

DM2 eCOVID

Prof. Dr. João Eduardo N. Salles
CRM/SP 83.123 | RQE 43.764



ACESSE O VÍDEO EXCLUSIVO

Utilize um *app* leitor de *QR Code* em seu *smartphone* para ter acesso ao vídeo do médico relatando sua experiência.

Referências bibliográficas: 1. Garber AJ, et al. Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2017 executive summary. *Endocrine Practice*, 2017;23(2):207-238. 2. Bula do produto Nesina. 3. Bula do produto Nesina Met. 4. Bula do produto Nesina Pio. 5. Capuano A, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy – Focus on alogliptin. *Drug Des Devel Ther* 2013;7:989-1001. 6. Del Prato S, et al. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(12):1239-1246. 7. Seck T, et al. Sitagliptin Study 024 Group. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract*. 2010;64(5):562-76. 8. Goke B, et al. Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: long-term (52-week) extension of a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2013;67(4):307-16. 9. Matthews DR, et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(9):780-9. 10. Galwitz B, et al. 2-years efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380(9840):475-83. 11. White WB, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327-35. 12. Scirica BM, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013; 369(14):1317-26. 13. DeFronzo RA, et al. Efficacy and tolerability of the DPP-4 inhibitor alogliptin combined with pioglitazone, in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1615-22. 14. Rosenstock J, et al. Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2406-8. 15. Edelman SV, Polonsky WH. Type 2 diabetes in the real world: the elusive nature of glycemic control. *Diabetes Care*. 2017;40(11):1425-1432. 16. Triplitt C, et al. Pioglitazone and alogliptin combination therapy in type 2 diabetes: a pathophysiologically sound treatment. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:671-90. 17. Jay MA, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev*. 2007;3(1):33-9.

Nesina Pio® - benzoato de alogliptina 25mg + cloridrato de pioglitazona 15mg ou 30mg. Comprimidos revestidos. MS 1.7817.0903. **VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL. USO ADULTO. INDICAÇÕES:** como uma segunda ou terceira linha de tratamento em pacientes adultos com 18 anos ou mais com diabetes mellitus tipo 2. **CONTRAINDICAÇÕES:** hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na composição, ou histórico de uma reação grave de hipersensibilidade, incluindo reação anafilática, choque anafilático e angioedema, a qualquer inibidor da dipeptidil-peptidase-4; insuficiência cardíaca ou histórico de insuficiência cardíaca [classes de I a IV segundo a New York Heart Association (NYHA)]; insuficiência hepática; cetoacidose diabética; câncer diagnosticado na bexiga ou histórico de câncer na bexiga; hematúria macroscópica não investigada. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** não deve ser utilizado em pacientes com diabetes mellitus tipo 1. Nesina Pio não é um substituto da insulina em pacientes insulino-dependentes. A pioglitazona pode causar retenção de líquidos, que pode exacerbar ou precipitar insuficiência cardíaca. A utilização de inibidores da DPP-4 tem sido associada a um risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. O risco de fraturas deve ser considerado no tratamento prolongado de pacientes tratados com Nesina Pio. **Os comprimidos de Nesina Pio contém lactose. Categoria C de risco para a gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** inibidores e indutores da CYP2C8. **REAÇÕES ADVERSAS: Comuns:** infecções no trato respiratório superior; nasofaringite; cefaleia; dor abdominal; doença de refluxo gastroesfágico; prurido; erupção cutânea; sinusite; náuseas; dispepsia; mialgia; edema periférico; aumento de peso; hipoestesia; perturbação visual; fratura óssea. **Frequentes:** cefaleia. **POSOLOGIA:** deve ser tomado uma vez ao dia, com ou sem alimentos. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. MB02/21. Mês/ano MATERIAL DESTINADO EXCLUSIVAMENTE AO PROFISSIONAL DE SAÚDE. MINI BULA EXCLUSIVO PARA MATERIAL PROMOCIONAL** Revisão: 01 Atualizado em: 18/06/2021

Contraindicação: hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na composição. **Interação Medicamentosa:** inibidores e indutores da CYP2C8.

