IRH (26,9±10 mcU/mL). A diferença relativa na biodisponibilidade entre as diferentes doses de IT inalada foi em média de 23%. A área sob a curva de concentração sérica-tempo (AUC) de 0 a 360 minutos aumentou linearmente nos três grupos de dosagem de IT.

Um estudo aberto, de dose única e controlado em paralelo avaliou os parâmetros farmacocinéticos da IT inalada em pacientes não diabéticos com distúrbio pulmonar obstrutivo crônico (DPOC). O estudo usou um clamp hiperinsulinêmico-euglicêmico em 18 pacientes não diabéticos com DPOC leve a moderada e em 20 pacientes saudáveis e não fumantes sem DPOC. Dois indivíduos se retiraram do estudo por causa de hipoglicemia grave ou pela detecção de baixas concentrações de insulina. Assim, os parâmetros farmacocinéticos foram avaliados em um total de 36 pacientes (17 com DPOC e 19 sem DPOC). Os pacientes eram excluídos do estudo se fossem fumantes ativos; se haviam parado de fumar nos seis meses anteriores; se haviam sido expostos à insulina inalada nos últimos 30 dias; ou se apresentassem condições pulmonares clinicamente significativas. Uma dose única de 30 unidades de IT foi usada durante o procedimento de Clamp de glicose. Os resultados médios da Cmax foram 34,7 mcU/mL e 39,5 mcU/mL nos grupos DPOC e não DPOC, respectivamente (P=0,29). A Tmax também foi semelhante nos dois grupos (15 minutos versus 12 minutos, respectivamente; P=0,24). A AUC de 0 a 240 minutos foi de 2.037 mcU/mL/min em pacientes com DPOC e 2.279 mcU/mL/min em pacientes sem DPOC (P=0,47).

A insulina contida em Afrezza é IRH. Os efeitos de pico podem ser observados em aproximadamente 53 minutos, com uma duração de atividade de aproximadamente 160 a 180 minutos. A biodisponibilidade da IRH em Afrezza é de 21% a 30%. Sua meia-vida de eliminação é de 28 a 39 minutos e a Tmax é de 12 a 15 minutos. O excipiente de fumaril-dicetopiperazina sofre principalmente eliminação renal após absorção sistêmica. A Tabela 1 resume as principais características farmacocinéticas de Afrezza e outros análogos de insulina de ação rápida.

Tabela 1
Características-chave farmacocinéticas dos análogos de insulina de ação rápida

	Afrezza (a) (Insulina Humana)	Novolog (b) (Insulina Aspart)	Humalog (c) (Insulina Lispro)	Apidra (d) (Insulina Glulisina)
Via de administração	Inalada	Subcutânea		
Início da ação (horas)	~1	1 a 3	0,25 a 0,50	1,6 a 2,8
Duração da ação (horas)	2,5 a 3,0	3 a 5	~5	3 a 4
Meia-vida (minutos)	28 a 39	81	~60	42
Tmáx (minutos)	12 a 15	40 a 50	30 a 90	36 a 120

aMannKind Corp. / Sanofi-Avent
bNovo Nordisk
cEli Lilly
dSanofi-Aventis US
Tmax = tempo para atingir o pico da concentração plasmática

Testes Clínicos

Até 2010, os estudos clínicos com IT utilizavam o dispositivo de inalação MedTone. Posteriormente, a MannKind Corp. desenvolveu um inalador Gen2, de segunda geração (também conhecido como dispositivo Dreamboat). O FDA solicitou dados clínicos adicionais sobre a eficácia e segurança da IT usando este novo dispositivo de inalação. Em resposta, a MannKind conduziu dois ensaios de fase 3 (Affinity 1 e Affinity 2). Ao revisar os dados dos estudos de ambos os inaladores, a FDA concordou em aceitar os ensaios com inaladores Gen2 como fonte de dados de eficácia essencial para a aprovação da IT. A presente revisão, portanto, enfoca esses estudos (Tabela 2).

Affinitty 1

O estudo Affinity 1 foi um estudo de 24 semanas, aberto, de não-inferioridade, que comparou a eficácia da IT usando o inalador Gen2 com a de um análogo de insulina de ação rápida SC em pacientes DM1 com hemoglobina A1c (HbA1c) variando de 7,5% a 10%. Os pacientes incluídos no estudo eram não fumantes, com índice de massa corporal (IMC) igual ou inferior a 38 kg/m2; em regime de insulina estável por até três meses; e nível de glicose no plasma em jejum inferior a 220 mg/dL. A maioria das características basais foi semelhante entre os grupos de tratamento, mas aqueles que receberam insulina SC aspart pesavam menos e tinham diagnóstico de Diabetes por um período mais longo (os valores de P não foram fornecidos).

Os pacientes foram randomizados para receber terapia IT Gen2 (n=174) ou terapia com insulina SC (n=171). Ambos os grupos foram tratados com insulina basal nas doses usadas antes do início do estudo. Para avaliar a segurança pulmonar do inalador IT Gen2, o estudo incluiu 173 pacientes em um terceiro braço de tratamento no qual a IT foi administrada usando o inalador MedTone (discutido na seção Perfil de segurança, abaixo). O protocolo do estudo permitiu titular doses de insulina prandial durante as primeiras 12 semanas, mas as doses foram mantidas estáveis pelas 12 semanas restantes.

O endpoint primário de eficácia do estudo foi a alteração percentual na HbA1c entre os grupos IT Gen2 e insulina aspart SC em 24 semanas. No final do estudo, a diminuição média da HbA1c foi maior no grupo insulina aspárt (-0,40%) do que no grupo IT Gen2

Tabela 2
Resumo dos Ensaios Principais de Afrezza

Métodos			
	Affinity 1	**Affinity 2**	**Rosenstock et al.25**
Design	*Open-label*, não inferioridade	Duplo-cego, superioridade	*Open-label*, não inferioridade
Duração da terapia	24 semanas	24 semanas	52 semanas
Inalador de IT	Gen2 e MedTone	Gen2	MedTone
Braços de tratamento	IT vs. RAIA	IT vs. PT	IT vs. insulina aspart bifásica 70/30
Terapia adjuvante	Insulina basal (variada entre os pacientes)	Medicamento anti-hiperglicê-mico oral	Insulina glargina
Critério de inclu-são: HbA1c (%)	≥ 7,5 e ≤ 10	≥ 7,5 e ≤ 10	> 7 e ≤ 11
Resultados			
Variação média do ponto percentual na HbA1c em relação à linha de base	IT: −0.21 RAIA: −0.40 P = n/a	IT: −0.82 TP: −0.42 P < 0.001	IT: −0.68 insulina aspart bifásica: −0.76 P = n/a
Alteração média da glicemia de jejum	IT: −25.3 mg/dL RAIA: −10.2 mg/dL P = 0.0009	IT: −11.2 mg/dL PT: −3.8 mg/dL P = 0.1698	IT: −36 mg / dL Insulina aspart bifásica: −18 mg / dL P = 0,0029
Percentual de pacientes que atingiram HbA1c inferior a 7%	IT: 18.3% RAIA: 30.7% P = 0.0158	IT: 32.2% PT: 15.3% P = 0.0002	IT: 22% insulina aspart bifásica: 27% P = 0,2793

HbA1c = hemoglobina A1c; n/a = não disponível; RAIA = análogo de insulina de ação rápida (aspart subcutânea); IT = insulina da tecnosfera; PT = placebo da tecnosfera

(-0,21%), com uma diferença de tratamento de 0,19 pontos percentuais (intervalo de confiança de 95%, 0,02 a 0,36). Embora a redução percentual de HbA1c com IT tenha sido significativamente menor que a do braço aspart, ela atendeu aos critérios do estudo para não inferioridade. As doses de insulina basal utilizadas foram maiores nos grupos IT do que no grupo aspart. Na semana 24, a dose média diária de insulina basal para o grupo IT Gen2 foi de 32 unidades (aumento de 4 unidades em relação à linha de base), e a dose média diária de insulina basal para o grupo de insulina aspárt SC foi de 26 unidades (aumentada em 1 unidade em relação à linha de base). A porcentagem de pacientes que atingiram um nível de HbA1c de 7,0% ou menos na semana 24 foi significativamente maior no grupo insulina aspart SC em comparação com o grupo IT (30,7% versus 18,3%, respectivamente; P=0,0158). A proporção de indivíduos que atingiram um nível de HbA1c de 6,5% ou menos na semana 24 não foi significativamente diferente entre os dois grupos de tratamento (12,7% versus 7,6%, respectivamente, P=0,2144) .

Affinity 2

O estudo Affinity 2 foi um estudo de 24 semanas, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, envolvendo pacientes com DM2 sem insulina cuja doença não era controlada apenas com metformina ou com pelo menos dois antidiabéticos orais (50% da dose máxima aprovada de sulfonilureia; a dose máxima aprovada de inibidores da dipeptidil peptidase-4 [DPP-4]; ou a dose máxima tolerada de meglitinídeos ou inibidores da alfa-glucosidase). Os pacientes eram não fumantes com níveis de HbA1c de 7,5% a 10% e IMC igual ou inferior a 45 kg/m2; que recebiam doses estáveis de antidiabéticos orais há três meses; glicemia de jejum de 270 mg/dL ou menos; e que não tinham histórico de uso crônico de insulina. O estudo incluiu um período inicial de seis semanas, durante o qual os pacientes permaneceram em seus regimes de tratamento anteriores, foram aconselhados a realizar auto-monitorização mais frequente da glicemia e receberam aconselhamento nutricional e de atividade física. Pacientes que conseguiram atingir uma HbA1c inferior a 7,5% durante o período inicial foram excluídos do estudo.

Após o período inicial de seis semanas, os pacientes elegíveis foram randomizados para receber IT (n=164) ou placebo da Technosphere (PT; n=164). Ambos os grupos usaram o dispositivo inalador Gen2. Os pacientes participaram de uma fase de titulação de insulina prandial de 12 semanas, seguida por um período de 12 semanas de dose estável. Durante o estudo, os pacientes com hiperglicemia persistente receberam terapia de resgate em aberto, além do tratamento em estudo. Os pacientes que entraram no estudo enquanto recebiam metformina receberam glimepirida como medicamento de resgate, e aqueles que entraram no estudo usando dois ou mais agentes orais receberam insulina glargina SC conforme necessário.

O braço da IT demonstrou uma redução significativamente maior na HbA1c na semana 24 em comparação com o braço da PT, com uma diferença de -0,40 pontos percentuais (P<0,001). Uma porcentagem maior de pacientes no grupo IT alcançou a meta desejada de HbA1c inferior a 7% em comparação com o grupo PT (37,7% versus 19,0%, respectivamente; P=0,0005).

A mudança média nos níveis de glicemia de jejum não foi significativamente diferente entre os dois grupos. Durante o período de estudo de 24 semanas, os pacientes que receberam IT tiveram um ganho de peso médio de 0,49 kg, enquanto os do grupo placebo perderam uma média de 1,13 kg; a diferença de tratamento entre os grupos foi de 1,62 kg (P<0,0001).

Rosenstock e cols.

Rosenstock e colegas compararam a IT à insulina pré-misturada em um estudo aberto de 52 semanas envolvendo 677 adultos com DM2. Todos os indivíduos estavam mal controlados com insulinoterapia (HbA1c=7% a 11%) com ou sem antidiabéticos orais. Eles foram randomizados para receber IT mais insulina glargina SC (n=334) ou insulina aspart pré-misturadaSC (suspensão de 70% de insulina aspart protamina e 30% de insulina aspart; n=343). Aqueles no braço da IT+glargina receberam metade de sua dose diária de insulina como glargina e a outra metade como IT; A IT foi administrada 90 segundos antes de cada refeição. Os pacientes do grupo premix injetaram insulina 15 minutos antes do café da manhã e do jantar. Ambos os grupos de tratamento foram autorizados a continuar a tomar metformina e tiazolidinedionas.

O endpoint primário de eficácia do estudo foi a alteração na HbA1c em 52 semanas. Os endpoints secundários incluíram a alteração da linha de base na concentração de glicose no plasma após uma refeição líquida padronizada; a proporção de pacientes que atingem um nível de HbA1c igual ou inferior a 7,0%; mudança no glicemia plasmática de jejum; níveis de glicose pós-prandial de uma hora e duas horas; e mudança de peso. As alterações médias na HbA1c foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento e atenderam aos critérios do estudo para não-inferioridade. A mudança média da linha de base nos níveis de glicemia de jejum na semana 52 foi significativamente maior no grupo IT em comparação com o grupo insulina premix (2,0 mmol/L [36 mg/dL] versus 1,0 mmol/L [18 mg/dL]; P=0,0029).

Os pacientes no grupo IT apresentaram níveis de glicose pós-prandial de uma hora significativamente mais baixos em comparação aos do grupo premix (9,5 mmol/L [171,2 mg/dL] versus 11,6 mmol/L [209,0 mg/dL]; P=0,0001). A proporção de pacientes que atingiram HbA1c de 7% ou menos e os níveis de glicose pós-prandial de duas horas foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento. O ganho de peso foi significativamente menor no grupo IT em comparação com o grupo premix (0,9 kg versus 2,5 mg, respectivamente; P=0,0002).

Perfil de Segurança

Hipoglicemia

Como com outros produtos o evento adverso mais comum associado à Afrezza é a hipoglicemia. Um estudo de 12 semanas, duplo-cego, controlado por placebo, randomizado, em grupo paralelo comparou a eficácia, segurança e tolerabilidade da IT com a de TP em pacientes sem insulina com DM2 cuja doença foi controlada de maneira sub-ótima com antidiabéticos orais. Não houve diferença significativa nas taxas de eventos hipoglicêmicos entre os grupos IT (n=26) e TP (n=22) ao final do estudo (43% versus 36%, respectivamente; P=0,331). Em um estudo de 52 semanas realizado por Rosenstock e colegas, a taxa de hipoglicemia leve a moderada foi menor nos pacientes tratados com IT associada à glargina SC (n=155) em comparação com aqueles que receberam análogo de insulina pré-misturado SC (n=228) (48% versus 69%, respectivamente). A taxa de hipoglicemia grave também foi mais baixa com IT associada à glargina SC (n=14) do que com análogo de insulina pré-misturado SC (n=33) (4% versus 10%, respectivamente). No estudo Affinity 2, no entanto, a taxa de hipoglicemia (de qualquer gravidade) foi significativamente maior no grupo IT do que no grupo PT (68% versus 31%, respectivamente; P<0,0001).

Função Pulmonar

Raskin e colegas conduziram um estudo prospectivo e aberto para avaliar a função pulmonar durante dois anos de tratamento com Afrezza em pacientes com DM1 ou DM2. Pacientes não diabéticos também

foram incluídos no estudo (cerca de 10% da coorte total). Os pacientes foram excluídos se apresentassem doença pulmonar, cardíaca, hepática ou renal significativa; anormalidades significativas na radiografia de tórax; uma história de malignidade nos últimos cinco anos; complicações graves de Diabetes não controlado; ou uso atual de drogas ou álcool ilícito. Na população com intenção de tratar (n=1.699), 730 pacientes com Diabetes receberam IT; 824 pacientes com Diabetes receberam cuidados usuais com Diabetes; e 145 pacientes não tinham Diabetes. Durante o estudo de dois anos, todas as coortes de pacientes experimentaram um declínio na função pulmonar desde o início. A IT não foi inferior aos cuidados usuais para a alteração média do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) da linha de base ao mês 24 (0,037 L). As porcentagens de pacientes com uma redução de 15% ou mais no VEF1 foram de 5,6% (42 de 730) e 3,3% (27 de 824) nos grupos de IT e de cuidados habituais, respectivamente.

Em outro estudo, 12 semanas de tratamento com IT ou PT resultaram em alterações médias da linha de base no VEF1 de -0,04 L (P=0,143) e -0,01 L (P=0,74), respectivamente. Também foram relatadas alterações no VEF1 em uma comparação *head-to-head* da IT administrada com o inalador Gen2 e da IT administrada com o inalador MedTone. Os autores não relataram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de tratamento em termos da alteração média da linha de base no VEF1 (-0,07 para o Gen2 e -0,08 no MedTone; P=0,5364).

Tosse

A tosse é comumente associada ao uso de Afrezza. No estudo prospectivo e aberto de Raskin et al., 28% (257 de 923) dos pacientes tratados com IT experimentaram tosse em comparação com 4% (42 de 949) daqueles que receberam tratamento usual para Diabetes e 3% daqueles que não tinham Diabetes. De maneira similar, no estudo de 52 semanas realizado por Rosenstock e colegas, 33% (106 de 323) dos pacientes que receberam IT além da insulina de glargina SC experimentaram tosse em comparação com 6% (20 de 331) de aqueles tratados com análogo de insulina pré-misturado SC. A tosse frequentemente resultava na descontinuação da terapia.

Outros Eventos Adversos

Outros desfechos adversos relatados durante o tratamento com Afrezza incluem cetoacidose diabética (CAD), câncer de pulmão, hipocalemia, retenção de líquidos e insuficiência cardíaca quando combinados com tiazolidinedionas. Os eventos adversos mais comuns relacionados a Afrezza estão listados na Tabela 3.

Tabela 3
Eventos adversos mais comuns associados ao Afrezza em ensaios clínicos

Taxa de Eventos	Adversos
Hipoglicemia	67%
Broncoespasmo agudo em asmáticos	29%
Tosse	26% a 29%
Tosse produtiva	2%
Dor ou irritação na garganta	6%
Redução de 15% ou mais no VEF1	6%
Dor de cabeça	5%
Função pulmonar reduzida	3%
Bronquite	3%
Fadiga	2%
Infecção do trato urinário	2%

VEF1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo

Avisos e Precauções

Afrezza está contra-indicado em pacientes com doença pulmonar crônica devido ao potencial de broncoespasmo agudo. Os pacientes devem ser avaliados quanto a doença pulmonar subjacente, como asma ou DPOC, antes do início do tratamento. Além disso, a função pulmonar deve ser avaliada na linha de base, após os primeiros

seis meses e anualmente a partir daí. Deve-se considerar a interrupção da terapia em pacientes com um declínio de 20% ou mais da linha de base no VEF1. O monitoramento frequente é indicado em pacientes com Diabetes com sintomas pulmonares, como chiado, tosse ou broncoespasmo.

A terapia com Afrezza é contra-indicada em pacientes com histórico de hipersensibilidade ao IRH ou a excipientes de Afrezza. O produto não deve ser utilizado durante episódios de hipoglicemia e não é recomendado para pacientes que fumam ou para o manejo da CAD.

Dosagem e Administração

Antes de os pacientes iniciarem o tratamento com Afrezza, os médicos devem realizar um histórico médico completo, exame físico e espirometria (VEF1) para descartar a presença de doenças pulmonares crônicas, como asma ou DPOC. Afrezza é administrado a adultos (18 anos de idade ou mais) no início de uma refeição, usando uma única inalação por cartucho. As recomendações iniciais de dosagem são as seguintes:

- Em pacientes sem insulina, inicie 4 unidades de IT em cada refeição.

- Nos pacientes que recebem insulina prandial SC, use a tabela de conversão de dose (Tabela 4) para determinar a dose apropriada de TI em cada refeição.

- Nos pacientes que recebem insulina pré-misturada SC, determine a dose diária total de insulina pré-misturada e divida metade dessa dose igualmente em três refeições por dia. A dose estimada para as refeições da SC deve então ser convertida em uma dose apropriada de IT usando a Tabela 4. A metade restante da dose diária total de insulina deve ser administrada como uma dose basal de insulina.

Quadro 4
Tabela de conversão Afrezza de dose prandial

Dose de insulina injetada	Dose de Afrezza inalada
Até 4 unidades	4 unidades
5 a 8 unidades	8 unidades
9 a 12 unidades	12 unidades
13 a 16 unidades	16 unidades
17 a 20 unidades	20 unidades
21 a 24 unidades	24 unidades

As doses subsequentes de IT são ajustadas de acordo com o controle glicêmico geral do paciente, requisitos metabólicos e resultados de monitorização de glicemia. O controle glicêmico deve ser monitorado de perto em pacientes que necessitam de altas doses de Afrezza. A insulina prandial SC deve ser considerada em pacientes que necessitam de altas doses de IT e não alcançam controle glicêmico adequado.

Os pacientes que recebem a terapia Afrezza devem ser instruídos sobre como usar o produto adequadamente (por exemplo, selecione o cartucho apropriado, remova o cartucho, carregue o cartucho no inalador, inspire o produto e armazene o produto).

Uso em Populações Especiais

Afrezza é um medicamento para a categoria C. na gravidez. Não deve ser utilizada em mulheres grávidas, a menos que os benefícios potenciais do tratamento superem claramente os riscos. Afrezza não foi estudada em mães que amamentam. Tendo em vista a alta probabilidade de que a insulina e as moléculas transportadoras possam ser excretadas no leite humano, os médicos devem decidir se o Afrezza deve ser suspensa.

Não foram observadas diferenças na segurança e eficácia de Afrezza entre pacientes com mais de 65 anos de idade e pacientes mais jovens. O uso de Afrezza é limitado a adultos, porque não foi estudado em pacientes com menos de 18 anos de

idade. Os efeitos do comprometimento renal ou hepático na farmacocinética de Afrezza não foram estudados.

Interações Medicamentosas

Certos medicamentos podem aumentar o risco de hipoglicemia associada à Afrezza; podem aumentar ou diminuir o efeito de Afrezza na redução da glicemia; ou pode afetar os sinais e sintomas de hipoglicemia (Tabela 5). Ajustes de dose e aumento da monitoração de glicose podem ser neces--sários quando Afrezza é administrado por coadjuvante com esses agentes.

Quadro 5
Potenciais interações medicamentosas com Afrezza

Resultados	Exemplos
Medicamentos que podem aumentar o risco de hipoglicemia	• Medicamentos antidiabéticos • Inibidores da enzima de conversão da angiotensina • Bloqueadores dos receptores da angiotensina II • Fibratos • Fluoxetina • Inibidores da monoamina oxidase • Pentoxifilina • Salicilatos • Antibióticos sulfonamidas
Medicamentos que podem afetar o efeito de redução da glicemia de Afrezza	• Antipsicóticos atípicos • Corticosteróides • Diuréticos • Glucagon • Isoniazida • Niacina • Contraceptivos orais • Inibidores da protease • Agentes simpaticomiméticos (por exemplo, albuterol)
Medicamentos que podem aumentar ou diminuir o efeito de Afrezza na redução da glicemia	• Álcool • Bloqueadores beta • Clonidina • Sais de lítio • Pentamidina
Medicamentos que podem afetar sinais e sintomas de hipoglicemia	• Bloqueadores beta • Clonidina • Guanetidina • Reserpina

Disponibilidade e Custo

O pó Afrezza para inalação está disponível em cartuchos descartáveis de 4, 8 e 12 unidades. Cada blister contém três cartuchos e cada cartão contém cinco blisters. Existem 30 cartuchos por pacote. Os pacientes que necessitam de mais de 12 unidades de Afrezza devem usar uma combinação de cartuchos para atingir a dose desejada. Várias configurações do Afrezza estão disponíveis a preços médios, variando de aproximadamente US$ 271 para 90 cartuchos de 4 unidades mais dois inaladores a aproximadamente US$ 380 para 60 cartuchos de 8 unidades, 30 cartuchos de 12 unidades e dois inaladores (Tabela 6).

Quadro 6
Configurações e custos de Afrezza

Código Nacional de Medicamentos	Número de Cartuchos	Configuração do Produto	Preço Médio no Atacado*
0024-5874-90	90	90 cartuchos de 4 unidades e dois inaladores	$ 271
0024-5884-63	90	60 cartuchos de 4 unidades; 30 cartuchos de 8 unidades; e dois inaladores	$ 303
0024-5882-36	90	30 cartuchos de 4 unidades; 60 cartuchos de 8 unidades; e dois inaladores	$ 334
0024-5894-63	90	60 cartuchos de 8 unidades; 30 cartuchos de 12 unidades; e dois inaladores	$ 380

** Em 15 de outubro de 2015 (arredondado para o dólar mais próximo).*

Armazenamento e Estabilidade do Produto

Cartuchos de Insulina

Os pacotes de papel alumínio selados ou não abertos de Afrezza podem ser armazenados em um refrigerador entre 2°C e 8°C (36°F a 46°F) até a data de vencimento. Se uma embalagem selada não for refrigerada, ela deve ser usada dentro de 10 dias. Depois que uma embalagem de papel alumínio é aberta à temperatura ambiente, os cartões e tiras de blister selados devem ser usados dentro de 10 dias e as tiras abertas devem ser usadas dentro de três dias. Antes do uso, os

cartuchos devem estar em temperatura ambiente por 10 minutos.

Dispositivo Inalador

O inalador Afrezza deve ser armazenado entre 2°C e 25°C (36°F a 77°F). Excursões são permitidas. O inalador deve estar em temperatura ambiente por 10 minutos antes do uso. O mesmo inalador deve ser usado para medir as diferentes doses do cartucho. O inalador deve ser substituído a cada 15 dias para manter a administração do medicamento.

Considerações do Comitê de P&T

Vantagens

O pó para inalação de Afrezza está na mesma categoria terapêutica que os análogos de insulina de ação rápida SC, como Novorapid (insulina aspart, Novo Nordisk), Humalog (insulina lispro, Eli Lilly) e Apidra (insulina glulisina, Sanofi-Aventis EUA). Certas diferenças no seu perfil farmacocinético, no entanto, podem ser vantajosas (consulte a Tabela 1). Por exemplo, Afrezza tem uma duração de ação reduzida de duas a três horas (em comparação com até cinco horas com os análogos de insulina de ação rápida) e uma meia-vida mais curta de 28 a 39 minutos (em comparação com até 1,35 horas com o outros produtos); isso pode diminuir o potencial de eventos hipoglicêmicos. Afrezza também oferece um Tmax mais rápido de 12 a 15 minutos (em comparação com 30 minutos a duas horas com os análogos de ação rápida).

Com relação à eficácia, os ensaios clínicos fundamentais estabeleceram a capacidade da IT inalável de melhorar as variáveis glicêmicas, como HbA1c e glicemia de jejum, em pacientes com DM1 ou DM2 (ver Tabela 2). Para pacientes relutantes em usar insulina SC por medo de injeções, o Afrezza oferece uma alternativa não invasiva. Além disso, o inalador compacto e portátil Afrezza é relativamente fácil de usar.

Limitações

Considerando os dados de segurança de Afrezza apresentados anteriormente, há preocupações com função pulmonar reduzida e VEF1, sendo necessário que os pacientes sejam pré-selecionados com histórico médico, exame físico e espirometria antes do início da terapia. Se um paciente desenvolve ou não sintomas pulmonares, o teste de espirometria deve ser realizado periodicamente. Mais estudos são necessários para avaliar o impacto de Afrezza na função pulmonar além de dois anos e a reversibilidade das alterações no VEF1 após a descontinuação. Afrezza é, portanto, contra-indicada em pacientes com doenças pulmonares crônicas como asma e DPOC.

Afrezza não foi estudada em pacientes pediátricos com Diabetes Mellitus e está aprovado para uso apenas em adultos. Este produto não substitui a insulina de ação prolongada e deve ser usado em combinação com uma insulina de ação prolongada ao gerenciar pacientes com DM1. Afrezza também não é recomendado para o tratamento da cetoacidose diabética, nem para pacientes que fumam ou recentemente pararam de fumar.

O tratamento com Afrezza pode representar um risco de câncer de pulmão, embora os dados sejam limitados. Dois casos de câncer de pulmão (em 2.750 pacientes-ano de exposição) foram observados em ensaios clínicos de Afrezza, enquanto nenhum caso foi observado com comparadores (em 2.169 pacientes-ano de exposição). Nos dois casos, os sujeitos tinham histórico de uso intenso de tabaco.

Dois casos adicionais de câncer de pulmão de células escamosas foram relatados em não fumantes expostos a Afrezza.
Ao contrário dos frascos ou canetas de insulina de ação rápida SC, que podem ter períodos de validade em uso de até um mês, os cartuchos de insulina Afrezza

devem ser usados dentro de 10 dias após a remoção da refrigeração (ou dentro de três dias se a embalagem do blister tiver sido aberta) Este é um importante ponto de aconselhamento para pacientes acostumados aos produtos de insulina SC.

Para atingir os objetivos de dosagem de Afrezza, são necessárias combinações das diferentes configurações de cartucho (4 unidades, 8 unidades e 12 unidades) para doses além de 12 unidades (consulte as Tabelas 4 e 6) . Pacientes que necessitam de doses mais altas e não alcançam os efeitos glicêmicos desejados precisarão ser avaliados quanto à terapia com insulina injetável como alternativa.

É difícil comparar a relação custo-benefício de Afrezza com a dos atuais produtos de insulina SC (canetas ou frascos multidose) devido à variedade de doses exigidas pelos pacientes com Diabetes e às necessidades diárias. Consulte a Tabela 6 para obter uma lista das configurações do produto e preços médios no atacado do Afrezza.

Conclusão

O Afrezza é um novo sistema de pó seco/inalador para a administração de insulina Technosphere a pacientes com DM1 ou DM2. Ele fornece uma alternativa promissora e não invasiva aos análogos da insulina SC nessa população (Quadro 7).

Quadro 7
Pontos-chave em relação ao pó para inalação Afrezza

- Afrezza é uma insulina de ação rápida inalada.

- Realize histórico médico completo, exame físico e testes de espirometria para descartar possíveis doenças pulmonares crônicas antes de iniciar a terapia.

- Avalie a função pulmonar (por exemplo, volume expiratório forçado em um segundo) após seis meses de terapia e anualmente a partir de então.

- Pode ser usado em pacientes adultos com Diabetes Mellitus Tipo 1 ou Tipo 2.

- Deve ser usado em combinação com insulina de ação prolongada em pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 1.

- Não recomendado para pacientes que fumam ou para tratamento da cetoacidose diabética.

- Contra-indicado em pacientes com doenças pulmonares crônicas (por exemplo, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica).

- Os eventos adversos mais comuns incluem hipoglicemia e tosse.

- Está disponível uma tabela de conversão de dose para pacientes em transição de insulina subcutânea prandial ou pré-misturada (consulte a Tabela 4).

- Rastreie os pacientes quanto a possíveis interações medicamentosas (consulte a Tabela 5).

- Os cartuchos de insulina estão disponíveis em três doses: 4 unidades, 8 unidades e 12 unidades.

- Considere a dose necessária para as refeições do paciente ao selecionar a configuração do produto (consulte a Tabela 6).

- Cada cartucho é apenas para uso único.

- As recomendações de armazenamento e expiração do produto dependem de o produto estar ou não em uso; refrigerado versus temperatura ambiente; selado versus aberto (consulte a seção "Estabilidade do armazenamento e do produto").

• Os cartuchos e o inalador devem estar em temperatura ambiente por 10 minutos antes do uso.

• Após a inserção do cartucho, o inalador deve ser mantido com o bocal apontando para cima. A perda do pó do medicamento pode ocorrer se o inalador for virado de cabeça para baixo, for mantido com o bocal apontando para baixo ou se for sacudido ou derrubado. ■

Eficácia do Tratamento de Pacientes DM2 não Controlados com Múltiplos Medicamentos para Diabetes Adicionando Afrezza, Insulina Ultra Rápida Prandial

Autores: *Philip Levin, Lee A. Bromberger e Simon R. Bruce*

Abstract
Quatorze indivíduos com DM2 em um ambiente de prática do mundo real, não controlados com terapia combinada oral/injetável (média de A1c 9%), receberam insulina humana inalada (Afrezza), adicionada à terapia atual e titulada semanalmente por até 12 semanas. Os perfis de A1c e monitorização contínua de glicose de duas semanas (CGMS) (*Libre Pro*) foram coletados na linha de base e após 3 meses.

Todos os indivíduos iniciaram Afrezza 4 unidades (u) antes de cada refeição e titularam rapidamente para 12 u/refeição durante 9 dias. Posteriormente, a INH foi ajustada para cada refeição uma vez por semana, com base na glicemia pós prandial (GPP) em 2-2,5 horas, medida nos dias 1 e 2 de cada semana, da seguinte forma: Adicione 4 u se GPP >160 mg/dL, nenhuma alteração se GPP 90-160 mg/dL e diminua em 4 u se GPP <90 mg/dl. Mais da metade dos indivíduos estavam tomando insulina basal.

A adição da insulina inalatória rápida ultra rápida (Afrezza) reduziu a glicemia com segurança em pacientes com DM2 inadequadamente controlados em terapia oral e/ou injetável. A iniciação e a titulação, seguindo um algoritmo simples, resultaram em uma redução significativa de A1c (-1,6%, p<0,0001), uma redução na glicose diária média (~50 mg/dL) e um aumento de 76% no tempo no alvo no CGMS, sem aumento significativo da hipoglicemia (<70 mg/dL). Não ocorreu hipoglicemia grave. As doses finais de Afrezza alcançadas foram 18, 16 e 20 u no café da manhã, almoço e jantar, respectivamente.

Doses de insulina inalada (unidades)			Dose média inicial	Dose média final
Café da manhã Almoço Jantar	Titulado semanalmente por refeição com base em GPP		4u 4u 4u	18u 16u 20u
1° Endpoint	Média da linha de base (DP) n	Semana 12 Média (DP) n	Diferença absoluta média (95% C.I.) valor p*	
A1c	9,1 (.92) 14	7.5 (.56) 14	-1.64 (-2, -1,1) P<0.0001	
Dados do Libre Pro (CGMS)			Valor A absoluto (95% CL) p*	Δ Relativo
Glicose Média diária	208 (35) 12	161 (28) 12	-48 mg/dL (-67, -29) P=0.0004	23%
Tempo >250 mg/dL (%)	27 (17) 12	7 (8) 12	- 20% (-29, -11) P=0.0005	74%
Tempo >180 mg/dL (%)	62 (20) 12	33 (18) 12	-29% (-40, -18) P<0.0001	47%
Tempo no alvo (70-180 mg/dL) (%)	37 (18) 12	65 (18) 12	+28% (18, 38) P<0.0001	76%
Tempo <70 mg/dL (%)	1.2, (2.4) 12	2.4 (2.5) 12	+1.25% (-0.33, 2.8) P=0.11,NS	Sem alteração de sig.
SD	61 (11) 12	50 (11) 12	-11 (-17, -5) P=0.0021	18%

* Teste T emparelhado - valor p bicaudal com intervalo de confiança de 95% C.I.

Divulgação P. Levin: Suporte à Pesquisa; Auto; MannKind Corporation, Novartis AG, Gabinete do Presidente da Novo Nordisk Inc.; Auto; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Janssen Pharmaceuticals, Inc., Lilly Diabetes, Merck & Co., Inc., Sanofi. L.A. Bromberger: Nenhuma. S.R. Bruce: consultor; Auto; Dance Biopharm Holdings Inc., MannKind Corporation, Oramed Pharmaceuticals.

Financiamento MannKind Corporation

© 2019 da American Diabetes Association. http://www.Diabetesjournals.org/content/license.Os leitores podem usar este artigo desde que o trabalho seja citado corretamente, o uso seja educacional e sem fins lucrativos, e o trabalho não seja alterado. Mais informações estão disponíveis em http://www.Diabetesjournals.org/content/license. ■

Insulina Tecnosfera Proporciona Melhor Controle Precoce da Glicose Pós-Prandial do que o Análogo Subcutâneo de Ação Rápida

Autores: *Marshall L. Grant Frank Pompilio, Gaurav Sharma, John A. Krueger, David M. Kendall e Nadia Zaveri*

Resumo
Em um estudo recente (STAT, NCT031438 16), pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) tratados com Insulina Tecnosfera (IT) demonstraram melhor controle precoce da glicose pós-prandial (GPPP) do que aqueles que receberam insulina aspart subcutânea. A dose média diária de IT nos pacientes que usaram IT conforme indicado no protocolo foi o dobro da aspart (40,5 vs. 20,6 unidades). Apesar da dose mais alta, o grupo IT experimentou menos tempo em hipoglicemia do que o grupo aspart. Esses resultados levaram a uma análise retrospectiva dos testes de tolerância à refeição mista (TTMGs) realizados em pacientes DM1 para avaliar melhor a proporção de dosagem 2: 1.

No estudo MKC-TI-009 (NCT00308308), os pacientes com DM1 foram submetidos de 1 a 3 TTMGs. Um total de 1326 perfis de GPPP foram avaliados: 674 TTMGs de 261 pacientes em aspart subcutânea e 652 TTMGs de 264 pacientes em IT. Em média, a área sob a curva de excursão GPPP (PPGE AUC) diminuiu com o aumento da dose, e a razão média (SE) da inclinação de aspart para a inclinação da IT foi de 2,1 (0,3), consistente com os resultados do STAT. Isso foi confirmado quando as doses de IT de 8, 16 e 24 unidades foram comparadas com as doses médias (SE) de aspart de 4, 8 e 12 unidades, respectivamente.

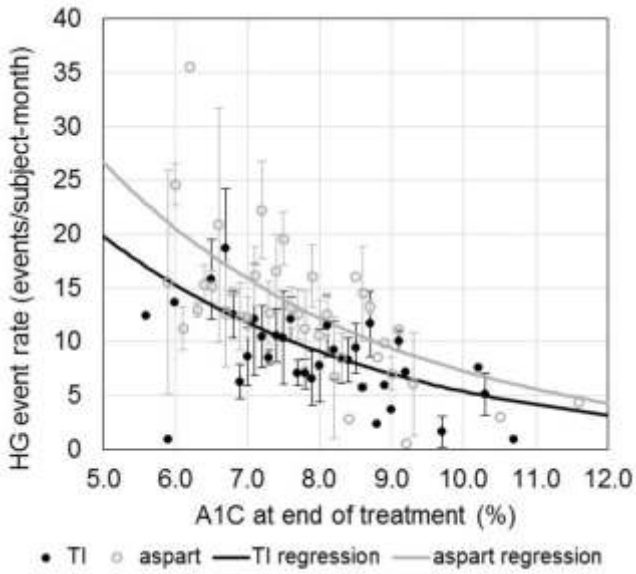
As curvas do PPGE confirmam o início precoce e a duração mais curta da IT, enquanto a tendência a cair abaixo da linha de base no período pós-prandial tardio reflete a maior duração da ação da aspart subcutanea. O momento da hipoglicemia (níveis 1 e 2) segue o padrão de PPGEs.

© 2019 da American Diabetes Association. http://www.Diabetesjournals.org/content/license. Os leitores podem usar este artigo desde que o trabalho seja citado corretamente, o uso seja educacional e sem fins lucrativos, e o trabalho não seja alterado. Mais informações estão disponíveis em http://www.Diabetesjournals.org/content/license. ■

Hipoglicemia Total e Grave é Reduzida com o Uso de Insulina de Tecnosfera Inalada (IT, Afrezza®) em Relação à Insulina Aspart no Diabetes Tipo 1

Autores: *Lawrence Blonde, Frank Pompilio, Simon R. Bruce, Marshall L. Grant e David M. Kendall.*

Abstract
A hipoglicemia (H) e o medo de hipoglicemia limitam a terapia insulínica eficaz e contribuem para o controle glicêmico abaixo do ideal. As insulinas de ação ultra curta reduzem o risco de hipoglicemia, fornecendo seu efeito de redução de glicose precocemente e reduzindo o risco de hipoglicemia pós-prandial tardio. O AFFINITY-1, um estudo de treat-to-target em pacientes DM1 em terapia de injeção diária múltipla, demonstrou que uma dessas insulinas de ação ultra curta, IT (Afrezza®), foi não-inferior à insulina aspart SC na redução de A1C (Bode et al., Diabetes Care 2015). Consistente com o seu perfil de ação, foi observada uma taxa mais baixa de hipoglicemia nos usuários de IT em geral, particularmente no intervalo de 2 a 5 horas após a refeição e naqueles que atingem a meta de A1C <7%.



Nesta análise post-hoc de pacientes com valores relatados de A1C no final do tratamento, as taxas médias para hipoglicemia total e hipoglicemia grave, obtidas a partir de relatórios combinados de SMBG e AE, foram significativamente mais baixos com IT do que com aspart (Figura). Uma regressão binomial negativa, incluindo tratamento, região, tipo de insulina basal e A1C no final do tratamento, produziu uma taxa média de LS de pacientes com IT 26% mais baixa do que os pacientes comparáveis com aspart em toda a faixa de A1C (razão média: 0,74, IC 95%: 0,68-0,81).

O início rápido e a ação ultra curta da IT fornecem insulina quando necessário nas refeições e entre as refeições. Esse perfil melhora o controle geral e prandial da glicose e, como demonstrado no AFFINITY-1, tem o potencial de reduzir o risco de hipoglicemia pós-refeição tardia.

© 2018 da American Diabetes Association. http://www.Diabetesjournals.org/content/license. Os leitores podem usar este artigo desde que o trabalho seja citado corretamente, o uso seja educacional e sem fins lucrativos, e o trabalho não seja alterado. Mais informações estão disponíveis em http://www.Diabetesjournals.org/content/license. ■

Assinatura Central da Dor para Neuropatia Diabética (ND) Dolorosa Derivada de Ressonância Magnética Imagem

Autores: *D. Selvarajah, K. Teh, S. Palai1G. Sloan, S. Tesfaye, I. Wilkinson;*

Background e Objetivos: Já demonstramos uma estrutura cerebral alterada e conectividade funcional que poderia servir como uma possível assinatura central da dor para ND dolorosa. O desafio agora é aplicar esse potencial marcador biológico em nível individual, para que possa ser usado para fins de diagnóstico. Usando ressonância magnética multimodal, o objetivo deste estudo foi examinar se a assinatura pode classificar com precisão pacientes com ND dolorosa com altos e baixos escores de dor.

Materiais e Métodos: 53 pacientes com ND dolorosa foram submetidos a avaliações clínicas e neurofisiológicas detalhadas. O questionário NTSS-6 foi utilizado para quantificar a gravidade da dor e a dor de alta intensidade foi definida como escores de dor >7. Todos os indivíduos foram submetidos à ressonância magnética cerebral 3D, ponderada em T1 e com ressonância magnética funcional RS (3T, Achieva, Phillips). Usamos algoritmos de aprendizado de máquina *[support vector machines (SVM)*] para diferenciar a gravidade da dor com base na conectividade funcional da RS e dados estruturais / de volume. Diferentes algoritmos de aprendizado de máquina com várias técnicas de seleção de recursos foram usadas para diferenciar a gravidade da dor na conectividade funcional RS e dados estruturais/de volume. Todos os classificadores foram sintonizados com hiperparâmetro e método de validação cruzada aninhada aplicado para determinar a precisão (sensibilidade e especificidade) e limiar usando um teste de autoinicialização

(q<0,05; corrigido por FDR).

Resultados: Não houve diferença de idade ou sexo (p>0,05) entre os grupos de dor de alta e baixa intensidade. O classificador SVM foi capaz de classificar os pacientes com ND dolorosa com base na intensidade da dor com precisão de 94% (AUC 0,98). Os valores preditivos positivo e negativo foram de 0,80 e 1,00, respectivamente. As pontuações F1 para predizer dor alta e dor baixa intensidade foram de 0,89 e 0,96, respectivamente. As regiões do cérebro identificadas como melhores parâmetros classificadores foram os giros pós-central esquerdo e direito, talâmico e córtices cingulado anterior e posterior.

Conclusão: Este estudo de prova de conceito demonstra que uma simples ressonância magnética cerebral de 15 minutos pode classificar com precisão os pacientes com ND dolorosa de acordo com as intensidades da dor. As regiões cerebrais identificadas podem servir como alvos específicos para ensaios clínicos futuros, pois a modulação da ativação nessas áreas-alvo pode fornecer evidência de que um composto tem engajamento alvo ou está atenuando o processamento nociceptivo. Ferramentas de neuroimagem podem desempenhar um papel crescente no desenvolvimento de drogas analgésicas e na tomada de decisões clínicas em pacientes com neuropatia na próxima década. ■

Avaliação Clínica de um Sistema de Administração de Insulina em Circuito Fechado no Controle Glicêmico em Adultos com Diabetes Tipo 1

Autores: *A. Koutsovasilis, A. Sotiropoulos, M. Pappa, V. Kordinas, M. Bourikou, E. Bletsa, S. Bousboulas, T. Peppas; 3º Departamento de Medicina Interna e Centro de Diabetes, Hospital Geral de Nikaia, Atenas, Grécia.*

Antecedentes e Objetivos: Um aspecto desafiador do gerenciamento do Diabetes está ligado ao uso da tecnologia em Diabetes e a natureza consumidora do monitoramento e controle da glicose. Usar um software que cria um circuito fechado entre a bomba e um monitor contínuo de glicose (CGM) é considerado um passo significativo para um sistema híbrido de circuito fechado para pacientes com Diabetes Tipo 1 (Dm1). O sistema aberto do pâncreas artificial (OpenAPS) é um sistema desse tipo, que fecha o circuito entre o sensor de glicose e a bomba de insulina . OpenAPS significa a tecnologia básica de APS de dia inteiro, que ainda exige que o usuário interfira manualmente nas funções do sistema de várias maneiras, como aviso de refeição. O objetivo deste estudo consiste em examinar o efeito de um sistema independente de insulina de circuito fechado usando o sistema OpenAPS no controle glicêmico de pacientes com DM1.

Materiais e Métodos: Foram elegíveis no estudo 51 pacientes com DM1 em tratamento com bomba de insulina. 23 começaram a usar o sistema de circuito fechado OpenAPS e 28 continuaram a usar a bomba de insulina sem o OpenAPS. O efeito no controle glicêmico (HbA1c, glicemia em jejum (GJ), pré-refeição, glicose pós-refeição e antes de dormir) foi registrada antes do início do estudo e em 12 ±1 e 24 ± 1 semanas. Episódios hipoglicêmicos e doses de insulina também foram registrados. Todos os pacientes estavam usando a mesma bomba de insulina e CGM.

Resultados: Pacientes em uso de OpenAPS observaram uma redução significativa de HbA1c no seguimento de 3 e 6 meses (7,85 ± 0,91 vs 7,06 ± 0,96 vs 6,70 ± 0,98, p <0,001). A redução de HbA1c no outro grupo também foi significativo (7,81 ± 1,07 vs 7,48 ± 1,12 vs 7,37 ± 0,98, p = 0,109). Observou-se uma redução significativa na GJ no grupo OpenAPS (154,14 ± 26,17 mg/dL vs 128,33 ±

21,41 mg/dL vs 117,74 ± 8,73 mg/dL, p=0,010), enquanto a redução do outro grupo não foi estatisticamente significativa (p=0,112). Níveis estatisticamente mais baixos de glicemia antes do almoço (144,85 ± 27,64 mg/dl vs 139,05 ± 18,06mg/dL vs 112,16 ± 15,16 mg/dL, p<0,001), após o almoço (p=0,011), após o jantar (p=0,016) e antes de dormir (p=0,028) foram observados no grupo OpenAPS, enquanto no outro grupo foi encontrada melhora estatisticamente significante na glicemia pós-almoço (p=0,033) e pós-jantar (p=0,039). Antes do início do estudo todos os participantes tiveram pelo menos um episódio hipoglicêmico no último mês, enquanto após 3 meses usando OpenAPS, nenhum paciente apresentou hipoglicemia noturna ou hipoglicemia durante o dia anterior às refeições (p<0,0001). O grupo OpenAps também teve menos eventos hipoglicêmicos após os bolus (p=0,010). Os participantes do outro grupo continuaram tendo mais de um episódio hipoglicêmico a cada mês. Os pacientes do grupo OpenAPS apresentaram menor quantidade de insulina diária total (48,28 ± 14,59 vs 57,74 ± 18,97, p=0,036), menos bolus totais de insulina (23,03 ± 12,64 vs 29,87 ± 14,67, p=0,040) e menos insulina basal diariamente (25,54 ± 13,12 vs 33,08 ± 14,94, p=0,031) em comparação com o outro grupo.

Conclusão: O uso de um circuito fechado em uma bomba de insulina via sistema OpenAPS leva a um melhor controle da glicemia, menos episódios hipoglicêmicos e menores flutuações diárias dos níveis de glicemia em comparação ao uso uma bomba de insulina sem sistema de circuito fechado. ■

Determinantes e Papel Prognóstico da Resistência à Insulina com Base no HOMA-IR na População

Autores: *T. Köck1,, J.H. Prochaska, V.H. Schmitt, A. Schulz, S. Rapp, M. Lenz, N. Arnold, M. PanovaNoeva, I. Hermanns, I.Schmidtmann, M.E. Beutel, N. Pfeiffer, T. Münzel, K.J. Lackner, P.S.Selvagem;*

Antecedentes e Objetivos: Investigações abrangentes em larga escala, integrando um valor de corte com os determinantes clínicos da avaliação do modelo homeostático para o índice de resistência à insulina (HOMA-IR) definindo resistência à insulina, juntamente com seu poder preditivo para pré-Diabetes, Diabetes Tipo 2 e mortalidade cardiovascular são escassas. Avaliamos esses aspectos *European Caucasoid population-based longitudinal Gutenberg Health Study*.

Materiais e Métodos: Dados clínicos amplos, incluindo concentrações de insulina e glicose em jejum de 8 horas para calcular o índice HOMA-IR de 10.340 indivíduos de 35 a 74 anos.

Resultados: O valor de corte do índice HOMA-IR 2,35 foi definido com base no percentil 97,5º em um sub amostra saudável euglicêmica (n=1.065). Com base nesse valor de corte, a prevalência de resistência à insulina foi de 30,8% (n=3.189). Análises robustas de regressão de Poisson revelaram a obesidade [razão de prevalência =2,43 (IC95% 2,29-2,57), P<0,0001] como seu principal determinante. Determinantes moleculares / antropométricos como o índice de massa corporal ou HbA1c se alteraram com a deterioração do status glicêmico entre euglicemia e Diabetes Tipo 2 evidente. A resistência à insulina foi um forte preditor independente de 5 anos para aparecimento de pré-Diabetes e Diabetes Tipo 2 [risco relativo ajustado =3,61 (IC 95% 2,77-4,70), P<0,0001] e progressão de pré-Diabetes para Diabetes Tipo 2. A resistência à insulina foi ainda mais associada com uma incidência cumulativa elevada de mortalidade cardiovascular.

Conclusão: Após definir o ponto de corte

do índice HOMA-IR para 2,35 em uma excepcionalmente grande sub amostra de referência saudável, a coorte populacional de 10.340 indivíduos permitiu uma análise sem precedentes de investigação da resistência à insulina definida pelo HOMA-IR, permitindo a identificação de seus determinantes e sua utilidade como preditor independente e fator de risco para pré-Diabetes, Diabetes Tipo 2 e mortalidade cardiovascular. ■

Empagliflozina e Desfechos Cardiorrenais em Pacientes com Doença Renal não Proteinúrica no Estudo EMPA-REG OUTCOME

Autores: *C. Wanner, B. Zinman, J.T. George, M. Mattheus, M. von Eynatten, S.E. Inzucchi, S.J. Hauske;*

Justificativa e Objetivos: A proteinúria na doença renal crônica (DRC) é um forte preditor de risco para desfechos cardiorrenais adversos. No entanto, a DRC não proteinúrica no Diabetes Tipo 2 (DM2) é raramente estudada em ensaios clínicos, apesar das evidências epidemiológicas indicando uma mudança recente em direção a esse fenótipo. Nós exploraram o efeito da empagliflozina (EMPA) nos resultados cardiorrenais em um subgrupo de pacientes do EMPA-REG OUTCOME com DRC não proteinúrica na linha de base.

Materiais e Métodos: 7020 pacientes com DM2 e doença cardiovascular prévia foram tratados com EMPA 25 mg, 10 mg ou placebo (PBO) (acompanhamento médio de 3,1 anos). A regressão Cox, post-hoc avaliou os efeitos de EMPA vs PBO no resultado composto de morte CV/ hospitalização por ICC , morte CV, hospitalização por ICC, e resultado composto renal de incidência/agravamento da nefropatia e mortalidade por todas as causas. DRC não proteinúrica foi definida com TFGe baixa e ausência de albuminúria evidente (TFGe <60 ml/min/1,73 m^2 e UACR <300 mg/g). No geral, 1290 (18,4%) pacientes preencheram esse critério.

Resultados: Nesta análise exploratória, os efeitos benéficos do EMPA vs PBO nos resultados cardiorrenais observados em pacientes com DM2 e DRC não proteinúrica eram consistentes com todos os outros pacientes.

Conclusão: Esse resultado sugere que a ausência de proteinúria evidente pode não alterar o tratamento cardiorrenal em resposta à EMPA. O estudo EMPA-KIDNEY em andamento investiga os efeitos da EMPA nos desfechos cardiorrenais em uma ampla população com DRC com e sem Diabetes, incluindo pacientes com níveis mais baixos de proteinúria. ■

Resultado Cardiovascular a Longo Prazo após Triagem Intensiva versus Padrão de Complicações do Diabetes: Um Estudo Observacional de Mundo Real

Autores: *M. Morieri, E. Longato, M. Mazzuccato, B. Di Camillo, A. Cocchiglia, L. Gubian, G. Sparacino, A. Avogaro, S. Vigili de Kreutzenberg, G. Fadini;*

Justificativa e Objetivos: A triagem de complicações é recomendada para pacientes com Diabetes Tipo 2 (Dm2). No entanto, a intensidade e a periodicidade da triagem variam consideravelmente de acordo com o ambiente de saúde e disponibilidade de recursos. O objetivo deste estudo foi avaliar se a triagem intensiva versus padrão das complicações resulta em melhoria a longo prazo nos resultados cardiovasculares.

Materiais e Métodos: Neste estudo observacional retrospectivo, incluímos 364 pacientes com DM2 que foram encaminhados para triagem intensiva em uma clínica especializada entre 2007 e

2015. A triagem intensiva foi realizada em sessão de um dia e incluiu avaliação de fatores de risco, retinografia digital, testes para neuropatia autonômica e MNSI (Michigan Neuropathy Screening Instrument) e taxa de excreção de albumina e TFGe, cuidados com os pés, eletrocardiograma, ecocardiograma e ultra-som carotídeo. Por meio dos escores de propensão, esses pacientes foram pareados 1: 2 com os pacientes com DM frequentando a mesma clínica no mesmo período, que foram submetidos a triagem de rotina para micro e macroangiopatia em diferentes visitas durante o mesmo ano (total n=4929). Coletamos dados clínicos de registros médicos eletrônicos estruturados vinculados a códigos de alta hospitalar e causas de morte. O desfecho primário foi o 4p-MACE, definido como mortalidade cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral ou insuficiência cardíaca. Modelos de regressão proporcional de Cox foram utilizados para comparar ocorrência dos resultados nos dois grupos, ajustada para desequilíbrios residuais entre os grupos.

Resultados: 358 pacientes do grupo de triagem intensiva foram comparados com 682 pacientes no grupo padrão de triagem. Todas as características clínicas foram bem equilibradas entre os dois grupos, exceto o prevalência basal de microangiopatia, que era maior no grupo intensivo (55% vs 47%; p=0,01). O seguimento médio foi de 6,1 ± 2,9 anos. Após o ajuste para a microangio-patia basal, a incidência de 4p-MACE foi significativamente menor no grupo de triagem intensiva vs padrão (27,7 vs 36,7/1000 pessoas/ano; HR 0,69; IC95% 0,51-0,93; p=0,01). Todos os componentes do endpoint primário apresentaram taxas nominalmente mais baixas no grupo de triagem intensiva vs padrão, que foi particularmente significativo para insuficiência cardíaca (6,7 e 17,1 / 1.000 pessoas/ano; HR 0,37; IC95% 0,19-0,71, p=0,003).

Conclusão: Entre os pacientes com DM atendidos em um ambulatório especializado, a triagem intensiva de um dia de micro e macroangiopatia é seguida por melhor resultado cardiovascular a longo prazo, em comparação com triagem escalonada padrão. Embora sejam necessárias análises adicionais para validar esse achado e identificar efetores de melhores resultados, esses resultados podem refletir os benefícios do gerenciamento abrangente de Diabetes e envolvimento do paciente em triagem e cuidados intensivos. ■

Efeitos da Semaglutide uma vez por Semana versus Canagliflozina na Composição Corporal no Diabetes Tipo 2: Um Sub Estudo do Estudo SUSTAIN 8

Autores: *R.J. McCrimmon, A. Catarig, J.P. Frias, N.L. Lausvig, C.W. Roux, D. Thielke, I. Lingvay;*

Justificativa e Objetivos: O SUSTAIN 8 foi um estudo de fase 3 randomizado, duplo-cego, com semaglutide 1,0 mg uma vez por semana vs canagliflozina 300 mg uma vez ao dia durante 52 semanas em adultos com Tipo 2 Diabetes (DM2) em tratamento estável com metformina. No SUSTAIN 8, o tratamento com semaglutide levou a reduções superiores em HbA1c e peso corporal versus canagliflozina diária. Porque esses dois agentes possuem diferentes mecanismos de perda de peso, foi realizada a absorciometria de raios X de dupla energia (DXA) realizada em um subconjunto de indivíduos para investigar os efeitos do semaglutide vs canagliflozina na composição corporal.

Materiais e Métodos: Um total de 178 indivíduos foram submetidos ao DXA para avaliar a alteração na massa gorda total. As medidas suporte secundárias pré-especificadas da composição corporal

incluíram alterações na massa magra total, razão entre a massa gorda total e a massa magra total e a massa gorda visceral. Parâmetros adicionais, como circunferência abdominal também foram avaliadas post hoc. Dados do tratamento sem período de medicação de resgate foram analisados usando ANCOVA com tratamento, região e valores basais como efeitos fixos usando múltiplos, imputação para dados ausentes, onde valores ausentes foram imputados usando dados observados de sujeitos no mesmo grupo de tratamento.

Resultados: Neste subconjunto da população do SUSTAIN 8 (n=178/788), a redução geral da gordura total mais a massa magra foi de 5,7 kg com semaglutide uma vez por semana vs 4,1 com canagliflozina uma vez ao dia. Massa gorda total diminuiu 3,4 e 2,6 kg nos grupos semaglutide e canagliflozina, respectivamente (diferença de tratamento estimada [ETD] -0,79 kg [intervalo de confiança de 95% (IC): -2,10; 0,51]). De maneira similar, a a massa magra total diminuiu 2,3 e 1,5 kg (ETD -0,78 kg [IC 95%: -1,61; 0,04]). Essas mudanças resultaram em ligeiras diminuições na proporção de massa gorda total e massa magra total em ambos os grupos; reduções semelhantes foram observadas para massa de gordura visceral em ambos os braços de tratamento.

Conclusão: Tanto o semaglutide semanalmente 1,0 mg quanto a Canagliflozina 300 mg uma vez ao dia mostraram efeitos benéficos na composição corporal, incluindo redução da massa gorda total e visceral, após 52 semanas tratamento em indivíduos com DM2. Não houve diferença estatisticamente significante entre os braços para nenhum dos endpoints da composição corporal. ■

Eficácia e Segurança da Insulina Aspart de Ação Rápida em Comparação com a Insulina Aspart, Ambas Associadas à Insulina Degludec com ou sem Metformina, em Adultos com Diabetes Tipo 2

Autores: *W. Lane, K. Bozkurt, E. Favaro, H.C. Jang, M.I.S. Kjærsgaard; A. Oviedo, L. Rose, P. Senior, G. Sesti, A. Soto Gonzalez, E. Franek;*

Justificativa e Objetivos: A insulina aspart de ação rápida (aspart mais rápida) é uma insulina prandial com absorção e maior efeito precoce de redução da glicose do que a insulina aspart (Iasp). O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia e segurança do aspart mais rápida em comparação com a IAsp, ambas associadas à insulina degludec com ou sem metformina, em adultos com Diabetes Tipo 2 avançado (DM2), inadequadamente controlados com um regime basal-bolus.

Materiais e Métodos: Este foi um ensaio de 16 semanas, multicêntrico, duplo-cego e de tratamento para alvo. Depois de um período de run-in de 12 semanas para otimizar a insulina basal, os participantes foram randomizados (1:1) para receber insulina prandial aspart mais rápida (n=546) ou IAsp (n=545), ambas associadas à insulina degludec. Todas as informações disponíveis, independentemente da descontinuação do tratamento ou uso de tratamento auxiliar foram usadas para avaliação do efeito.

Resultados: A não-inferioridade (margem de 0,4%) em relação à alteração da linha de base na HbA1c 16 semanas após a randomização (endpoint primário) foi confirmada para aspart mais rápida versus IAsp (diferença de tratamento estimada [ETD] [IC 95%] -0,04% [-0,11; 0,03]; -0,39 mmol/mol [-1,15; 0,37]). A aspart mais rápida foi superior à IAsp para alteração da linha de base no incremento de glicose 1 h

pós-prandial (PPG) usando um teste de refeição (ETD [IC 95%] -0,40 mmol/L [-0,66; -0,14]; -7,23 mg/dL [-11,92; -2,55]). A alteração da linha de base no incremento de 1 h de PPG baseado em perfis de glicemia auto-medidos foi estatisticamente favorável para a aspart mais rápida após o almoço, a refeição noturna principal e em todas as refeições. A mudança da linha de base no 1,5-anidroglucitol também favoreceu a aspart mais rápida que a IAsp (ETD [IC95%] 0,50 ug/mL [0,11; 0,89]). A taxa geral de hipoglicemia severa e confirmada por glicemia capilar (equivalente a glicose plasmática <3,1 mmol/L [56 mg/dL]) foi estatisticamente significativamente menor para aspart mais rápida versus IAsp (razão de tratamento estimada [ETR] [Ic95%] 0,81 [0,68; 0,97]), assim como a taxa de hipoglicemia nas 4 horas após uma refeição (ETR [IC95%] 0,78 [0,63; 0,98]). Os perfis de eventos adversos foram semelhantes entre os tratamentos.

Conclusão: Em combinação com insulina degludec, a aspart mais rápida forneceu controle de glicemia geral eficaz e controle PPG superior e menor taxa de hipoglicemia grave ou confirmada versus IAsp em adultos com DM2 avançada inadequadamente controlada com um regime basal-bolus. ■

Eficácia do Semaglutide Oral de Acordo com a Duração do Diabetes: Uma Análise Exploratória de Subgrupos do Programa de Estudos Clínicos PIONEER

Autores: *M. Haluzik, R. Bauer, J.W. Eriksson, S.T. Hoff, K. Kallenbach, R.E. Pratley, J.B. Buse;*

Justificativa e Objetivos: O semaglutide oral é o primeiro agonista do GLP-1 oral para o tratamento do Diabetes Tipo 2. Uma análise exploratória dos dados do programa de desenvolvimento clínico global de Fase 3 a PIONEER (PIONEER 1-5 e 7-8) foi realizada para avaliar a eficácia de semaglutide oral diário 3, 7, 14 mg versus comparadores em relação à duração do Diabetes no início do estudo.

Materiais e Métodos: Foram incluídos dados de todos os pacientes que participaram do PIONEER 1-5, 7 e 8 (n=5657). Os pacientes foram agrupados de acordo com a duração do Diabetes (<5, 5-<10 e ≥10 anos) e por estudo. Dentro dos ensaios PIONEER, os pacientes foram randomizados para tratamento com semaglutide oral (3, 7 ou 14 mg) ou comparador (placebo, empagliflozina, sitagliptina ou liraglutide). Os endpoints foram alteração em relação à linha de base em HbA1c (%) e peso corporal (kg) na semana 26 (semana 52 no PIONEER 7) e os dados foram analisados para todos pacientes randomizados usando a estimativa do produto experimental.

Resultados: A duração média do Diabetes no início do estudo variou de 3,5 (PIONEER 1) a 15,0 anos (PIONEER 8) através dos ensaios. No início do estudo, a média de HbA1c (%) foi semelhante nos subgrupos de duração do Diabetes em cada estudo, enquanto o peso corporal médio foi maior e a idade menor no subgrupo com duração do Diabetes <5 anos. As reduções na HbA1c foram geralmente maiores com o aumento da dose de semaglutide oral, mas não foram afetados pela duração do Diabetes. Diferenças estimadas de tratamento em HbA1c (%) em a semana 26 (semana 52 no PIONEER 7) foi consistente em toda a faixa de duração do Diabetes. Em geral, não houve interações estatisticamente significativas entre o tratamento e a duração do Diabetes.

As chances estimadas de atingir a meta de HbA1c <7,0% foram maiores com semaglutide oral 7 mg e 14 mg versus comparadores em todos os grupos, independentemente do subgrupo de duração do Diabetes.

Conclusão: Nos ensaios PIONEER, semaglutide oral melhorou o controle glicêmico versus comparadores, com um efeito consistente entre os subgrupos de duração do Diabetes. Estes achados apoiam o uso de semaglutide oral em uma ampla população de pacientes com Diabetes Tipo 2. ■

Impacto das Diretrizes da ACC/AHA para Doença Arterial Coronariana em Pacientes com Diabetes Tipo 2 Assintomáticos com Baixo Risco de Doença Cardiovascular

Autores: *D. Moriconi, L. Nesti, A. Mengozzi, D. Tricò, A. Natali, S. Taddei, M. Nannipieri; Departamento de Medicina Clínica e Experimental, Pisa, Itália.*

Justificativa e Objetivos: É sabido que os pacientes com Diabetes têm um risco 2-3 vezes maior de desenvolver cardiopatia isquêmica do que a população em geral, por esse motivo eles são equiparados ao pacientes com doença cardíaca isquêmica manifesta. Entretanto, o teste ergométrico em diabéticos assintomáticos rotineiramente não é recomendado nas diretrizes da ESC ou ACC/AHA, encontrando utilidade apenas na presença de uma suspeita "bem fundamentada" de cardiopatia isquêmica. O objetivo do nosso estudo é avaliar a prevalência de cardiopatia isquêmica em indivíduos com Diabetes Tipo 2 (DM2) com alto e baixo risco de doença arterial coronariana (DAC).

Materiais e Métodos: Cento e quarenta pacientes com DM2, assintomáticos, que realizavam exercícios físicos regularmente, com eletrocardiografia normal em repouso, foram recrutados entre 2015 e 2018 para o estudo. Foi solicitado a cada sujeito que realizasse eletrocardiografia de esforço (ECG-estresse), além da rotina de avaliações clínicas e hematoquímicas. Então, com base na equação do Engine do UKPDS, os pacientes foram estratificados como baixo e alto risco de DAC. Quando houve suspeita de estresse no ECG para DAC, os sujeitos foram submetidos a outras avaliações cardiovasculares de acordo com a opinião do cardiologista.

Resultados: Vinte dos 140 pacientes apresentaram teste de esforço eletrocardiográfico sugestivo de DAC, com alto score de Duke e foram submetidos à cintilografia do miocárdio com dipiridamol e, no caso de positividade, à coronarografia. Quatro pacientes resultaram como falsos positivos na coronariografia a seguir enquanto 16 pacientes (11,4%) foram submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio (25%) ou intervenção coronária percutânea (75%) (grupo DAC+). Indivíduos com teste normal de ECG-estresse foram considerados DAC negativo (DAC-). Os grupos DAC- e DAC + foram semelhantes para idade, IMC, duração do Diabetes, HbA1c, níveis de pressão arterial e perfil lipídico. A prevalência do sexo masculino foi maior em DAC+ em comparação com DAC- (92% vs 75%, p=0,05), bem como a presença de albuminúria (56% vs 25%, p=0,009). Além disso, um TFGe mais baixa (72,4 ± 18,8 vs 83,7 ± 17,9, ml/min/1,73, p=0,02) e níveis mais altos de ácido úrico (5,4 ± 1,4 vs 6,2 ± 1,2 mg/dL, p=0,05) foram encontrados no grupo DAC + em comparação ao DAC-. A prevalência de DAC + em indivíduos assintomáticos com DM2 foi semelhante quando os pacientes foram divididos de acordo com a pontuação do UKDPS em baixo e alto risco de CAD (44% vs 59% CAD + vs CAD-, respectivamente, p=ns). Na regressão logística, o presença de albuminúria (p=0,01) foi o único preditor de doença arterial coronariana.

Conclusão: Embora as diretrizes atuais sugiram que o estresse no ECG deva ser reservado para pacientes em alto risco de doença cardíaca isquêmica, em nosso

estudo não há diferenças significativas na prevalência de DAC entre pacientes com DM2 de baixo e alto risco. Por esse motivo, estudos mais extensos podem ser úteis para melhor estratificar o risco cardiovascular em pacientes diabéticos assintomáticos. ■

Microbiota Jejunal em Pacientes Obesos Mórbidos e sua Associação com Resistência à Insulina e Metformina

Autores: *C. Gutierrez Repiso, I. Moreno-Índias, G. Martín-Núñez, S. García-Serrano, S. Valdés, M. Gonzalo, A. Rodríguez-Cañete, F. Moreno-Ruiz, E. García-Fuentes, F. Tinahones;*

Justificativa e Objetivos: A maioria dos estudos que avalia a relação entre obesidade e microbiota intestinal em humanos foram realizados com amostras fecais devido à sua fácil acessibilidade. No entanto, há poucas informações sobre a composição da microbiota do intestino delgado. A maior parte da digestão e absorção de nutrientes ocorre no intestino delgado. A mucosa intestinal é essencial para a manutenção da homeostase. A microbiota associada à mucosa interage e pode afetar o epitélio intestinal e o sistema imunológico. O objetivo do presente estudo é descrever a composição da microbiota jejunal em obesos mórbidos, sua ligação com a resistência à insulina e o tratamento com metformina.

Materiais e Métodos: O estudo foi realizado em 40 pacientes obesos mórbidos submetidos a Bypass gástrico em Y de Roux. Durante a cirurgia, foram obtidas amostras de biópsia jejunal (40 cm a partir do ligamento de Treitz). Os pacientes foram classificados de acordo com o valor do HOMA-IR (HOMA-IR Alto e HOMA-IR Baixo) (ambos os grupos sem tratamento para DM2) e indivíduos com DM2 que estavam apenas recebendo tratamento com metformina (DM2-metf). Os dados gerados pelo sequenciamento de alto rendimento do DNA foram analisados usando QIIME2 v2019.1.

Resultados: As medidas de diversidade α mostraram que o índice OTUs observado foi significativamente maior no Grupo HOMA-IR Alto comparado ao grupo HOMA-IR Baixo (q=0,011). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos índices de diversidade α nem de diversidade β. No nível do filo, análises ANCOM mostraram que Proteobacteria, Bacteroidetes e Fusobacteria foram significativamente maiores no grupo HOMA-IR Alto comparado ao grupo HOMA-IR Baixo (W=2, W=1 e W=2 respectivamente). Em nível de gênero, no grupo HOMA-IR Baixo a abundância de Ruminococacceae, Rikenellacea, Bifidobacteriaceae, Odoribacteraceae, Deferribacteraceae, Liste riaceae e Bacillaceae foi significativamente maior que no grupo DM2-metf (W=1 em todos casos), enquanto a abundância de Halomonadaceae, Comamonadaceae, Propionibacteriaceae e Thermaceae fora significativamente maior no grupo DM2-metf do que no grupo HOMA-IR Baixo (W=1 em todos os casos exceto Halomonadaceae (W=22).

Conclusão: A composição da microbiota no nível do filo e a diversidade α são alteradas nos estados de insulina resistência. O tratamento com metformina está associado a variações na composição da microbiota no nível de família. A diferença na quantidade de Halomonadaceae merece uma investigação mais aprofundada. ■

Para Diabetes Tipo 1, a CGM em Tempo Real é mais Importante que o Método de Administração de Insulina: 3 Anos de Acompanhamento no Estudo COMISAIR

Autores: *J. Soupal, L. Petruzelkova, G. Grunberger, C. Parkin, M. Flekač, A. Hásková, E. Horová, J. Škrhajr, J. Škrha, S. Svacina, M. Prazny;*

Justificativa e Objetivos: Este estudo avaliou o impacto clínico do uso de sensores em esquemas de tratamentos com insulina (monitoramento contínuo em tempo real da glicose [rtCGM] com várias injeções diárias [MID] ou bomba de insulina com sensor [SAP]) em comparação com regimes de insulina (MID ou infusão subcutânea contínua de insulina [CSII]) com automonitorização da glicemia (SMBG).

Materiais e Métodos: Este ensaio clínico de 3 anos, não randomizado, prospectivo e na vida real, acompanhou 94 Pacientes com DM1 (n=22, rtCGM + MDI; n=26, SAP; n=21, SMBG + MID; n=25, SMBG + CSII). Os principais endpoints foram redução de A1C, tempo no alvo (3,9-10 mmol/L [70-180 mg/dL]), tempo abaixo do alvo (<3,9 mmol/L [<70 mg/dL]), variabilidade glicêmica e incidência de hipoglicemia.

Resultados: Aos 3 anos, os grupos SAIR (rtCGM + MID e SAP) apresentaram A1C significativamente menor (7,0% [53 mmol/mol], p=0,0002 e 6,9% [52 mmol/mol], p<0,0001, respectivamente), em comparação com o Grupos SMBG + CSII e SMBG + MID (7,7% [61 mmol/mol], p=0,1.000 e 8,0% [64 mmol/mol], p=0,3574, respectivamente), sem diferença significativa entre os grupos rtCGM. Melhorias significativas na porcentagem de tempo no alvo foram observadas nos subgrupos SAIR (rtCGM + MID, 48,7% para 69,0%, p<0,0001; SAP, 50,9% a 72,3%, p<0,0001) e reduções significativas no tempo abaixo do alvo (p = 0,0287, p=0,0325, respectivamente), mas não nos subgrupos SMBG. Sete episódios de hipoglicemia grave ocorreram: 5 nos grupos SMBG; 2 nos grupos SAIR.

Conclusão: O uso de rtCGM foi superior ao SMBG na redução de A1C, hipoglicemia e outros parâmetros em indivíduos com DM1, independentemente do método de administração de insulina. O uso do rtCGM + MID pode ser considerada uma alternativa equivalente, mas de menor custo, à terapia com bomba de insulina com sensor e superior ao tratamento com terapia SMBG + MID ou SMBG + CSII. ■

Oportunidades Perdidas para Diagnóstico Oportuno e Encaminhamento de Pacientes com Diabetes Tipo 2 com Alto Risco de Doença Hepática Gordurosa

Autores: *K. Grdinovac, DC Robbins;*

Justificativa e Objetivos: Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) apresentam maiores taxas de gordura no fígado (FLD) em comparação com aqueles sem DM, mas as diretrizes sobre Diabetes falham em destacar a importância de triagem de fibrose e encaminhamento para hepatologia, potencialmente negligenciando uma grande proporção de pacientes em risco de progressão para doença hepática avançada. A identificação e tratamento precoces de pacientes com DM2 em risco para a FLD é crucial para evitar sérias consequências à saúde e reduzir os encargos econômicos para o sistema de saúde. Em uma análise retrospectiva de todos os pacientes com DM2 em nossa grande clínica terciária, avaliamos o prevalência de pessoas em risco para FLD (NAFLD Fibrosis Score, Fib-4 Score) e a proporção daqueles com FLD documentado e encaminhamento para clínicas especializadas em fígado.

Materiais e Métodos: Os dados do EpicCare EMR foram analisados usando a University of Kansas Medical Center i2b2-based clinical data repository (HERON). Os dados foram coletados para 3.302 pacientes

que compareceram à clínica entre janeiro de 2016 e fevereiro de 2019. Os escores de fibrose NAFLD e Fib-4 foram calculados para 1) sem encaminhamento documentado de FLD ou hepatologia e comparado aos escores de risco 2) aqueles com FLD e co-gestão por hepatologia. O teste T não pareado e o teste qui-quadrado determinaram significância onde aplicável.

Resultados: Dos 3.302 pacientes com DM2, 3.015 (91,3%) não tinham FLD documentada ou afiliação com clínica de hepatologia. Com base no NAFLD Fibrosis Score, 2.275 pacientes (75%) se qualificaram para encaminhamento de hepatologia, apresentando pelo menos score de risco intermediário de fibrose. Especificamente, 976 (32,37%) apresentaram fibrose avançada, enquanto outros 1.299 (43,08%) apresentaram escores intermediários. Além disso, o escore Fib-4 mostrou que um terço se qualificava para encaminhamento hepatológico com pontuação intermediária ou de alto risco, 32,64% e 6,07%, respectivamente.

Comparamos pacientes que não haviam sido encaminhados para clínica especializada com aqueles que já estavam sendo atendidos lá (n=287, 8,69%). Desses, 193 (67,25%) apresentaram no score NAFLD F3-4, enquanto 73 (25,44%) apresentaram escores intermediários; 149 (51,92%) apresentaram escores Fib-4 indicando alta probabilidade de fibrose, enquanto 81 (28,22%) apresentaram escores intermediários. Pacientes sem FLD documentada eram mais velhos de aqueles com FLD e visitas à hepatologia (61,5 anos [13,3] e 59,7 anos [11,3], respectivamente, p=0,028). O dois grupos não diferiram significativamente por sexo, IMC ou HbA1c. Pacientes com FLD e acompanhamento do hepatologista foram desproporcionalmente mais brancos versus não-brancos (p<0,05).

Conclusão: Pacientes com Diabetes que podem portar FLD são frequentemente não identificados na clínica de DM, adiando encaminhamento para a hepatologia. Menos de 10% dos nossos pacientes com DM e FLD eram co-gerenciados por hepatologista. No entanto, dos demais pacientes, 75% se qualificavam para encaminhamento para hepatologista com base no escore NAFLD e 38% se qualificavam pelo escore Fib-4. A utilização consistente dos escores de fibrose NAFLD e Fib-4 pode identificar pacientes em risco de fibrose hepática avançada e iniciar intervenções oportunas para prevenir ou reduzir morbidade e mortalidade. Indiscutivelmente, o NAFLD Fibrosis Score pode ser uma melhor ferramenta de triagem população, pois inclui DM ou glicemia de jejum comprometida como risco de fibrose. ■

Semaglutide Oral Melhora o Metabolismo Lipídico e Glicemia Pós-prandial e Atrasa a Primeira Hora do Esvaziamento Gástrico em Indivíduos com Diabetes Tipo 2

Autores: *K. Dahl, J. Blundell, C. Gibbons, A. Brooks, F. Almazedi, S.T. Hoff, S. Lövdahl, T.A. Bækdal;*

Justificativa e Objetivos: Administração subcutânea (s.c.) de semaglutide, um análogo do GLP-1, melhora o metabolismo da glicose pós-prandial (GPP) e lipídico pós-prandial (LPP) e atrasa o esvaziamento gástrico da primeira hora (EG) em indivíduos com obesidade e sem Diabetes Tipo 2 (DM2). Neste estudo, os efeitos de uma nova formulação oral de semaglutide uma vez ao dia no metabolismo pós-prandial e no esvaziamento gástrico foram investigados em indivíduos com DM2.

Materiais e Métodos: Neste estudo cruzado, duplo-cego, indivíduos do sexo masculino e feminino com DM2 foram randomizados para uma sequência de tratamento de dois períodos de 12 semanas

com semaglutide oral / placebo ou placebo / semaglutide oral, separados por um período de washout de 5-9 semanas. Semaglutide oral teve a dose titulada para o estado estacionário em 14 mg através de duas etapas de dosagem de 3 mg e 7 mg em 4 semanas. No final de cada período de tratamento, o metabolismo pós-prandial foi avaliado após um café da manhã padronizado, os metabolismos GPP e LPP foram avaliados após um café da manhã padronizado rico em gordura, e o EG foi avaliada (pelo teste de absorção de paracetamol) após um almoço padronizado. O endpoint primário foi a AUC da glicose sérica de 0 a 5 horas (AUC0-5h) após o início do café da manhã padronizado.

Resultados: 15 indivíduos foram randomizados (13 homens/2 mulheres, idade média de 58,2 anos, HbA1c média 6,9%, IMC médio 30,8 kg/m^2), dois dos quais se retiraram antes de concluir o estudo. Após 12 semanas do tratamento, os níveis de glicemia em jejum foram significativamente menores e os níveis de peptídeo C significativamente maiores com semaglutide oral vs placebo. Após um café da manhã padronizado, a glicemia pós-prandial (AUC0-5h) e incrementos médios pós-prandiais em glicose (área incremental média sob a curva de 0 a 5 horas [iAUC0-5h]) foram significativamente mais baixos com semaglutide oral versus placebo. O glucagon pós-prandial também foi significativamente reduzido com semaglutide oral. Não foram demonstradas diferenças significativas nos níveis séricos de insulina em jejum ou pós-prandiais. Resultados semelhantes para o metabolismo da glicose foram observados após um café da manhã padronizado rico em gordura. Níveis de jejum de colesterol total, LDL e VLDL-colesterol, triglicerídeos (TG) e apolipoproteína B48 foram significativamente menores com semaglutide oral versus placebo após 12 semanas de tratamento. Além disso, TG pós-prandial (AUC0-8h) e incrementos médios pós-prandiais de TG (iAUC0-8h) foram significativamente mais baixos para semaglutide oral versus placebo. Colesterol VLDL pós-prandial e a apolipoproteína B48 também foram significativamente reduzidos com semaglutide oral. Durante a primeira hora após um refeição, o EG foi retardado (redução de 31% no paracetamol AUC0-1h) com semaglutide oral versus placebo, que poderia explicar pelo menos parte do efeito na GPP e LPP.

Conclusão: Semaglutide oral melhorou significativamente a glicemia de jejum e pós-prandial e o metabolismo lipídico e retardo do EG durante a primeira hora pós-prandial, resultados consistentes com os observados com semaglutide s.c. ■

Sensibilidade à Insulina Durante a Noite e Características de Secreção de Insulina em Indivíduos com Diabetes Tipo 2

Autores: *C. Fabris, A. Basu, R. Basu;*

Justificativa e Objetivos: Um bom entendimento da regulação noturna da homeostase da glicose é essencial para otimizar o tratamento noturno tanto no Diabetes Tipo 1 quanto no Tipo 2 (Dm2). Em DM2, especificamente, hiperglicemia em jejum foi associada ao aumento da produção endógena de glicose (PEG) pela manhã. No entanto, um estudo recente mostrou que a PEG em DM2 permanece essencialmente inalterada durante a noite, exibindo valores constantemente mais altos do que nos controles não diabéticos (ND). Ao recorrer ao mesmo conjunto de dados, o objetivo deste trabalho é rastrear a sensibilidde à insulina (SI) e a taxa de secreção de insulina (ISR) em indivíduos DM2 e ND durante a noite e avaliar se os perfis diferem entre as duas coortes estudadas.

Materiais e Métodos: Vinte sujeitos com ND (12 homens, idade 56±11 anos, IMC 31 ±3 kg/m^2; média ± dp) e 23 indivíduos com DM2 (11 homens, idade 53±11 anos, IMC 33 ± 4 kg/m^2, HbA1c 7,9±1,0%) completaram o estudo. Os participantes foram admitidos na Unidade de Ensaios de Pesquisa Clínica da Clínica Mayo às 1600 horas do dia 1; no dia 2, eles receberam refeições padronizadas às 0700, 1200 e 1700 horas; às 20:00 horas, um cateter de pressão arterial foi inserido em uma artéria radial para obter amostras arteriais durante a noite; às 07:00 horas do dia 3, todas as amostras de sangue foram interrompidas e os participantes receberam alta. Neste estudo, as concentrações de glicose e insulina durante a noite foram utilizadas para estimar a SI, recorrendo a um novo algoritmo baseado no filtro de Kalman, que depende em uma variação do modelo mínimo de glicose oral associado com o estado SI e permite rastrear SI na ausência de refeições; além disso, a ISR foi estimada a partir de dados do peptídeo c, usando o modelo mínimo do peptídeo c e deconvolução não-paramétrica estocástica. Os valores de SI e ISR às 01:00, 04:00 e 07:00 horas foram comparados entre os dois grupos por medidas repetidas ANOVA mista; comparações post-hoc dos médias foram calculadas entre os grupos.

Resultados: Os perfis SI e ISR durante a noite são mostrados na figura, juntamente com os dados de glicose e insulina. SI é significativamente menor em DM2 vs. ND em todos os momentos considerados ($p<0,001$). ISR é significativamente maior em DM2 em todos os momentos ($p<0,05$), apesar da diferença entre médias diminuir progressivamente ao longo a noite de 0,101 a 0,054 nmol/min.

Conclusão: A análise indica que o SI é essencialmente constante em indivíduos com DM2 e ND ao longo de toda a noite, com valores significativamente menores no grupo DM2, enquanto a ISR diminui progressivamente da noite para o dia.

Esse resultado pode ser usado para informar a titulação de medicamentos e ajustes de insulina de ação prolongada ou basal com o objetivo de otimizar o controle glicêmico noturno. Devido a perturbações mínimas durante o período noturno, os médicos têm a possibilidade de aumentar a agressividade do tratamento noturno, com o objetivo de restaurar o turnover da glicose durante a noite e reduzir os níveis glicêmicos para valores normais. Para este fim, saber como a secreção e ação da insulina mudam durante a noite em indivíduos com DM2 pode permitir otimizar estratégias de tratamento com insulina e maximizar a os resultados de glicemia. ■

Semaglutide Oral Reduz o Apetite e a Ingestão de Calorias e Melhora o Controle Alimentar em Indivíduos com Diabetes Tipo 2

Autores: *J. Blundell, C. Gibbons, S.T. Hoff, S. Lövdahl, K. Dahl, T.A. Bækdal;*

Justificativa e Objetivos: Foi demonstrado que o semaglutide subcutâneo, um análogo do GLP-1 reduz o apetite e a ingestão de energia em obesos. Semaglutide está em desenvolvimento para uso oral uma vez ao dia para o tratamento do Diabetes Tipo 2 (Dm2). Este estudo comparou o efeito do semaglutide oral uma vez ao dia no apetite e ingestão de calorias com placebo em indivíduos com DM2.

Materiais e Métodos: Os indivíduos foram randomizados para um ensaio cruzado, duplo-cego, de dois períodos, com período de 12 semanas de semaglutide oral (com aumento da dose para estado estacionário de 14 mg), seguido de placebo por 12 semanas ou vice-versa, separados por um período de *washout* de 5 a 9 semanas. No final de cada período de 12 semanas, houve

um período em que os pacientes permaneceram em casa por quatro dias em que a ingestão de energia foi medida durante um almoço *ad libitum*, jantar e lanche à noite. As classificações de apetite foram medidas usando uma escala analógica visual (EVA) após jejum noturno e durante testes em até 5 horas de um café da manhã padronizado e até 8h de um café da manhã padronizado rico em gordura. O controle da alimentação e o controle do desejo foram avaliados usando o Questionário de Controle da Alimentação (CoEQ). Alterações no peso corporal e composição após o tratamento foram avaliadas por pletismografia de via aérea; estes são relatados para o primeiro período de tratamento apenas devido a um possível efeito rebote em indivíduos que receberam semaglutide oral no primeiro período.

Resultados: Quinze sujeitos foram randomizados (13 homens, idade média de 58,2 anos, média de HbA1c 6,9%, média IMC 30,8 kg/m^2), dois dos quais se retiraram antes de concluir o estudo. A ingestão de energia ad libitum foi reduzida com semaglutide oral versus placebo durante a refeição do almoço, a refeição da noite e a lanche da noite, levando a uma redução no consumo total diário de energia de 5096 kJ. Classificações médias do EVA de palatabilidade após a refeição não indicaram aversão alimentar com semaglutíde oral ou placebo. Não houve diferenças significativas entre semaglutide oral e placebo nas classificações gerais de apetite antes da refeição (em jejum) ou durante uma refeição padronizada no café da manhã. Após a refeição padronizada rica em gorduras no café da manhã, houve classificação média de plenitude pós-prandial significativamente maior em indivíduos tratados com semaglutide oral em comparação com placebo. Não foram observadas outras diferenças significativas nas classificações de apetite após uma refeição padronizada e rica em gorduras no café da manhã. O CoEQ indicou menos desejos de comida e melhor controle de alimentação com semaglutide vs placebo. Durante o primeiro período de tratamento, a média ± DP de perda de peso corporal com semaglutide foi de 2,9 ± 4,3kg vs 1,2 ± 3,2kg com placebo. A perda de peso corporal com semaglutide oral foi atribuível à perda de massa gorda corporal.

Conclusão: Doze semanas de tratamento com semaglutide oral uma vez ao dia resultaram em redução da ingestão calórica em indivíduos com DM2. O apetite permaneceu inalterado, o controle da alimentação melhorou e o peso corporal foi reduzido. ■

Relação entre Controle Glicêmico e Perda de Peso com Efpeglenatide uma vez por Semana em Pacientes com Diabetes Tipo 2 não Controlado: Uma Subanálise do EXCEED 203

Autores: *M.E. Trautmann, J. Rosenstock, C. Morales,, U. Wendisch, G. Dailey, M. Hompesch, I. Choi, J.Kang, J. Stewart, I. Ogbaa, CH. Sorli, K.-H. Yoon;*

Justificativa e Objetivos: O efpeglenatíde é um agonista do GLP-1 de ação prolongada (GLP-1 RA), administrado por injeção subcutânea uma vez por semana, atualmente sendo desenvolvido para melhorar controle glicêmico em pacientes com Diabetes Tipo 2 (DM2). O EXCEED 203 é um estudo de 12 semanas com efpeglenatide (0,3, 1, 2, 3 ou 4 mg semanal) comparado ao placebo (PBO) e referenciado open label com liraglutide 1,8 mg em DM2 não controlado (naïve/metformina em monoterapia) que demonstrou melhora significativa em HbA1c para todas as doses de efpeglenatide ≥ 1 mg e reduções no peso corporal para efpeglenatide 3 e 4 mg.

Materiais e Métodos: Esta subanálise

exploratória investigou qualquer relação potencial entre controle glicêmico e efeitos de perda de peso observados no EXCEED 203.

Resultados: Em todas as doses de Efpeglenatide ≥ 1 mg e em duas populações combinadas (grupo de baixa dose: Efpeglenatida 1 e 2 mg; grupo com altas doses: Efpeglenatida 3 e 4 mg) vs PBO, maiores proporções de pacientes atingiram significativamente o endpoint composto de HbA1c < 7% (<54 mmol/mol) e perda de peso > 3kg (p<0,05 para todos). A análise de regressão linear não revelou correlação entre a mudança na HbA1c e alteração no peso corporal ao longo do estudo para todas as doses de Efpeglenatida ≥ 1 mg. Efpeglenatida foi bem tolerado com eventos adversos espelhando os conhecidos para os GLP-1 RAs.

Conclusão: O Efpeglenatide foi associado a maiores proporções de pacientes que atingiram o *endpoint* composto de HbA1c <7% (<54 mmol/mol) e perda de peso >3 kg vs PBO sem evidência de que os efeitos do Efpeglenatide na redução da glicose fossem dependentes da perda de peso. ■

Sotagliflozina, um Inibidor Duplo de SGLT1 e SGLT2, em Pacientes com Sobrepeso / Obesidade com Diabetes Tipo 1: Abordando Necessidades não Atendidas como Terapia Adjuvante à Insulina

Autores: *T. Danne, J. Frias, J. Ampudia-Blasco, P. Miossec, R. de Cassia Castro, T. Zhou, Z. Doder, P. Bancos, S. Sawhney, S. Edelman;*

Justificativa e Objetivos: Até 50% dos pacientes que vivem com Diabetes Tipo 1 (DM1) estão com sobrepeso ou obesidade, o que contribui para o aumento do risco de complicações micro e macrovasculares. A sotagliflozina (SOTA), um inibidor duplo de SGLT1 e SGLT2, melhora o controle glicêmico e reduz o peso corporal (PC) como adjuvante à insulina em pacientes DM1 e pode atender a uma importante necessidade não atendida em pacientes com sobrepeso/obesidade.

Materiais e Métodos: No programa clínico da fase 3, SOTA como complemento à insulina demonstrou eficácia com perfil de segurança adequado e, em geral, um perfil benefício-risco positivo em comparação com insulina otimizada sozinha em pacientes com DM1. Nesta análise *post hoc*, dados de eficácia (24 semanas) e de segurança (52 semanas) dos estudos combinados Tandem 1 e 2 foram analisados em pacientes com IMC basal ≥ 27 kg/m², limiar em que uso de farmacoterapia é recomendada em pacientes com excesso de peso e comorbidades como Diabetes, de acordo com as diretrizes.

Resultados: As características basais foram comparáveis entre os grupos (média [DP] em todos os SOTA versus placebo): idade de entrada no estudo 45,7 (12,3) vs 43,3 (12,6) anos; idade no diagnóstico de DM1 23,3 (12,7) vs 21,6 (12,8) anos; IMC 32,2 (4,2) vs 32,0 (4,2) kg/m^2; dose diária total de insulina: 0,78 (0,36) vs 0,81 (0,37) UI/kg. SOTA 200 e 400 mg como adjuvante à insulina resultaram em maior redução de HbA1c e PC versus insulina isolada (placebo) com aumento da porcentagem de tempo no alvo medido por monitorização contínua da glicose (CGM) de 70-180 mg/dL (3,9-10 mmol/L). A redução da pressão arterial sistólica (PAS) foi maior com SOTA 400 mg que placebo. O perfil de segurança foi consistente com os dados publicados em toda a população. Houve numericamente menos eventos graves de hipoglicemia e menos eventos de hipoglicemia documentada ≤ 55 de mg/dL (3,1 mmol/L) nos braços SOTA versus placebo, mas uma maior incidência de cetoacidose diabética (CAD) positivamente adjuvadas nos braços SOTA como “Sim, com certeza” e “sim, provavel-

mente," vs placebo. No geral, houve uma tendência para melhora do perfil de eficácia e segurança em pacientes com IMC ≥27 kg/m² em comparação com a população geral do estudo.

Conclusão: SOTA como terapia adjuvante à insulina em pacientes com sobrepeso/obesidade com DM1 apresenta benefícios para várias necessidades não atendidas nesta população de alto risco, melhorando o controle glicêmico e reduzindo o peso e PAS, com um perfil de segurança aceitável. ■

MADA Recomenda Uso Mais Amplo de Novos Medicamentos para Controle da Glicemia

Autora: *Miriam E. Tucker.*

Para 2020, a *American Diabetes Association (ADA)* faz duas recomendações de mudança de paradigma para expandir o uso de novos medicamentos para controle de glicemia em pacientes com Diabetes Tipo 2.

Também novo e digno de nota nos *Standards of Medical Care in Diabetes* — 2020, publicado on-line em 20 de dezembro na *Diabetes Care*, é uma subseção sobre o gerenciamento do Diabetes Tipo 1 em idosos e as novas recomendações da A1c para crianças e adolescentes.

Para 2020, a ADA agora aconselha os médicos a considerar a prescrição de inibidores do SGLT2 ou agonistas do GLP-1 para pacientes com alto risco de doença cardiovascular aterosclerótica, insuficiência cardíaca ou doença renal crônica (DRC), além de pacientes com doença já estabelecida, conforme recomendado anteriormente.

E a ADA agora recomenda que a consideração pelo uso desses medicamentos seja independente da linha de base do paciente ou da meta individualizada de A1c. Anteriormente, agentes farmacológicos adicionais eram recomendados apenas quando A1c estava acima do objetivo, apesar do uso de metformina como medicação de primeira linha e intervenções no estilo de vida.

A nova orientação (na seção 9) foi baseada em análises de ensaios cardiovasculares que incluíram pacientes com alto risco, além daqueles com doença estabelecida e aqueles com A1c modestamente elevada, como o ensaio REWIND com dulaglutide (Trulicity, Lilly), afirmou ao *Medscape Medical News* o presidente do Comitê de Prática Profissional da ADA, Joshua J. Neumiller, PharmD, CDE, em uma entrevista.

"Decidimos, com base na análise das evidências, dizer que, se os pacientes apresentarem risco, devemos considerar o uso desses agentes (assim como naqueles com doença estabelecida), e não apenas baseado no efeito de redução da glicose. Este é um conceito bastante novo", disseram Neumiller, vice-presidente e Allen I. White, professor associado de farmacoterapia da Universidade Estadual de Washington, Spokane.

"Eu acho que isso vai ser uma mudança de paradigma. Eu acho que haverá uma enorme necessidade de educação sobre essa recomendação específica e como implementá-la na prática", acrescentou.

A recomendação também foi incorporada na revisão de 2020 do Consenso conjunto da ADA/EASD para o tratamento da hiperglicemia no Diabetes Tipo 2, publicada em 19 de dezembro na *Diabetes Care* e na Diabetologia.

E, pelo segundo ano consecutivo, a seção sobre doenças cardiovasculares e gerenciamento de riscos (seção 10) é endossada pelo *American College of Cardiology*. ■

Novidades para o Diabetes Tipo 1: Idosos, Novo Alvo de A1c para Crianças

Autora: *Miriam E. Tucker*

Fonte: *ADA - Advises Wider Use of Newerglucose Lowering Drugs - MEDSCAPE*

Os Padrões de Cuidado para 2020 adicionaram uma nova subseção sobre Diabetes Tipo 1 à seção sobre idosos

(seção 12), considerando que as pessoas com Diabetes Tipo 1 estão vivendo mais e têm necessidades de saúde distintas daquelas com Diabetes Tipo 2.
"Muita discussão na seção de idosos foi sobre simplificação... por isso, era importante enfatizar algumas das advertências relacionadas ao Diabetes Tipo 1, nas quais eles precisam tomar insulina, enfatizando o envolvimento do cuidador e da família e tendo orientadores para os pacientes quando fazem a transição para cuidados prolongados e outras instalações em que os profissionais podem estar menos familiarizados com o tratamento do Diabetes Tipo 1", disse Neumiller.

"Acho que é uma atualização muito importante este ano", enfatizou.

Para crianças e adolescentes, a meta geral de A1c geral de 7,5% foi alterada para 7,0%. Mas, como no passado, a meta deve ser individualizada para cima ou para baixo com base nas necessidades e na situação do paciente e da família.

"Isso agora está melhor alinhado com o que dizemos para adultos, com a individualização. Dá aos profissionais de saúde um pouco mais de especificidade na escolha de alvos... Dizemos agora que um objetivo geral é inferior a 7% para muitas crianças, mas mais ou menos rigoroso em certas situações", disse ele. ■

Hipoglicemia Grave em Idosos com DM1 pode Piorar a Cognição

Autores: *Mary E. Lacy at all*

Achados observados para hipoglicemia recente e ao longo da vida em idosos com Dt1

Tanto a hipoglicemia grave recente quanto a hipoglicemia grave ao longo da vida estão associadas a uma pior cognição entre os

idosos com Diabetes Tipo 1, de acordo com um estudo publicado *on-line* em 27 de dezembro na *Diabetes Care*.

Mary E. Lacy, Ph.D., da Universidade da Califórnia em San Francisco, e colegas avaliaram a associação entre hipoglicemia grave e função cognitiva em 718 idosos (idade média, 67,2 anos) com Diabetes Tipo 1 participando do *Study of Longevity in Diabetes*.

Os pesquisadores descobriram que 32% dos participantes relataram hipoglicemia grave recente e 50% relataram hipoglicemia grave ao longo da vida. Os participantes com histórico recente de hipoglicemia grave apresentaram escores de cognição global significativamente mais baixos em comparação com aqueles sem hipoglicemia grave. Especificamente, pontuações significativamente mais baixas no idioma, função executiva e memória episódica foram associadas à exposição recente à hipoglicemia grave, enquanto a função executiva significativamente menor foi associada à exposição ao longo da vida. Houve associação entre hipoglicemia grave recente e cognição global comprometida (odds ratio, 3,22) e comprometimento cognitivo no domínio da linguagem (odds ratio, 3,15). "Esses achados sugerem um papel deletério da hipoglicemia grave na

saúde cerebral de pacientes idosos com Diabetes Tipo 1 e destacam a importância da prevenção da hipoglicemia grave", escrevem os autores. ■

Novo Nordisk, nos EUA, Oferece Insulina Gratuita a Pacientes com Necessidade Imediata

A Novo Nordisk disse que ofereceria suprimento único e gratuito de insulina para pessoas em necessidade imediata e em risco de racionar o medicamento, cujo preço crescente atraiu críticas ferozes de legisladores e reguladores.

A Novo Nordisk disse que pacientes com receita médica podem obter um suprimento único gratuito de até três frascos ou dois pacotes de canetas de insulina, após os quais devem encontrar uma solução à longo prazo dentre suas outras ofertas de acessibilidade.

A farmacêutica disse que os pacientes dos EUA podem comprar três frascos ou dois pacotes de canetas insulinas análogas por US$ 99, seguindo movimentos semelhantes dos rivais Sanofi SA e Eli Lilly and Co.

O custo da insulina para o tratamento de Diabetes Tipo 1 nos Estados Unidos quase dobrou a partir de 2012 até 2016, levando alguns pacientes a colocar sua saúde em risco racionando o medicamento.

No ano passado, após fortes críticas aos preços, Eli Lilly começou a vender uma versão pela metade do preço de sua insulina Humalog e a Sanofi disse que reduziria o custo de seus produtos de insulina para US$ 99 por mês para alguns pacientes.

A Novo também anunciou o lançamento de versões mais baratas de sua insulina mais prescrita, a Novolog (Novorapid no Brasil). ■

FreeStyle Libre: 'Adição Conveniente e Valiosa' à Monitorização de Glicose

Autora: *Miriam E. Tucker*

O sistema de monitorização de glicose FreeStyle Libre, da Abbott, melhora alguns aspectos do controle da glicemia e da qualidade de vida em pessoas com Diabetes, sugerem dois novos estudos prospectivos de mundo real.

As descobertas de um dos estudos, de mais de 1000 indivíduos com Diabetes de um registro holandês nacional, o FLARE-NL, foram publicadas on-line em 9 de dezembro no BMJ *Open Diabetes Research and Care* por Marion J. Fokkert, BAS e colegas.

O outro estudo, *FUTURE*, com quase 2000 adultos com Diabetes Tipo 1 em centros especializados na Bélgica, foi publicado on-line em 16 de dezembro no *Diabetes Care* por Sara Charleer, PhD, e colegas.

O sistema Libre - também conhecido como monitorização contínua da glicose intermitentemente (CGM) ou monitoramento instantâneo da glicose - foi aprovado pela primeira vez para uso em pacientes na Europa em 2014 e nos Estados Unidos em 2017.

Difere dos sistemas CGM em tempo real, pois os resultados só podem ser obtidos pelo usuário digitalizando um sensor usado na parte superior do braço, em vez de os dados serem retransmitidos automaticamente para um receptor. Não requer aferição da ponta do dedo.

Uma versão mais recente (FreeStyle Libre 2) com alarmes para níveis altos e baixos de glicemia está disponível na Europa, mas ainda não nos Estados Unidos.

Em ambos os estudos, o uso do Libre de primeira geração por até 1 ano reduziu a hipoglicemia e o absenteísmo no trabalho. No estudo holandês, houve também uma redução significativa na A1c e hospitalização relacionada ao Diabetes, e menos carga de doença relatada.

No estudo belga, os usuários do Libre - que faziam as leituras em média 9,7 vezes por dia - relataram maior satisfação com o tratamento, mas o A1c não se alterou significativamente.

Este é "o maior estudo observacional da vida real até o momento investigando a eficácia do CGM intermitentemente [Libre] sob condições cotidianas em uma população geral com Diabetes Tipo 1", enfatizam os autores.

Nenhum dos estudos foi financiado diretamente pela Abbott.

Menos Absenteísmo no Trabalho e Hipoglicemia e Menor Nível de A1c

O estudo holandês prospectivo incluiu 1365 adultos em todo o país, dos quais 77% tinham Diabetes Tipo 1, 16% tinham Diabetes Tipo 2 e o restante tinha outras formas de Diabetes. As avaliações foram feitas na linha de base, 6 e 12 meses após o início do uso do Libre.

No geral, os níveis médios de A1c caíram de 64,1 mmol/mol (8,0%) na linha de base para 59,2 mmol /mol (7,6%) após 6 meses (P<0,001) e 60,1 mmol/mol (também 7,6%) em 12 meses (P<0,001).

Por tipo de Diabetes, as reduções em A1c variaram de –3,3 mmol/L para aqueles com Diabetes Tipo 1 a –6,2 mmol/mol para aqueles com Diabetes Tipo 2.

O uso do Libre teve o maior impacto entre os indivíduos tratados com insulina com A1c basal superior a 70 mmol/mol (8,5%), apesar dos esforços máximos usando o monitorização com a ponta dos dedos e intervenções intensivas no estilo de vida.

Pacientes com frequente hipoglicemia inesperada também experimentaram melhorias significativas na A1c, enquanto a A1c permaneceu estável em outros grupos, incluindo indivíduos com hipoglicemia assintomática, aqueles com contraindicações para picadas de dedo (por exemplo, músicos) ou aqueles para quem até episódios hipoglicêmicos raros poderiam ter consequências graves (por exemplo, Motoristas de caminhão).

Melhorias significativas com o Libre foram observadas nas pontuações no componente mental *Short Form Health Survey* versão 2 (mas não no componente físico) e no EuroQol 5D, ambas medidas de qualidade de vida relacionada à saúde.
A porcentagem de indivíduos com qualquer evento hipoglicêmico caiu de 93,5% para 91,0% em 12 meses (P<0,05).

A porcentagem de internações hospitalares relacionadas ao Diabetes diminuiu de 13,7% para 4,7% (P<0,05), e a porcentagem que relatou absenteísmo no trabalho foi reduzida de 18,5% para 7,7% (P<0,05).

"Uma Adição Valiosa às Opções de Tratamento"

"Pode-se concluir que uma grande proporção de pessoas com Diabetes usando a monitorização instantânea da

glicose no FreeStyle Libre experimenta efeitos positivos em uma ampla gama de parâmetros", afirmou Fokkert, do Departamento de Química Clínica da Isala Clinics, Zwolle, na Holanda.

Dentre eles, mas limitado a eles, o seguinte:

- Não impedimento para medir glicose na presença de estranhos: aumentou de 34,7% para 81,7% (P<0,001).

- Decidir o que é melhor fazer após medir a glicose: melhorou de 22,9% para 56,7% (P<0,001).

- A medição da glicose em um espaço mal iluminado foi possível/praticável: aumentou de 49,4% para 88,6% (P<0,001).

- Medir a glicose antes de dirigir, geralmente e sempre: Melhorou de 40,9% para 75,4% (P<0,001).

- 37% relataram participar de esportes e se exercitar com mais frequência.

- 95% relataram uma melhor compreensão de suas flutuações de glicose.

- 77% experimentaram menos hipoglicemia.

- 78% apresentaram hipoglicemia menos grave.

- 92% consideraram mais fácil regular a glicemia em torno de uma refeição.

- 80% ajustaram as doses de insulina com mais frequência.

- 62% relataram que familiares estavam menos preocupados com o Diabetes.

No entanto, os pesquisadores acrescentam que "esses resultados nem todos devem ser considerados ao pé da letra" devido a várias limitações do estudo, incluindo a falta de um grupo controle, o uso dos resultados relatados pelo paciente, a falta de dados e o viés introduzido pelo fato de que os pacientes tiveram que pagar a metade do custo do Libre.

"Reconhecendo as várias limitações deste estudo, em nossa opinião os resultados ainda são convincentes o suficiente para permitir a conclusão geral de que o Libre é uma adição valiosa às opções de tratamento para grupos alvo específicos de pacientes com Diabetes, independentemente do tipo de Diabetes", concluem os autores.

Eles acrescentam que, em um estudo de *follow-up*, planejam combinar os dados presentes no registro atual do FLARE-NL com dados de reembolso da companhia de seguros de saúde na Holanda para avaliar os efeitos reais do FreeStyle Libre nos custos com saúde (conforme representado pelos dados do reembolso).

"Isso permitirá uma análise com relação à taxa de admissão hospitalar relacionada ao Diabetes, mas também permitirá outras comparações", escrevem eles.

«Muito Mais Conveniente que a Clássica Punção de Dedo"

Enquanto isso, Charleer, do *University Hospitals Leuven e Antwerp University* Hospital, na Bélgica, e os co-autores explicam que, em 2016, o reembolso nacional do Libre foi introduzido na Bélgica para pessoas com Diabetes Tipo 1 tratadas em centros especializados em Diabetes.

Posteriormente, seu estudo prospectivo envolveu 1913 indivíduos atendidos em três desses centros que usaram o dispositivo por 12 meses.

No geral, a qualidade de vida foi alta no início do estudo, conforme avaliado pelos escores do questionário Short-Form de 36 itens (SF-36). Outras medidas de estudo incluíram as Áreas com Problemas em

Diabetes, *Short Form (PAID-SF)*, *Hypoglycemia Fear Survey (HFS-Worry)* e *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ)*.

As pontuações no SF-36, PAID-SF e HFS-Worry permaneceram estáveis no geral, enquanto o status de satisfação DTSQ aumentou significativamente da linha de base para 12 meses após a adoção do Libre (28,0 vs 30,4; P<0,0001).

No geral, os participantes classificaram sua satisfação com o Libre em 8,4 em uma escala de 10 aos 6 e 12 meses, com concordância quase unânime de que o sistema é "mais conveniente do que testes na ponta de dedo" (94,6% e 95,1% em 6 e 12 meses, respectivamente).

No geral, a A1c média foi ligeiramente menor aos 6 meses do que a linha de base (61 mmol/mol [7,7%] vs 62 mmol/mol [7,8%]; P<0,0001), mas retornou ao valor da linha de base em 12 meses (P=0,287)

E a proporção que atingiu A1c <53 mmol/mol (<7%) caiu de 20,8% para 18,3% em 12 meses (P=0,01). Padrões semelhantes foram vistos independentemente da frequência da leitura de glicose.

Os autores especulam que a ausência de melhora geral da A1c possa estar relacionada a "uma atitude mais defensiva em relação aos eventos hipoglicêmicos", como mais lanches e administração de doses mais baixas de insulina em face de uma maior identificação de hipoglicemia.

No entanto, o tempo gasto em hipoglicemia, <3,9 mmol/L (<70 mg/dL) e <3,0 mmol/L (<54 mg/dL), diminuiu significativamente com o Libre de 5,1% e 4,0% nas primeiras 2 semanas para 4,5% e 3,5% em 6 meses (P<0,0001) e permaneceu em 4,5% e 3,5% em 12 meses (P<0,0001), respectivamente, independentemente do número de leituras por dia.

Isso resultou em uma redução contínua do tempo de hipoglicemia de 16 minutos/dia.

Menos pessoas relataram eventos hipoglicêmicos graves que requerem assistência externa (P<0,0001), com as hipoglicêmicos (P=0,001) e absenteísmo no trabalho relacionado ao Diabetes (P<0,0001).

A proporção de participantes admitidos na sala de emergência ou hospital por causa de hipoglicemia ou cetoacidose também caiu de 3,3% no ano anterior para 2,2% durante o uso do Libre (P=0,031).

No entanto, paralelamente à redução no tempo gasto em hipoglicemia, houve menos tempo no intervalo, 3,9-10,0 mmol/L (70-180 mg/dL), aos 12 meses em comparação com 2 semanas após o primeiro uso do Libre (P=0,004) e mais tempo gasto em hiperglicemia.

Por isso, dizem os pesquisadores, "são necessários esforços contínuos para melhorar a educação sobre o uso do FreeStyle Libre, com foco no aumento do tempo no intervalo e na diminuição do tempo em hiper e hipoglicemia".

E, apesar de relatar satisfação geral com o sistema, 64% dos 1913 usuários também relataram um total de 3081 experiências negativas com o dispositivo, geralmente relacionadas à perda de sensor (52% dos comentários) e precisão (42% dos comentários).

"Em conclusão", escrevem os autores, os resultados mostram que o Libre "pode ser implementado com sucesso com benefícios clinicamente relevantes". ■

FDA Expande Uso de Toujeo para Diabetes na infância

A *Food and Drug Administration (FDA)* dos EUA ampliou a indicação da Toujeo (insulina glargina 300 unidades/mL; Sanofi) para incluir crianças a partir dos 6 anos de idade com Diabetes Tipo 1 e Tipo 2.

O FDA aprovou a Toujeo pela primeira vez em 2015 para adultos com Diabetes Tipo 1 e Tipo 2, desenvolvido como um tratamento mais potente que insulina glargina mais vendida da Sanofi (Lantus).

No mês passado, a Sanofi relatou resultados positivos do estudo de fase 3 EDITION JUNIOR com Toujeo em crianças e adolescentes com Diabetes Tipo 1. Estes resultados foram apresentados na *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes 45th Annual Conference* em Boston, Massachusetts.

No estudo, 463 crianças e adolescentes (de 6 a 17 anos) em tratamento para Diabetes Tipo 1 por pelo menos 1 ano e com A1c entre 7,5% e 11,0% na triagem foram randomizados para Toujeo ou insulina glargina 100 unidades/mL (Gla-100); os participantes continuaram a tomar insulina prandial habitual.

O *endpoint* primário foi a não inferioridade na redução da A1c após 26 semanas. O estudo alcançou seu objetivo primário, confirmando uma redução não-inferior na A1c com Toujeo versus Gla-100 após 26 semanas (redução média 0,4% vs 0,4%; diferença 0,004%; IC95% –0,17 a 0,18; o limite superior estava abaixo margem de não inferioridade pré-especificada de 0,3%).

Durante 26 semanas, um número comparável de pacientes em cada grupo experimentou um ou mais eventos hipoglicêmicos documentados a qualquer momento, durante 24 horas.

Numericamente, menos pacientes que tomaram Toujeo apresentaram hipoglicemia grave ou um ou mais episódios de hiperglicemia com cetose em comparação com aqueles que tomaram Gla-100.

Nenhuma preocupação inesperada de segurança foi relatada com base nos perfis estabelecidos de ambos os produtos, informou a empresa.

Em outubro, o Comitê da *European Medicines Agency (EMA)* para Produtos de Uso Humano recomendou a aprovação de Toujeo para crianças de 6 anos ou mais com Diabetes. ■

FDA Testa Níveis de Carcinógenos em Medicamentos , para Uso no Diabetes, com Metformina

Nenhum *recall* de metformina afeta o mercado dos EUA no momento

Os níveis de possíveis produtos químicos causadores de câncer nos medicamentos para Diabetes com metformina estão sob investigação da *Food and Drug Administration* dos EUA.

Durante o último ano e meio descobriu-se que vários tipos de medicamentos - incluindo bloqueadores dos receptores da angiotensina II e ranitidina (Zantac) - contêm pequenas quantidades de substâncias genotóxicas chamadas nitrosaminas, como a N-nitrosodimetilamina (NDMA). A exposição a substâncias genotóxicas acima de níveis aceitáveis por longos períodos pode aumentar o risco de câncer, afirmou o FDA.

O FDA está investigando a presença de nitrosaminas em outros medicamentos, e alguns medicamentos para Diabetes com metformina em outros países foram relatados como tendo baixos níveis de NDMA, de acordo com Janet Woodcock,

M.D., diretora do Centro de Avaliação e Pesquisa de Medicamentos da FDA. “Os níveis de NDMA nos medicamentos com metformina no exterior estão dentro da faixa que ocorre naturalmente em alguns alimentos e na água”, observou ela. "No entanto, os órgãos reguladores de alguns outros países estão fazendo o *recall* de certos medicamentos contendo metformina", disse Woodcock. Nenhum *recall* de metformina afeta o mercado dos EUA no momento. ■

Diabetes Tipo 2 é mais Comum em Pacientes com Psoríase

Postado em Physician's Briefing

As taxas de Diabetes Tipo 2 podem ser maiores entre os pacientes com psoríase, de acordo com um estudo publicado on-line em 3 de dezembro no *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*.

Wiebke Sondermann, Dr. Med., Da Universidade Duisburg-Essen, na Alemanha, e colegas analisaram dados de 3.723 participantes do estudo *Heinz Nixdorf Recall* (idades de 45 a 75 anos; 54,1% de mulheres), que estavam livres de doenças coronárias.

Os pesquisadores descobriram que a prevalência de psoríase foi de 3,8%, sem diferenças entre homens e mulheres.

Fatores de risco metabólicos e cardiovasculares foram mais comuns em mulheres com psoríase versus mulheres sem psoríase. No entanto, nos homens, esse padrão foi parcialmente revertido. Havia taxas de prevalência (RPs) distintamente elevadas para Diabetes Tipo 2 para mulheres e homens com psoríase (RP totalmente ajustado, 2,43 [intervalo de confiança de 95% (IC), 1,17 a 5,07]) e 2,09 [IC de 95%, 1,16 a 3,76], respectivamente). Para a síndrome metabólica, os resultados foram inconsistentes, com uma associação positiva entre psoríase e síndrome metabólica em mulheres (RP, 1,84; IC 95%, 1,14 a 2,98), mas uma associação negativa em homens (RP, 0,69; IC 95%, 0,42 a 1.12). ■

FDA Autoriza a Comercialização do Primeiro Controlador de Dosagem de Insulina Interoperável

O FDA autorizou a comercialização do Tandem Diabetes Care Control-IQ, algoritmo automatizado de dosagem de insulina, o primeiro controlador de dosagem que pode ser usado com outros dispositivos interoperáveis de Diabetes, permitindo que pessoas com Diabetes criem um sistema de entrega automatizada de insulina personalizável.

Esta autorização do FDA abre caminho para sistemas integrados de monitorização contínua de glicose e bombas de infusão alternativas ativadas por controlador (bombas de insulina ACE), para serem usadas com um controlador glicêmico automatizado interoperável como um sistema completo de dosagem de insulina, também conhecido como pâncreas artificial.

«A ação de hoje estende os esforços contínuos da agência para trabalhar com a comunidade de Diabetes para ajudar a garantir a segurança e a eficácia de sistemas inovadores e personalizáveis de gerenciamento de Diabetes que podem ajudar os pacientes a adaptar melhor seus tratamentos às suas necessidades individuais", disse em comunicado o Dr. Tim Stenzel, MD, PhD. do Gabinete de Diagnóstico In Vitro e Saúde Radiológica no Centro de Dispositivos e Saúde Radiológica da FDA. “A autorização de comercialização deste primeiro controlador glicêmico automatizado interoperável autônomo também permite que tecnologias de controlador substancialmente equivalentes, desenvolvidas para Diabetes no futuro, passem pelo processo de revisão 510 (k), ajudando a promover o acesso oportuno do paciente à tecnologias inovadoras que podem melhorar seus cuidados e qualidade de vida.”

Outro software para controlar automaticamente a administração de insulina foi previamente aprovado pelo FDA como parte de um único sistema de gerenciamento de Diabetes predefinido (classe III, dispositivo de alto risco). O controlador da tecnologia Control-IQ, projetado para se comunicar com outros componentes compatíveis com dispositivos para Diabetes que também são projetados para ser integrados a um sistema modular, foi revisado pelo caminho de revisão de pré-mercado De Novo, um caminho regulatório para riscos de baixo a moderado dispositivos de um novo tipo.

Melhor Resposta à Glicose

O FDA revisou os dados de um ensaio clínico com 168 crianças e adultos com Diabetes Tipo 1 que foram randomizados para usar a Tecnologia Control-IQ instalada em uma bomba de insulina Tandem t: slim X2 ou uma bomba de insulina com CGM e de insulina sem a tecnologia Control-IQ por 6 meses. Os participantes passaram uma média de 2,6 menos horas por dia em hiperglicemia e 13 menos minutos por dia em hipoglicemia, quando comparados com indivíduos em uso de terapia com bomba de insulina com sensor. Ao relatar os resultados do estudo randomizado controlado, que incluiu participantes de 14 a 71 anos de idade, inicialmente usando bomba de insulina ou terapia de injeções múltiplas diárias, os pesquisadores observaram que os efeitos benéficos associados ao sistema de administração de insulina em circuito fechado foram observados durante o dia e a noite e foram particularmente proeminentes na segunda metade da noite. Os resultados foram publicados no *The New England Journal of Medicine* em outubro.

“O que é mais empolgante neste estudo é que, em comparação com outros sistemas de administração de insulina em circuito fechado, aumentamos o tempo no alvo em 11%, ou seja, pelo menos 2,6 horas por dia, a frequência de hipoglicemia e hiperglicemia foi reduzida em todos os participantes do estudo e os benefícios foram alcançados no primeiro mês do estudo e consistentemente mantidos ao longo dos 6 meses do estudo ”, afirmou ao Healio Carol Levy, MD, diretora clínica do *Centro de Diabetes Mount Sinai*, quando os resultados foram publicados. “A taxa de uso foi de 92% durante o estudo, o que é enorme. Realmente vemos durabilidade de uso e benefício. Foi um estudo incrivelmente emocionante de se fazer parte.”

O estudo também demonstrou que o controlador determina e comanda a administração segura e eficaz de insulina a partir de uma bomba ACE compatível, com base em leituras CGM interoperáveis, com intervenção limitada do usuário fora do horário das refeições. O FDA também avaliou a capacidade do controlador de se comunicar com todas as ferramentas do sistema com os modos apropriados de confiabilidade, segurança cibernética e proteção contra falhas.

A FDA Recomenda Cautela

Embora o sistema tenha sido avaliado quanto à confiabilidade, o FDA observou que ainda podem ocorrer cálculos, comandos e atrasos incorretos e inadequados na administração de insulina. Outros riscos associados ao uso do controlador interoperável podem incluir entrega incorreta de insulina como resultado da perda de comunicação entre dispositivos conectados ou da exploração de vulnerabilidades de segurança cibernética. Esses riscos associados podem levar a hipoglicemia ou hiperglicemia.

Juntamente com esta autorização, o FDA está estabelecendo critérios, chamados controles especiais, que descrevem requisitos regulatórios específicos que, quando atendidos juntamente com os controles gerais, fornecem uma garantia razoável da segurança e eficácia para dispositivos desse tipo.

"Para este dispositivo, esses controles incluem requisitos relacionados à confiabilidade, interoperabilidade do dispositivo, segurança cibernética e relevância clínica", afirmou o FDA no comunicado. “Com a autorização do controlador interoperável Control-IQ Technology e o estabelecimento desses controles especiais, o FDA criou uma nova classificação regulatória para esse tipo de dispositivo, o que significa que dispositivos subsequentes do mesmo tipo com o mesmo uso pretendido podem passar pelo processo de pré-comercialização 510 (k) da FDA, no qual os dispositivos podem obter autorização de comercialização demonstrando equivalência substancial a um dispositivo já avaliado.” ■

Sistema de Pâncreas Biônico Recebe Designação de Dispositivo Inovador da FDA

A *Food and Drug Administration (FDA)* concedeu a designação de dispositivo inovador ao *iLet Bionic Pancreas System*, um dispositivo projetado para controlar autonomamente os níveis de glicemia em pacientes com Diabetes e outras condições.

De acordo com a Beta Bionics, empresa de biotecnologia que desenvolve o sistema, o dispositivo do tamanho de um bolso é semelhante a uma bomba de insulina; no entanto, ele exige apenas que os usuários insiram o peso corporal para que o sistema inicie a terapia. O sistema iLet utiliza algoritmos matemáticos de dosagem com base nos resultados de ensaios clínicos de uso doméstico em adultos e crianças com Diabetes Tipo 1. O sistema pode ser configurado para funcionar como um pâncreas biônico apenas com insulina, somente com glucagon ou biormonal usando insulina e glucagon.

Em um comunicado à imprensa, a empresa declarou que a designação de “Sistema Inovador” Let Bionic Pancreas System "contempla configurações com a maioria dos análogos de insulina aprovados para bomba".

A Beta Bionics está em parceria com a Zealand Pharma no desenvolvimento do iLet. O CEO da Zealand, Emmanuel Dulac, disse: "[...] estamos ansiosos para progredir o dasiglucagon no sistema de pâncreas artificial biormonal para fase 3 de desenvolvimento." O Dasiglucagon é um análogo do glucagon projetado para ser estável em soluções aquosas e atualmente está sendo investigado para o tratamento de hiperinsulinismo congênito e hipoglicemia grave. ■

FDA Analisa Patch de Capsaicina para Neuropatia Periférica Diabética Dolorosa

Autor: *Brian Park, PharmD*

A *Food and Drug Administration (FDA)* aceitou para revisão *supplemental New Drug Application (sNDA)* para Qutenza (capsaicina 8%; Averitas Pharma) para o tratamento da dor neuropática associada à neuropatia periférica diabética.

O Qutenza, um agonista transitório do receptor potencial do canal vanilóide 1 (TRPV1), já está indicado no tratamento da dor neuropática associada à neuralgia pós-herpética. Em um estudo de fase 3 que avaliou a terapia tópica em pacientes com neuropatia periférica diabética, o tratamento com adesivo de capsaicina a 8% resultou em modestas melhorias na dor e na qualidade do sono quando comparado ao placebo.

“Este é um grande passo à frente para a Averitas e nos aproxima do nosso objetivo de obter a aprovação do Qutenza FDA para essa indicação”, diz Gabriel Baertschi, CEO da Grünenthal. "Existem milhões de pacientes com neuropatia periférica diabética dolorosa que até agora lutam para encontrar um alívio eficaz da dor". ■

Comparação de Medicamentos para Diabetes no Tratamento de DHGNA

Autora: *Cassandra Pardini, PharmD*

Os resultados de uma revisão sistemática publicada recentemente mostram que alguns medicamentos usados para tratar o Diabetes podem ser benéficos para pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) ou esteato-hepatite não alcoólica (NASH).
De acordo com as diretrizes atuais da prática clínica, o tratamento de primeira linha do DHGNA consiste em uma combinação de modificações no estilo de vida e gerenciamento de comorbidades da doença (por exemplo, obesidade, Diabetes Tipo 2, hiperlipidemia, hipertensão, síndrome metabólica). Para entender melhor os riscos e benefícios dos medicamentos para Diabetes no tratamento da DHGNA, os autores do estudo realizaram uma revisão sistemática que incluiu estudos publicados e não publicados, avaliando se esses agentes promovem redução de peso e melhora da esteatohepatite.

Uma pesquisa eletrônica de banco de dados usando o MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, bem como o *Cochrane Central Register of Controlled Trials* produziu 1591 citações, que foram posteriormente examinadas. Um total de 18 estudos em 17 publicações foram incluídos na revisão.

Os resultados da análise revelaram que apenas alguns medicamentos para Diabetes são eficazes em pacientes com DHGNA e NASH. Os estudos incluídos na revisão que avaliaram a metformina não mostraram diferença significativa em esteatose, fibrose, escore de atividade de NAFLD ou resolução de NASH quando comparados ao placebo. Além disso, embora a metformina melhore o controle de peso e glicose, nenhuma evidência confirmou que ela tenha um impacto substancial na doença hepática.

Por outro lado, estudos que avaliaram a pioglitazona em pacientes com NASH revelaram efeitos positivos na função e gordura do fígado, bem como na resolução da NASH. No entanto, um ganho de peso significativo foi observado como uma possibilidade para pacientes que tomam pioglitazona, o que pode ser motivo de preocupação. "As evidências para outras tiazolidinedionas foram mais limitadas e tiveram resultados um tanto variados, mas os resultados foram geralmente

consistentes com os da pioglitazona: A gordura e a função hepática e as medidas de glicose melhoraram, mas o peso também aumentou", explicaram os autores.

Os resultados da análise também revelaram que algumas evidências indicam que o liraglutide melhora a gordura hepática, a função hepática e a HbA1c, pode ajudar na resolução da NASH e na redução de peso. Os autores do estudo também relataram que, embora o exenatide não tenha tido um desempenho tão bom quanto o liraglutide, ele produziu reduções significativas na gordura hepática e também na perda de peso.

“Consistente com as diretrizes de prática clínica existentes, que recomendam a intervenção no estilo de vida e o tratamento de comorbidades relacionadas à doença hepática gordurosa como tratamento de primeira linha, as evidências do estudo apóiam a eficácia de alguns medicamentos para Diabetes (especialmente a pioglitazona) em pacientes com DHGNA ou NASH, embora o ganho de peso com alguns medicamentos para Diabetes possam exigir cautela”, concluíram os autores. Eles recomendaram que estudos adicionais com populações de estudo maiores sejam realizados no futuro para avaliar melhor os riscos e benefícios desses medicamentos para pacientes com DHGNA e NASH. ■

FDA Aprova Insulina de Ação Rápida para Crianças com Diabetes

O FDA aprovou a insulina de ação rápida aspart 100 U/mL como insulina prandial para crianças com Diabetes, de acordo com um comunicado de imprensa da Novo Nordisk.

A insulina aspart de ação rápida (nome comercial Fiasp) é a primeira e única injeção de insulina de ação rápida na hora das refeições que não possui recomendação de dosagem de pré-refeição, de acordo com o Novo Nordisk. Está disponível em três opções de dosagem: múltiplas injeções diárias, bombas de infusão contínua de insulina subcutânea e infusão intravenosa sob supervisão de um profissional de saúde.

O FDA aprovou a insulina Aspart em 2017 para uso por infusão intravenosa sob supervisão de um profissional de saúde ou por múltiplas injeções diárias subcutâneas em adultos com Diabetes. A injeção de insulina Aspart foi uma nova formulação de NovoLog que inclui niacinamida, que ajuda a aumentar a velocidade de absorção de insulina. A terapia foi projetada para imitar a resposta fisiológica natural à insulina que ocorre após as refeições.

"Como pai de um filho vivendo com Diabetes Tipo 1, sei em primeira mão o quão difícil pode ser enfrentar os inevitáveis picos de glicemia durante as refeições", disse Todd Hobbs, MD, vice-presidente e diretor médico dos EUA da Novo Nordisk. "As crianças podem ser imprevisíveis e ter a opção de uma insulina de ação rápida que não requer aplicação pré-refeição como a Fiasp é um desenvolvimento bem-vindo para a comunidade de Diabetes".

A aprovação é baseada na revisão da FDA dos dados do ensaio clínico Onset-7, que confirmou a eficácia e a segurança do insulina aspart de ação rápida em crianças.

Como Healio relatou anteriormente, o FDA expandiu a indicação da de insulina aspart 100 U/mL de ação rápida em outubro de 2019 para incluir o uso em bombas de infusão de insulina para melhorar a resposta glicêmica em adultos com Diabetes Tipo 1 e Tipo 2. ■

O FDA Adverte Contra o Uso de Hidroxicloroquina ou Cloroquina para COVID-19 Fora de um Ambiente Hospitalar

O FDA adverte contra o uso de hidroxicloroquina ou cloroquina para COVID-19 fora do ambiente hospitalar ou de um ensaio clínico devido ao risco de problemas no ritmo cardíaco.

Recomenda-se uma supervisão cuidadosa!

Qual preocupação de segurança está sendo anunciada pelo FDA?

O FDA está ciente de relatos de sérios problemas no ritmo cardíaco em pacientes com COVID-19 tratados com hidroxicloroquina ou cloroquina, frequentemente em combinação com azitromicina e outros medicamentos que prolongam o intervalo QT.

Também estamos cientes do aumento do uso desses medicamentos por meio de prescrições ambulatoriais. Portanto, gostaríamos de lembrar aos profissionais de saúde e pacientes dos riscos conhecidos associados à hidroxicloroquina e à cloroquina.

Continuaremos a investigar os riscos associados ao uso de hidroxicloroquina e cloroquina no COVID-19 e nos comunicaremos publicamente quando tivermos mais informações.

A hidroxicloroquina e a cloroquina não demonstraram ser seguras e eficazes no tratamento ou prevenção de COVID-19.

Elas estão sendo estudadas em ensaios clínicos para COVID-19 e autorizamos seu uso temporário durante a pandemia de COVID-19 para tratamento do vírus em pacientes hospitalizados quando os ensaios clínicos não estão disponíveis ou a participação não é viável, através de uma Autorização de Uso de Emergência (EUA).

Os medicamentos utilizados sob a hidroxicloroquina / cloroquina EUA são fornecidos pelo Strategic National Stockpile, o repositório nacional de suprimentos médicos críticos para uso em emergências de saúde pública.

Esta comunicação de segurança lembra os médicos e o público das informações de risco estabelecidas nas fichas técnicas dos prestadores de cuidados de saúde com hidroxicloroquina e cloroquina exigidas pelos EUA.

A hidroxicloroquina e a cloroquina podem causar ritmos cardíacos anormais, como prolongamento do intervalo QT e uma frequência cardíaca perigosamente rápida chamada taquicardia ventricular. Esses riscos podem aumentar quando esses medicamentos são combinados com outros medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT, incluindo o antibiótico azitromicina, que também está sendo usado em alguns pacientes com COVID-19 sem a aprovação do FDA para essa condição.

Os pacientes que também têm outros problemas de saúde, como doenças cardíacas e renais, têm maior risco de sofrer esses problemas ao receber esses medicamentos.

O que o FDA está fazendo?

Para diminuir o risco desses problemas cardíacos que podem ser fatais, alertamos o público que a hidroxicloroquina e a cloroquina, isoladamente ou combinadas com azitromicina, quando usadas para COVID-19 devem ser limitadas a ambientes de ensaios clínicos ou para o tratamento de certas doenças em pacientes hospitalizados nos EUA.

O FDA continuará investigando os riscos associados ao uso de hidroxicloroquina e cloroquina para COVID-19, e nos comunicaremos publicamente quando tivermos mais informações.

O que são hidroxicloroquina e cloroquina e como elas podem me ajudar?

A hidroxicloroquina e a cloroquina são aprovadas pela FDA para tratar ou prevenir a malária. A hidroxicloroquina também é aprovada pela FDA para tratar condições auto-imunes, como lúpus eritematoso discoide crônico, lúpus eritematoso sistêmico em adultos e artrite reumatóide.

Os EUA basearam-se em evidências limitadas de que os medicamentos podem proporcionar benefícios e, por esse motivo, autorizamos seu uso apenas em pacientes hospitalizados sob cuidadoso monitoramento cardíaco.

O que os pacientes e os pais ou cuidadores devem fazer?

Pacientes que tomam hidroxicloroquina ou cloroquina para indicações aprovadas pela FDA para tratar malária ou condições auto-imunes devem continuar tomando seus medicamentos conforme prescrito.

Os benefícios desses medicamentos superam os riscos nas doses recomendadas para essas condições. Não pare de tomar seu medicamento sem antes falar com seu médico e converse com ele se tiver alguma dúvida ou preocupação.

Esteja ciente de que não há tratamentos comprovados para COVID-19 e nenhuma vacina.

Se você estiver recebendo hidroxicloroquina ou cloroquina para COVID-19 e tiver batimentos cardíacos irregulares, tonturas ou desmaios, procure atendimento médico imediatamente.

Não compre esses medicamentos em farmácias on-line sem receita médica do seu médico. Os consumidores não devem tomar nenhuma forma de cloroquina que não tenha sido prescrita por um médico.

Envenenamentos graves e morte foram relatados após o uso incorreto de um produto de cloroquina que não se destina a ser tomado por seres humanos.

Se você tiver esses medicamentos em sua casa, mantenha-os em recipientes, fora do alcance de crianças para evitar intoxicação acidental.

O que os médicos devem fazer?

Recomendamos avaliação e monitoramento iniciais ao usar hidroxicloroquina ou cloroquina nos EUA ou em ensaios clínicos que investigam esses medicamentos para o tratamento ou prevenção de COVID-19. O monitoramento pode incluir ECG basal, eletrólitos, função renal e testes hepáticos.

Esteja ciente de que a hidroxicloroquina ou a cloroquina podem:

- Causar prolongamento do intervalo QT aumentar o risco de prolongamento do intervalo QT em pacientes com insuficiência ou insuficiência renal.

- Aumentar os níveis de insulina e ação da insulina, causando maior risco de hipoglicemia grave.

- Causar hemólise em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD).

- Interagir com outros medicamentos que causam prolongamento do intervalo QT, mesmo após a interrupção dos medicamentos devido à meia-vida longa de aproximadamente 30 a 60 dias.

Se um profissional de saúde estiver

considerando o uso de hidroxicloroquina ou cloroquina para tratar ou prevenir o COVID-19, a FDA recomenda que ele verifique "Clinical Trial" para obter um ensaio clínico adequado e considere a inclusão do paciente.

O que o FDA encontrou?

Revisamos relatos de casos no banco de dados do Sistema de Notificação de Eventos Adversos da FDA, na literatura médica publicada e no Sistema Nacional de Dados de Envenenamento da Associação Americana de Centros de Controle de Envenenamentos sobre eventos adversos cardíacos graves e morte em pacientes com COVID-19 recebendo hidroxicloroquina e cloroquina, sozinho ou combinado com azitromicina ou outros medicamentos que prolongam o intervalo QT.

Esses eventos adversos foram relatados no ambiente hospitalar e ambulatorial para tratamento ou prevenção de COVID-19 e incluíram prolongamento do intervalo QT, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular e, em alguns casos, morte.

Continuamos a investigar esses riscos de segurança em pacientes com COVID-19 e nos comunicaremos publicamente quando houver mais informações disponíveis. ■

O Diabetes é um Fator de Risco para a Progressão e Prognóstico de COVID-19

Autores: *Weina Guo1† | Mingyue Li1† | Yalan Dong1† | Haifeng Zhou1 | Zili Zhang1 | Chunxia Tian1 | Renjie Qin1 | Haijun Wang2 | Yin Shen2 | Keye Du2 | Lei Zhao3 | Heng Fan1 | Shanshan Luo4 | Desheng Hu1,4.*

1Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China. 2 Department of Neurosurgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China. 3Department of Infectious Disease, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China. 4 Institute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China.

Objetivo: Descobrir se o Diabetes é um fator de risco que influencia o progresso e prognóstico da nova doença de Coronavírus de 2019 (COVID-19)

Métodos: Foram estudados 174 pacientes consecutivos confirmados com COVID-19. Dados demográficos, histórico médico, sintomas e sinais, resultados laboratoriais, tomografia computadorizada de tórax (TC), bem como as medidas de tratamento foram coletados e analisados.

Resultados: Constatamos que pacientes com COVID-19 (n=24) sem outras comorbidades, mas que apresentavam maior risco de pneumonia grave, enzimas relacionadas à liberação de lesão tecidual, respostas excessivas e descontroladas à inflamação e estado hipercoagulável, estavam associados à desregulação do metabolismo da glicose. Além disso, níveis de biomarcadores no soro relacionados à inflamação, como IL-6, proteína C reativa, ferritina e índice de coagulação no soro, dímero D, foram significativamente maiores

(P<0,01) em pacientes diabéticos em comparação com aqueles sem Diabetes; sugerindo que pacientes com Diabetes são mais suscetíveis a uma tempestade inflamatória, levando a uma rápida deterioração do COVID-19.

Conclusões: Nossos dados sustentam a noção de que o Diabetes deve ser considerado um fator de risco para uma progressão rápida e mau prognóstico do COVID-19. Uma Atenção mais intensa deve ser dada aos pacientes com Diabetes, em caso de deterioração rápida.

Como citar este artigo : Guo W, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. Diabetes Metab Res Rev. 2020;e3319. https://doi. org/10.1002/dmrr.3319. ■

Revisão: COVID-19 e Diabetes: Progressos em Conhecimento

Autores: *Akhtar Hussain a,b,c,d,e, , Bishwajit Bhowmik e,f , Nayla Cristina do Vale Moreira b,f.*

Faculty of Health Sciences, Nord University, Bodø 8049, Norway Faculty of Medicine, Federal University of Ceara´ (FAMED-UFC), Brazil International Diabetes Federation (IDF), 166 Chaussee de La Hulpe, B - 1170 Brussels, Belgium Diabetes Asian Study Group (DASG), Ambwadi, Ahmedabad 380015, Gujarat, India Centre for Global Health Research, Diabetic Association of Bangladesh, Dhaka 1000, Bangladesh Institute of Health and Society, Department of Community Medicine and Global Health, University of Oslo (UiO), Oslo 0318, Norway.

Fonte: *Diabetes Research and Clinical Practice – 162(2020) 108142.*

Objetivos: Nosso objetivo foi revisar brevemente as características gerais do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e proporcionar uma melhor compreensão da doença por coronavírus (COVID-19) em pessoas

com Diabetes e seu gerenciamento.

Métodos: Pesquisamos artigos nas bases de dados PubMed e Google Scholar até 02 de abril de 2020, com as seguintes palavras-chave: "SARS-CoV-2", "COVID-19", "infecção", "patogênese ","Período de incubação", "transmissão", "características clínicas", "diagnóstico", "tratamento", "Diabetes", com interposição do operador Boolean "AND".
Resultados: O espectro clínico do COVID-19 é heterogêneo, variando de sintomas de leve tipo gripal à síndrome de desconforto respiratório agudo, falência de múltiplos órgãos e morte. Pessoas mais idosas, diabéticos e com outras comorbidades são relatadas como preditoras significativas de morbidade e mortalidade.

Inflamação crônica, aumento da atividade de coagulação, resposta imune, direto potencial do comprometimento pancreático pelo SARS-CoV-2 podem estar entre os mecanismos subjacentes da associação entre Diabetes e COVID-19.

Não foram conclusivas existências de evidências para apoiar a descontinuação da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina ou tiazolidinedionas devido ao COVID-19 em pessoas com Diabetes. Deve-se tomar cuidado com possíveis eventos

hipoglicêmicos com o uso de cloroquina nesses indivíduos. Estratégias adaptadas ao Paciente, monitoramento da dose e consideração cuidadosa das interações medicamentosas podem reduzir resultados adversos.

Conclusões: Sugestões são feitas sobre possíveis mecanismos fisiopatológicos da relação entre Diabetes e COVID-19 e seu manejo, porém sem conclusões definitivas, com base nas limitadas evidências atuais. Mais pesquisas sobre essa relação e seu manejo clínico são necessárias e está garantido.

Publicado por Elsevier B.V. Este é um artigo de acesso aberto sob o CCBY- Licença NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/). ■

Pesquisador Acha que Inibidores de DDP4 Podem Ajudar a Combater o COVID-19

Uma classe de medicamentos prescritos usados em conjunto com dieta e exercícios para gerenciar o Diabetes Tipo 2 também pode ajudar a tratar pessoas com COVID-19, de acordo com um pesquisador americano.

Gianluca Iacobellis, professor de medicina e endocrinologista da Escola de Medicina Miller da Universidade de Miami, escreveu um artigo sobre como ele acha que os inibidores de DDP4 , como sitagliptina, saxagliptina, linagliptina e alogliptina, podem ser a chave para atingir a pandemia global.

Ele estudou pesquisas anteriores com coronavírus e disse que há evidências que sugerem que a enzima DPP4 está interagindo com o COVID-19, o que indica que pode ter um papel significativo a desempenhar na luta contra o vírus assassino.

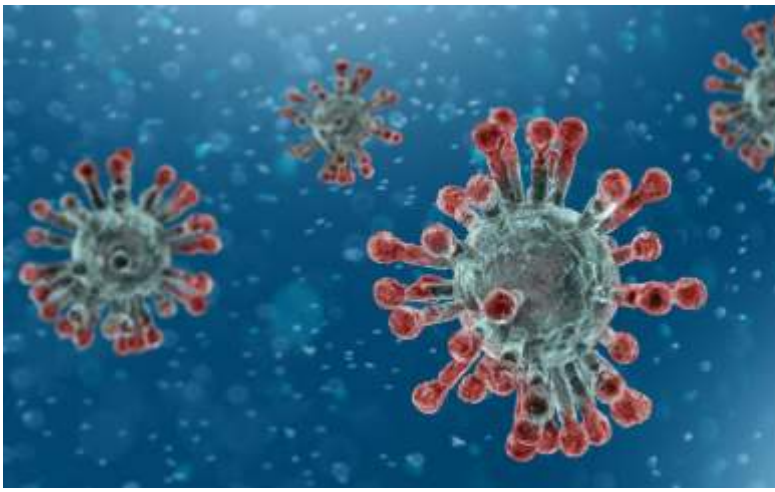
O DPP4 é encontrado em todo o corpo e desempenha um papel importante nas respostas inflamatórias e na regulação da insulina. Os inibidores de DPP4 são usados para ajudar a aumentar a secreção de insulina e GLP-1 entre aqueles com Diabetes Tipo 2.

Dr. Iacobellis disse: "O corpo está exagerando com essa resposta inflamatória ao vírus. Isso pode ser parcialmente mediado pelo DPP4. O vírus se liga à enzima e a atividade enzimática do DPP4 superexpressa citocinas inflamatórias, exagerando a resposta inflamatória.

"Estudos anteriores, de SARS e MERS, mostraram que, se você bloqueou a atividade do DPP4, houve uma redução na resposta inflamatória. Isso pode melhorar a resposta imune ao vírus."

Pesquisas anteriores realizadas em Wuhan - onde a crise do COVID-19 começou - e na Itália indicaram que as taxas de mortalidade e de internação em unidades de terapia intensiva são significativamente mais altas entre as pessoas com Diabetes Tipo 2.

O governo tem aconselhado as pessoas com Diabetes a serem "particularmente rigorosas" ao seguir medidas de distanciamento social. Aqueles com Diabetes Tipo 1 ou Tipo 2 foram incluídos em uma lista que descreve quem pode estar com um aumento



de infecção.
Iacobellis disse que são necessárias mais pesquisas antes que os médicos possam começar a recorrer aos inibidores de DPP4 para ajudar a tratar pessoas com COVID-19, mas ele acha que as indicações iniciais parecem positivas.

Ele disse: "Começando com pacientes com Diabetes, devemos realizar estudos randomizados para testar se o tratamento de pessoas com sintomas leves ou moderados melhora os resultados. Esses medicamentos são bem tolerados e podem fornecer benefícios terapêuticos." ■

Avaliação de Medicamentos Durante a Pandemia de Covid-19

Autores: *Benjamin N. Rome, MD e Jerry Avorn, MD.*

A busca por um tratamento para o Covid-19 está testando a capacidade do nosso país de desenvolver, testar e implantar medicamentos rapidamente, apresentando oportunidades e desafios ao nosso aparato de avaliação de medicamentos.

Vários aspectos da resposta dos EUA levantam sérias preocupações, destacando como os processos de avaliação e aprovação de medicamentos podem dar errado durante uma crise de saúde pública. A pandemia global pressionou os médicos e a *Food and Drog Administration (FDA)* a agir rapidamente para disponibilizar medicamentos aos pacientes.

Quando evidências observacionais e anedóticas muito limitadas levantaram a possibilidade de que de os medicamentos antimaláricos cloroquina e hidroxicloroquina possam ter atividade contra o SARS-CoV-2, o presidente Donald Trump começou rapidamente a celebrar a promessa de que seu uso generalizado, afirmando na rede

nacional de televisão que tinha um palpite, "Que tal terapia foi eficaz e que os medicamentos poderiam ser um - divisor de águas -na abordagem da pandemia". Mais recentemente, ele encorajou abertamente os pacientes a tomar os medicamentos e sugeriu que ele próprio o fizesse, apesar de ter sido negativo para o vírus.

Após as afirmações iniciais de Trump, o FDA, ainda enfrentando críticas de que seus atrasos na aprovação de kits de testes para o vírus dificultavam os esforços de prevenção, emitiu uma Autorização de Uso de Emergência (EUA) em 28 de março que permitia o uso dos medicamentos para tratar pacientes com Covid-19. Embora o escopo dos EUA tenha se limitado a distribuição de cloroquina e hidroxicloroquina de um estoque federal, sua emissão foi amplamente divulgada incorretamente por Trump e outros, sugerindo que o FDA aprovou os medicamentos para essa indicação.

Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) chegaram ao ponto de publicar doses de cloroquina e hidroxicloroquina para uso em pacientes com Covid-19, embora depois os removessem de seu site.

Enquanto isso, sérias preocupações tem sido levantadas sobre a adequação dos estudos disponíveis sobre esses medicamentos. Esses desenvolvimentos representam ameaças fundamentais ao processo de

avaliação de medicamentos nos EUA. Advogar que o FDA aprova rapidamente medicamentos sem dados de ensaio randomizados vai contra a idéia de medicamento com base em evidências e corre o risco de prejudicar ainda mais a compreensão e a fé do público no processo de revisão de medicamentos, o que exige "evidência substancial" de segurança e eficácia com base em ensaios adequados e bem controlados antes que um medicamento possa ser comercializado.

Embora essa emergência sem precedentes forneça uma razão convincente para que o FDA atue da maneira mais eficiente possível, a agência e a comunidade médica ainda podem manter os mais altos padrões científicos enquanto agem com agilidade.

O novo EUA representa apenas a segunda vez que o FDA já usou autoridade de emergência para permitir o uso de um medicamento para uma indicação não aprovada.

Durante o surto de 2009-2010 da "gripe-suína", a agência permitiu o uso de peramivir-um inibidor da neuraminidase intravenosa em investigação- em pacientes hospitalizados gravemente doentes com influenza H1N1.

De acordo com os EUA, o peramivir foi administrado a cerca de 1.200 a 1.500 pacientes, sem rastreamento rigoroso de quais pacientes os receberam ou coleta de dados de resultados.

Por fim, um estudo randomizado e controlado falhou em mostrar qualquer benefício do peramivir em comparação com o placebo em casos graves; pacientes hospitalizados com influenza; o medicamento foi aprovado em 2014 com uma indicação apenas para influenza não complicada e não para uso em pacientes hospitalizados gravemente enfermos.

A hidroxicloroquina já é comercializada para outras indicações, de modo que os médicos puderam prescreve-la "off label" para pacientes com Covid-19, mesmo antes das recomendações de dose dos EUA ou CDC serem emitidas.

Além disso, para medicamentos experimentais que ainda não são comercializados, os provedores podem solicitar "acesso expandido" a pacientes graves que não tem opções alternativas de tratamento e não são elegíveis para ensaios clínicos – permissão que o FDA quase sempre concede.

Essa opção já foi usada para o remdesivir, um medicamento antiviral experimental cujo fabricante já forneceu a mais de mil pacientes com Covid-19 fora dos ensaios clínicos.

Mesmo antes da pandemia, muitos políticos e grupos de defesa conservadores e libertários apoiavam a expansão do "direito de tentar" drogas experimentais não aprovadas para os pacientes. Essa posição intensificou uma crença comum, mas espúria, de que processos lentos e requisitos excessivamente onerosos do FDA impedem os pacientes de acessar muitos medicamentos úteis.

De fato, o FDA preside um dos processos de aprovação de medicamentos mais rápidos do mundo, com a maioria dos medicamentos sendo aprovados nos Estados Unidos antes de serem aprovados na Europa ou no Canadá.

O FDA aprova a esmagadora maioria dos pedidos de medicamentos recebidos e, nas últimas décadas, aprovou mais medicamentos com base em evidências limitadas, com menos ensaios clínicos por medicamentos, ensaios com desenhos abaixo do ideal e ensaios usando medidas substitutas- que podem ou não prever benefícios clínicos reais- como pontos finais.

A ampliação do acesso à terapias experimentais que não foram totalmente avaliadas, provavelmente terá várias consequências não intencionais. Primeiro, os benefícios para os pacientes são desconhecidos e podem ser insignificantes (como no caso do peramivir); nesse caso, o acesso ampliado prejudica as tentativas dos médicos de praticar a medicina baseada em evidências. Segundo, medicamentos como a hidroxicloroquina apresentam riscos bem documentados; sujeitar os pacientes a esses riscos seria injustificável na ausência de benefício clínico significativo.

Terceiro, a distribuição de medicamentos não comprovados sob acesso expandindo ou EUAs pode prejudicar os recursos necessários para a realização de ensaios clínicos, incluindo a base de pacientes e os fundos necessários.

Como os principais dados de resultados geralmente não são coletados fora de um estudo, esse redirecionamento de recursos prejudicará nossa capacidade de determinar rapidamente se esses medicamentos são realmente seguros e eficazes.

Por fim, com medicamentos já comercializados para outras condições, o amplo uso "*off label*" pode limitar o acesso dos pacientes que precisam deles para o uso estabelecido.

Desde que Trump promoveu a hidroxicloroquina, a prescrição do medicamento aumentou rapidamente, levando a uma escassez substancial de pacientes que o tomam para artrite reumatoide ou lúpus- indicações para as quais se provou eficaz.

Durante uma pandemia que está causando um aumento exponencial da morbidade e da mortalidade, existe uma tentação compreensível de tomar as terapias não comprovadas amplamente disponíveis e não esperar por dados rigorosos dos ensaios clínicos randomizados e controlados, bem conduzidos, nesses pacientes agudos podem realmente ser realizados rapidamente.

Milhares de novos pacientes com Covid-19 se apresentam todos os dias para atendimento e muitos podem ser (e estão) rapidamente matriculados em ensaios clínicos pragmáticos. Os resultados clínicos mais relevantes para avaliar esses medicamentos-incluindo morte, hospitalização, número de dias em terapia intensiva e necessidade de ventilador- são prontamente avaliados e estão disponíveis em dias ou semanas.

Pelo menos 25 medicamentos estão sob investigação para uso no Covid-19, com 10 ensaios clínicos ativos. O primeiro grande estudo randomizado controlado de uma combinação de antivírus (lopinavir-ritonavir) começou a registar pacientes na China apenas uma semana após a identificação do vírus.

Contrariamente às expectativas, seus resultados foram negativos, fornecendo orientação clínica importante.

Se surgirem dados mostrando que qualquer regime é realmente eficaz no tratamento do Covid-19, o FDA deve poder revisar esses dados e fornecer uma decisão de aprovação dentro de dias ou semanas. A agência já estabeleceu um Programa de Aceleração de tratamento de Coronavírus para auxiliar os fabricantes na navegação de requisitos administrativos e agilizar o processo de revisão.

Os ensaios clínicos adequados confirmarão ou refutarão em breve a utilidade de vários medicamentos candidatos no tratamento do Covid-19. Mas as semanas que antecedem o fornecimento dessas evidências revelam muito sobre as ameaças à nossa abordagem de avaliação de medicamentos.

Questões como desenho inadequado de ensaios, declarações públicas exagerados e uso generalizado de tratamentos não comprovados continuarão a se apresentar durante esta pandemia e além.

A avaliação rigorosa do pré-marketing da segurança e eficácia dos medicamentos em estudos controlados e randomizados continua sendo nossa principal ferramenta para proteger o público de medicamentos ineficazes, inseguros ou ambos. É uma falsa dicotomia sugerir que devemos escolher entre a implantação rápida de tratamentos e o escrutínio científico adequado.

Para a pandemia de Covid-19 e outros desafios médicos prementes, a saúde de pacientes individuais e do público em geral será melhor atendida se permanecermos fiéis à nossa abordagem testada pelo tempo para evidências de ensaios clínicos e avaliação de medicamentos, em vez de cortar custos e recorrer a soluções rápidas atraentes e arriscadas. A pandemia inevitavelmente deixará considerável morbidade, mortalidade e perda.

Os danos no processo de avaliação de medicamentos do país – e o respeito do público por ele – não devem fazer parte do seu legado. Os formulários de divulgação fornecidos pelos autores estão disponíveis no NEJM.org. ■

Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da Covid-19

Em dezembro de 2019, diversos casos de pneumonia por causa desconhecida surgiram na cidade de Wuhan, província de Hubei, China. A partir da análise do material genético isolado do vírus, constatou-se que se trata de um novo betacoronavírus, inicialmente denominado 2019-nCoV pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Mais recentemente, esse passou a ser chamado de SARS-CoV-2 (do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*).

Por meio de simulação molecular, cientistas chineses observaram que o vírus SARS-CoV-2 tem estrutura semelhante à do SARS-CoV, sendo quase totalmente sobreponíveis. Os vírus se diferenciam por uma pequena alteração estrutural em um de seus loops, que confere maior afinidade de ligação entre o SARS-Cov-2 e a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), receptores funcionais dos SARS-CoV

Embora as infecções por coronavírus geralmente sejam leves, nas epidemias por SARS-CoV em 2002 (4–6) e MERS-CoV (do inglês, Middle East Respiratory Syndome) em 2012 (7,8), mais de 10.000 pessoas foram infectadas, com taxas de mortalidade de 10% e 37%, respectivamente

A infecção pelo vírus SARS-CoV-2 causa a COVID-19 (do inglês, Coronavirus Disease 2019), cujos principais sintomas são febre, fadiga e tosse seca, podendo evoluir para dispneia ou, em casos mais graves, Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG).

Para ler matéria completa, Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19 no site do Ministério da Saúde. ■

Pneumonia: Inflamação Não Controlada Mais Comum em COVID-19 com Diabetes

Autores: *Guo W, et al. Diabetes Metab Res Rev. 2020; doi: 10.1002 / dmrr.3319.*

Fonte: *Endocrine Today- Por: Regina Schaffer.*
Uma coorte de adultos chineses com Diabetes, mas sem outras comorbidades, apresentou maior probabilidade de desenvolver sérios problemas inflamatórios não controlados, levando à uma rápida

deterioração do COVID-19 em comparação com adultos sem Diabetes que contraíram o novo coronavírus, mostram dados de estudo de Wuhan.

"As percepções comuns associam o Diabetes a uma mortalidade e morbidade geralmente aumentada à doenças infecciosas, embora os dados pidemiológicos que provariam isso sejam surpreendentemente escassos", Desheng Hu, MD, professor do departamento de medicina tradicional chinesa e ocidental integrada na Faculdade de Medicina de Tongji, A Universidade de Ciência e Tecnologia de Huazhong, em Wuhan, China, e seus colegas escreveram.

«No entanto, parece estar confirmado que o Diabetes predispõe a certos tipos de infecção e morte, mas ainda não se sabe se o Diabetes é um fator de risco para o prognóstico do COVID-19". Em um estudo retrospectivo, Hu e colegas analisaram dados de 174 pacientes consecutivos confirmados com COVID-19 admitidos no Hospital Wuhan Union entre 10 e 29 de fevereiro, incluindo histórico médico, sintomas, achados laboratoriais, tomografia computadorizada do peito e medidas de tratamento (idade média , 59 anos; 43,7% homens). "Dividimos todos os pacientes em dois grupos com base no fato de terem Diabetes", escreveram os pesquisadores.

«Na segunda parte, excluímos pacientes com outras comorbidades além do Diabetes para evitar o impacto dessas comorbida-des e, em seguida, os pacientes com Diabetes e sem Diabetes foram separados em dois grupos." Na coorte, os sintomas mais comuns foram febre (78,2%), calafrio (68,4%), tosse (32,2%), fadiga (27%), aperto no peito (25,9%), falta de ar (24,1%) e mialgia (20,7%). Mais raros foram sintomas de náusea (9,8%), dor de cabeça (6,9%), faringalgia (5,2%) e dor no peito (8,6%). As comorbidades mais comuns foram hipertensão (24,7%) e Diabetes (21,2%).

Os pesquisadores descobriram que pacientes com Covid-19 e Diabetes, mas sem outras comorbidades (n=24), apresentavam maior risco de pneumonia grave, liberação de enzimas relacionadas a lesão tecidual, respostas excessivas à inflamação descontroladas e estado hipercoagulável associado à desregulação do metabolismo da glicose quando comparado com pacientes sem Diabetes.

Além disso, imagens de tórax em pacientes com COVID-19 e Diabetes mostraram alterações patológicas mais graves do que aquelas com COVID-19, mas sem Diabetes. «Descobrimos que o grupo com Diabetes apresentou escores mais altos de imagem por TC em comparação com o grupo sem Diabetes", escreveram os pesquisadores.

Os níveis de biomarcadores relacionados à inflamação, como interleucina-6, proteína C reativa, ferritina sérica e índice de coagula-ção e dímero D foram maiores (P<0,01) em pacientes com COVID-19 e Diabetes em comparação com aqueles sem Diabetes, sugerindo que pacientes com Diabetes são mais suscetíveis a uma série de problemas inflamatórios não controlados, eventualmente levando à rápida deterioração do COVID-19. Da mesma forma, os níveis de proteína total, albumina, contagem absoluta de linfócitos e glóbulos vermelhos e hemoglobina foram todos mais baixos entre os pacientes com COVID-19 e Diabetes vs. aqueles sem Diabetes.

"No geral, independentemente da interferência de outras comorbidades, descobrimos que os pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2 com Diabetes são mais graves do que aqueles sem Diabetes que avaliam danos a órgãos, fatores inflamatórios ou hipercoagulabilidade e têm maior probabilidade de progredir em um prognóstico pior", escreveram os pesquisadores.

"Portanto, o Diabetes pode ser considerado como um fator de risco para o resultado da pneumonia por SARS-CoV-2, e uma atenção mais intensa deve ser dada aos pacientes com Diabetes, em caso de rápida deterioração". ■

COVID-19: Não Há Evidências de Que Medicamentos para Coração e Rins Aumentem o Risco

Fonte: *Medical News Today - Por: Shikta Das, PhD- 03/04/2020.*

Uma ideia que vem circulando nas mídias sociais sugere que certos medicamentos para o coração e os rins tornam as pessoas mais suscetíveis ao COVID-19. Um novo comentário contesta fortemente isso. As pessoas que os médicos receitaram medicamentos para hipertensão devem continuar a tomá-lo, alertam os especialistas.

O comentário adverte que a interrupção desses medicamentos para hipertensão e rins comprometeria seriamente a saúde

daqueles que tomavam os remédios para pressão alta, insuficiência cardíaca congestiva e doença renal crônica.

AH Jan Danser, do Departamento de Medicina Interna do Centro Médico Erasmus em Roterdã, na Holanda, é o primeiro autor do comentário, que aparece na revista *Hypertension, da American Heart Association (AHA)*.
Danser foi co-autor do artigo com o Dr. Murray Epstein, da Divisão de Nefrologia e Hipertensão da Faculdade de Medicina da Universidade de Miami Miller, na Flórida, e Daniel Battle, da Divisão de Nefrologia / Hipertensão da Faculdade de Medicina da Universidade Northwestern Feinberg em Chicago.

A Evidência é Inconsistente

Como Danser e colegas explicam em seu trabalho, a ideia de que alguns medicamentos para o coração e os rins podem aumentar o risco de complicações e morte por uma infecção por SARS-CoV-2 surgiu quando se tornou conhecido que a "enzima conversora de angiotensina 2" (ACE2) o receptor facilita a entrada do vírus nas células saudáveis.

Nomeadamente, alguns pesquisadores citados por Danser e colegas sugeriram que tomar os bloqueadores do sistema renina-angiotensina (SRA) - especificamente os bloqueadores dos receptores da angiotensina II Tipo 1 (BRA) - pode aumentar o risco de desenvolver uma forma grave e potencialmente fatal de COVID- 19

Bloqueadores RAS são medicamentos utilizados pelos médicos para tratar a hipertensão. Os BRA também tratam hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva e doença renal, entre outras condições.

Em seus comentários, os autores falam sobre estudos que levantaram a preocupa-

ção de que esse tratamento pré-existente para hipertensão possa elevar o risco de COVID-19 grave. No entanto, como Danser e colegas descobrem, não há evidências suficientes para sustentar essa noção.

Ampliada pelas mídias sociais e pela circulação em massa de informações médicas imprecisas, essa ideia levou algumas pessoas a não tomar seus medicamentos.

Danser e associados dizem que "no cerne da [...] confusão e pânico predominantes que estamos testemunhando na comunidade médica" está a pergunta "como os bloqueadores de SRA afetam a ECA2?"

Em primeiro lugar, eles explicam: "Parte da confusão nas mídias sociais e no público em geral se destaca porque, às vezes, os inibidores da ECA são confundidos com os inibidores da ECA2".

As duas são enzimas diferentes, com diferentes locais ativos, e é improvável que o efeito dos inibidores da ECA na atividade da ECA2 afete a ligação do vírus SARS-CoV-2, explicam Danser e colegas.

Em segundo lugar, no entanto, os autores observam alguns "relatórios limitados" em modelos animais que sugerem que os BRA podem afetar a atividade da ECA2 no coração e nos rins, mas esses resultados são diversos, variam de acordo com o BRA e o órgão e requerem doses muito altas da droga.

"Mesmo que a regulação positiva relatada do tecido ACE2 pelos BRAs em estudos com animais e, geralmente, com altas doses possa ser extrapolada para seres humanos, isso não estabeleceria que é suficiente para facilitar a entrada de SARS-CoV-2", eles escrevem.

Depois de revisar mais de 29 estudos, os autores enfatizam sua conclusão: Os resultados são inconsistentes. Descontinuar o tratamento pode ser 'verdadeiramente trágico'.

"As pessoas estão dando um salto não aconselhado", explica Epstein. "A lógica é que, se o medicamento aumenta a capacidade de penetração, aumenta a suscetibilidade à doença, mas essa é uma conclusão perigosa".

"O que os pesquisadores descobriram varia muito, dependendo do órgão estudado, do modelo animal experimental e do BRA usado no estudo. Em resumo, há uma completa falta de consistência."

"A única coisa que podemos concluir definitivamente, com base em todos os dados conhecidos, é que não há evidências confiáveis de que os BRAs aumentem a suscetibilidade ao COVID", diz o Dr. Epstein.

De fato, a descontinuação do tratamento com BRA e inibidores da ECA pode causar muitos danos, particularmente nesses momentos em que os sistemas de saúde de todo o mundo já estão sob muita pressão.

"Isso seria uma dupla tragédia, porque aconteceria exatamente no momento em que nossos recursos hospitalares e de UTI estão estressados até o limite [...] Isso sobrecarregará ainda mais nossas instalações médicas e hospitais, e será verdadeiramente trágico." - Dr. Murray Epstein. ■

SANTA HELENA
Paçoquita Diet

- ***Apresentação:*** *Tablete*
- ***Edulcorantes:*** *Sorbitol e glicosídeos de esteviol*
- ***Embalagem:*** *22g, 88g, 176g, e 528g.*
- ***Sem adição de açúcar***
- ***Com Selo de Qualidade e Confiança ANAD***

AMORE
Goiabadas Diet

- ***Apresentação:*** *De Corte, Cremosa e Cascão*
- ***Edulcorantes:*** *Sucralose e Sorbitol*
- ***Embalagem:*** *50g, 250g, 300g e 1,01Kg.*
- ***Sem adição de açúcar***
- ***Com Selo de Qualidade e Confiança ANAD***

QUALIDADE ANAD ND ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE ATENÇÃO AO DIABETES CONFIANÇA

NESTLÉ
Chocolate ao Leite Diet

- ***Apresentação:*** *Barra*
- ***Edulcorantes:*** *Maltitol*
- ***Embalagem:*** *500g.*
- ***Sem adição de açúcar***
- ***Com Selo de Qualidade e Confiança ANAD***

VILLAGE
Bolo de Páscoa Diet

- ***Apresentação:*** *Bolo*
- ***Edulcorantes:*** *Acessulfame K, Maltitol e Sucralose*
- ***Embalagem:*** *400g.*
- ***Sem Lactose***
- ***Sem adição de açúcar***
- ***Com Selo de Qualidade e Confiança ANAD***

Normas de publicação

A revista Diabetes Clínica é uma publicação com periodicidade bimestral e está aberta para a publicação e divulgação de artigos científicos das áreas relacionadas ao Diabetes e patologias associadas.

Os artigos publicados em Diabetes Clínica poderão também ser publicados na versão eletrônica da revista (Internet) assim como em outros meios eletrônicos (CD-ROM) ou outros que surjam no futuro, sendo que pela publicação na revista os autores já aceitem estas condições.

A revista Diabetes Clínica assume o "estilo Vancouver" (Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals, N Engl J Med. 1997; 336(4): 309-315), preconizado pelo Comitê Internacional de Diretores de Revistas Médicas, com as especificações que são detalhadas a seguir.

Ver o texto completo em inglês desses Requisitos Uniformes no site do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), www.icmje.org, na versão atualizada de outubro de 2001.

Os autores que desejarem colaborar em alguma das seções da revista podem enviar sua contribuição (em arquivo eletrônico/e-mail) para nossa redação, sendo que fica entendido que isto não implica a aceitação do mesmo, que será notificado ao autor.

O Comitê Editorial poderá devolver, sugerir trocas ou retorno de acordo com a circunstância, realizar modificações nos textos recebidos; neste último caso não se alterará o conteúdo científico, limitando-se unicamente ao estilo literário.

1. Editorial

Trabalhos escritos por sugestão do Comitê Científico, ou por um de seus membros.

Extensão: Não devem ultrapassar 3 páginas formato A4 em corpo (tamanho) 12 com a fonte English Times (Times Roman) com todas as formatações de texto, tais como negrito, itálico, sobrescrito, etc.; a bibliografia não deve conter mais que 10 referências.

2. Artigos originais

São trabalhos resultantes de pesquisa científica apresentando dados originais de descobertas com relação a aspectos experimentais ou observacionais, e inclui análise descritiva e/ou inferências de dados próprios. Sua estrutura é a convencional que traz os seguintes itens: Introdução, Material e métodos, Resultados, Discussão e Conclusão.

Texto: Recomendamos que não seja superior a 12 páginas, formato A4, fonte English Times (Times Roman) tamanho 12, com todas as formatações de texto, tais como negrito, itálico, sobrescrito, etc.

Tabelas: Considerar no máximo 6 tabelas, no formato Excel/Word.

Figuras: Considerar no máximo 8 figuras, digitalizadas (formato. tif ou .jpg – em alta resolução) ou que possam ser editados em PowerPoint, Excel, etc.

Bibliografia: É aconselhável no máximo 50 referências bibliográficas.

Os critérios que valorizarão a aceitação dos trabalhos serão o de rigor metodológico científico, novidade, originalidade, concisão da exposição, assim como a qualidade literária do texto.

3. Revisão

Serão os trabalhos que versem sobre alguma das áreas relacionadas ao Diabetes, que têm por objeto resumir, analisar, avaliar ou sintetizar trabalhos de investigação já publicados em revistas científicas. Quanto aos limites do trabalho, aconselha-se o mesmo dos artigos originais.

4. Atualização ou divulgação

São trabalhos que relatam informações geralmente atuais sobre tema de interesse dos profissionais de Diabetes (novas técnicas, legislação, etc.) e que têm características distintas de um artigo de revisão.

5. Relato ou estudo de caso

São artigos de dados descritivos de um ou mais casos explorando um método ou problema através de exemplo. Apresenta as características do indivíduo estudado, com indicação de sexo, idade e pode ser realizado em humano ou animal.

6. Comunicação breve

Esta seção permitirá a publicação de artigos curtos, com maior rapidez. Isto facilita que os autores apresentem observações, resultados iniciais de estudos em curso, e inclusive realizar comentários a trabalhos já editados na revista, com condições de argumentação mais extensa que na seção de cartas do leitor.

Texto: Recomendamos que não seja superior a 3 páginas, formato A4, fonte English Times (Times Roman) tamanho 12, com todas as formatações de texto, tais como negrito, itálico, sobre-escrito, etc.

Tabelas e figuras: No máximo quatro tabelas em Excel e figuras digitalizadas (formato.tif ou .jpg – em alta resolução) ou que possam ser editados em PowerPoint, Excel, etc

Bibliografia: São aconselháveis no máximo 15 referências bibliográficas.

7. Resumos

Nesta seção serão publicados resumos de trabalhos e artigos inéditos ou já publicados em outras revistas, a cargo do Comitê Científico, inclusive traduções de trabalhos de outros idiomas.

8. Correspondência

Esta seção publicará correspondência recebida, sem que necessariamente haja relação com artigos publicados, porém relacionados à linha editorial da revista.

Caso estejam relacionados a artigos anteriormente publicados, será enviada ao autor do artigo ou trabalho antes de se publicar a carta.

Texto: Com no máximo 2 páginas A4, com as especificações anteriores, bibliografia incluída, sem tabelas ou figuras.

Preparação do original

1. Normas gerais

1.1 Os artigos enviados deverão estar digitados em processador de texto (Word), em página de formato A4, formatado da seguinte maneira: fonte Times Roman (English Times) tamanho 12, com todas as formatações de texto, tais como negrito, itálico, sobrescrito, etc.

1.2 Numere as tabelas em romano, com as legendas para cada tabela junto à mesma.

1.3 Numere as figuras em arábico e envie de acordo com as especificações anteriores.

As imagens devem estar em tons de cinza, jamais coloridas, e com resolução de qualidade gráfica (300 dpi). Fotos e desenhos devem estar digitalizados e nos formatos.tif ou.gif.

1.4 As seções dos artigos originais são estas: resumo, introdução, material e métodos, resultados, discussão, conclusão e bibliografia. O autor deve ser o responsável pela tradução do resumo para o inglês e também das palavras-chave (key-words).

O envio deve ser efetuado em arquivo, por meio de disquete, CD-ROM ou e-mail. Para os artigos enviados por correio em mídia magnética (disquetes, etc.) anexar uma cópia impressa e identificar com etiqueta no disquete ou CD-ROM o nome do artigo, data e autor.

2. Página de apresentação

A primeira página do artigo apresentará as seguintes informações:

- Título em português, inglês e espanhol.
- Nome completo dos autores, com a qualificação curricular e títulos acadêmicos.
- Local de trabalho dos autores.
- Autor que se responsabiliza pela correspondência, com o respectivo endereço, telefone e e-mail.
- Título abreviado do artigo, com não mais de 40 toques, para paginação.
- As fontes de contribuição ao artigo, tais como equipe, aparelhos, etc.

3. Autoria

Todas as pessoas consignadas como autores devem ter participado do trabalho o suficiente para assumir a responsabilidade pública do seu conteúdo.

O crédito como autor se baseará unicamente nas contribuições essenciais que são: a) a concepção e desenvolvimento, a análise e interpretação dos dados; b) a redação do artigo ou a revisão crítica de uma parte importante de seu conteúdo intelectual; c) a aprovação definitiva da versão que será publicada. Deverão ser cumpridas simultaneamente as condições a), b) e c).

A participação exclusivamente na obtenção de recursos ou na coleta de dados não justifica a participação como autor. A supervisão geral do grupo de pesquisa também não é suficiente.

Os Editores podem solicitar justificativa para a inclusão de autores durante o processo de revisão do manuscrito, especialmente se o total de autores exceder seis.

4. Resumo e palavras-chave (Abstract, Key-words)

Na segunda página deverá conter um resumo (com no máximo 150 palavras para resumos não estruturados e 200 palavras para os estruturados), seguido da versão em inglês e espanhol.

O conteúdo do resumo deve conter as seguintes informações:

- Objetivos do estudo.
- Procedimentos básicos empregados (amostragem, metodologia, análise).
- Descobertas principais do estudo (dados concretos e estatísticos).
- Conclusão do estudo, destacando os aspectos de maior novidade.

Em seguida os autores deverão indicar quatro palavras-chave para facilitar a indexação do artigo. Para tanto deverão utilizar os termos utilizados na lista dos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) da Biblioteca Virtual da Saúde, que se encontra no endereço Internet seguinte: http://decs.bvs.br.

Na medida do possível, é melhor usar os descritores existentes.

5. Agradecimentos

Os agradecimentos de pessoas, colaboradores, auxílio financeiro e material, incluindo auxílio governamental e/ou de laboratórios farmacêuticos devem ser inseridos no final do artigo, antes das referências, em uma seção especial.

6. Referências

As referências bibliográficas devem seguir o estilo Vancouver definido nos Requisitos Uniformes.

As referências bibliográficas devem ser numeradas por numerais arábicos entre parênteses e relacionadas em ordem na qual aparecem no texto, seguindo as seguintes normas:

Livros - Número de ordem, sobrenome do autor, letras iniciais de seu nome, ponto, título do capítulo, ponto, In: autor do livro (se diferente do capítulo), ponto, título do livro (em grifo - itálico), ponto, local da edição, dois pontos, editora, ponto e vírgula, ano da impressão, ponto, páginas inicial e final, ponto.

Exemplo: 1. Phillips SJ, Hypertension and Stroke. In: Laragh JH, editor. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New-York: Raven press; 1995. p.465-78.

Artigos – Número de ordem, sobrenome do(s) autor(es), letras iniciais de seus nomes (sem pontos nem espaço), ponto. Título do trabalho, ponto. Título da revista ano de publicação seguido de ponto e vírgula, número do volume seguido de dois pontos, páginas inicial e final, ponto. Não utilizar maiúsculas ou itálicos.

Os títulos das revistas são abreviados de acordo com o Index Medicus, na publicação List of Journals Indexed in Index Medicus ou com a lista das revistas nacionais, disponível no site da Biblioteca Virtual de Saúde (www.bireme.br).

Devem ser citados todos os autores até 6 autores. Quando mais de 6, colocar a abreviação latina et al.

Exemplo: Yamamoto M, Sawaya R, Mohanam S. Expression and localization of urokinase-type plasminogen activator receptor in human gliomas. Cancer Res 1994;54:5016-20.

2020

Junho

80th Scientific Sessions of American Diabetes Association - ADA* Virtual
Data: 12 à 16 de Junho
Local: Chicago, Illinois
E-mail: info@ada-20.com
Site: https://professional.diabetes.org/scientific-sessions

Julho

25º Congresso Brasileiro Multidisciplinar em Diabetes
Data: 23 à 26 de
Local:
E-mail: congresso2020@anad.org.br
Site: www.anad.org.br/congresso

CONGRESSO TRANSFERIDO PARA JULHO DE 2021

Agosto

Ganepão 2020: 9º Congresso Brasileiro de Nutrição Integrada – CBNI e 5º Congresso Brasileiro de Pre, Pro e Simbióticos – PreProSiml
Local: São Paulo, SP
Data: 31 de Agosto à 03 de Setembro
E-mail: secretaria@ganepao.com.br
Site: https://www.ganepao.com.br/

8th International Conference on Hypertension & Healthcareg
Data: 10 à 11 de Agosto
Local: Dubai, UAE
E-mail: hypertension@memeetings.com
Site: https://hypertension.conferenceseries.com

Setembro

Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia (CBEM 2020)
Data: 02 à 06 Setembro
Local: Brasília
Fone: 21 2579-0312
E-mail: secretariat@easd.org
Site: www.cbem2020.com.br/

56th EASD Annual Meeting
Data: 21 à 25 Setembro
Local: Viena, Áustria
E-mail: secretariat@easd.org
Site: www.easd.org/

Dezembro

35th World Congress of Internal Medicine
Data: 02 à 05 de Dezembro
Local: Cancun, México
E-mail: secretariat@wcim2020.com
Site: https://www.wcim2020.com/

IDF Diabetes Congress 2020
Data: 03 à 05 de Dezembro
Local: Lisboa, Portugal
Fone: (+351) 218 921 420
E-mail: info@idf.org
Site: https://www.idf.org/

2021

Julho

25º Congresso Brasileiro Multidisciplinar em Diabetes
Data: 29 de Julho à 01 de Agosto
Local: São Paulo, SP
Fone: +55 11 5908-6777
E-mail: congresso2020@anad.org.br
Site: www.anad.org.br/congresso

Dezembro

IDF Congress 2021
Data: 06 à 10 de Dezembro
Local: Bangkok, Tailândia
Fone: (+351) 218 921 420
E-mail: info@idf.org
Site: https://www.idf.org/

ANBED

ASSOCIAÇÃO NACIONAL BRASILEIRA
DE EDUCADORES EM DIABETES

Curso de Pós Graduação para Formação de Educadores em Diabetes da ANBED

(Em todas as unidades UNIP do Brasil)

- Parceria UNIP - Universidade Paulista;
- Formação de nova turma;
- Curso à distância - EAD;
- Único curso oficial, aprovado pelo MEC;
- Único curso do Brasil que concede certificado de Educador em Diabetes;
- Duração de 1 ano, 360 h/aula;
- Dividido em 6 módulos;
- Há pólos em todo o Brasil para fazer sua inscrição.
- Para profissionais de saúde com nível universitário.

Acesse o site da UNIP: www.unipinterativa.edu.br

Dúvidas? Escreva para nós no e-mail: anbed@anad.org.br

Telefone: 0800 010 9000

MATRÍCULAS ABERTAS

Roche

DiabetesBox

PLANO DE **ASSINATURA**

Receba em casa tiras de glicemia e insumos para terapia.

Frete Grátis

Envio Bimestral

Brindes Exclusivos

Personalize sua DiabetesBox, adicione mais itens e receba bimestralmente.

PLANOS
a partir de:
R$ **89,90** por mês

75 tiras de glicemia por mês.
Total de **150 tiras** enviadas a cada 2 meses.

GRÁTIS* no primeiro envio:
- **1 Kit Accu-Chek Guide**
- **1 Mascote Accu-Chek**

Acesse **loja.accu-chek.com.br** ou ligue para **0800 77 20 126** e faça parte do **Clube DiabetesBox!**

* Brindes do primeiro envio por tempo limitado e enquanto durarem os estoques.

ACCU-CHEK é uma marca da Roche. ©Roche Diabetes Care. Cód. BR-1442 - Julho 2019

Roche Diabetes Care Brasil Ltda.
0800 77 20 126
www.accu-chek.com.br
brasil.accuchekresponde@roche.com
Av. Engenheiro Billings, 1729 - prédio 38 - Térreo
São Paulo - SP - Brasil

ACCU-CHEK®