Nesina® - benzoato de alogliptina 12,5mg ou 25mg. Comprimido revestido. MS 1.7817.0906. **VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL. USO ADULTO. INDICAÇÕES:** adjuvante à dieta e à prática de exercícios para melhorar o controle glicêmico em pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 2 em vários cenários clínicos. **CONTRAINDICAÇÕES:** não deve ser usado por indivíduos que apresentem histórico de reação de hipersensibilidade grave, tais como anafilaxia, angioedema ou reação cutânea grave, ao NESINA ou aos demais componentes da fórmula. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** não deve ser utilizado em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou no tratamento da cetoacidose diabética. NESINA não é um substituto da insulina nos pacientes insulino-dependentes. Devido ao risco aumentado de hipoglicemia quando é feita associação com uma sulfonilureia, insulina ou terapia de associação com tiazolidinediona mais metformina, pode considerar-se a utilização de uma dose inferior destes fármacos para reduzir o risco de hipoglicemia quando estes medicamentos são utilizados em associação com a alogliptina. Reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas, angioedema e doenças esfoliativas da pele, incluindo síndrome Stevens-Johnson, com os inibidores da DPP-4. A utilização de inibidores da DPP-4 tem sido associada a um risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. **Categoria B de risco para a gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** não foram observadas interações medicamentosas com substratos ou inibidores da CYP testados ou com medicamentos excretados pela via renal. **REAÇÕES ADVERSAS: Frequentes (≥1/100, <1/10):** infecções no trato respiratório; nasofaringite; cefaleia; dor abdominal; doença de refluxo gastroesfágico; prurido; erupção cutânea. **POSOLOGIA:** A dose recomendada de NESINA é de 25 mg uma vez ao dia. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. MB02/21. Mês/ano MATERIAL DESTINADO EXCLUSIVAMENTE AO PROFISSIONAL DE SAÚDE**

Contraindicação: não deve ser usado por indivíduos que apresentem histórico de reação de hipersensibilidade grave ao NESINA ou aos demais componentes da fórmula. **Interação Medicamentosa:** não foram observadas interações medicamentosas com substratos ou inibidores da CYP testados ou com medicamentos excretados pela via renal.

Nesina® MET* - benzoato de alogliptina 12,5mg + cloridrato de metformina 850 mg ou 1000 mg. Comprimido revestido. MS 1.7817.0910. **VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL. USO ADULTO. INDICAÇÕES:** tratamento de adultos a partir dos 18 anos com diabetes mellitus tipo 2. **CONTRAINDICAÇÕES:** hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na composição ou história de uma reação grave de hipersensibilidade; cetoacidose diabética, pré-coma diabético e coma diabético; pacientes com comprometimento renal severo; doenças agudas com potencial para alterar a função renal; doença aguda ou crônica que pode causar hipoxia tecidual; comprometimento hepático; intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** não deve ser utilizado em pacientes com diabetes mellitus tipo 1. NESINA MET não é um substituto da insulina nos pacientes insulino-dependentes. O tratamento deve ser suspenso 48 horas antes de uma cirurgia eletiva com anestesia geral, raqui-anestesia ou epidural. O tratamento não deve ser reintroduzido antes de passarem 48 horas após a cirurgia e só depois da função renal ter sido reavaliada e considerada normal. Reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas, angioedema e doenças esfoliativas da pele, incluindo síndrome Stevens-Johnson, com os inibidores da DPP-4. A utilização de inibidores da DPP-4 tem sido associada a um risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. **Categoria B de risco para a gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** agentes de contraste iodado; inibidores da anidrase carbônica; topiramato; fármacos catiônicos; diuréticos; corticosteróides; simpaticomiméticos; álcool. **REAÇÕES ADVERSAS: Muito comum (≥1/10):** dor abdominal; diarreia; vômito; perda do apetite; náusea. **Comum (≥1/100 a <1/10):** infecções no trato respiratório superior; nasofaringite; cefaleia; dor abdominal; diarreia; vômito; gastrite; sabor metálico; doença de refluxo gastroesfágico; gastroenterite; prurido; erupção cutânea. **POSOLOGIA:** NESINA MET deve ser tomado duas vezes ao dia com uma refeição e o aumento da dose deve ser gradual para reduzir os efeitos colaterais gastrointestinais devidos à metformina. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. MB02/21. Mês/ano MATERIAL DESTINADO EXCLUSIVAMENTE AO PROFISSIONAL DE SAÚDE**

Contraindicação: hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na composição. **Interação Medicamentosa:** fármacos catiônicos; diuréticos; corticosteróides.

DM2 e COVID



Prof. Dr. João Eduardo N. Salles

CRM/SP 83.123 | RQE 43.764

Coordenador da disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP). Diretor-secretário da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) (2020-2021).

A doença causada pelo coronavírus (Covid-19) já é considerada o agravo de mais impacto em saúde pública, sendo responsável pelas mais expressivas repercussões socioeconômicas e políticas da última década. A infecção causada pelo SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) teve início em 2019, rapidamente se disseminou, tendo alcançado dimensões pandêmicas, e, ainda, desafia a estrutura médica disponível em todos os países, em face das graves complicações respiratórias que, desafortunadamente, podem evoluir para óbito.

Várias justificativas tentam explicar essas complicações e o pior prognóstico da doença, como idade avançada, sexo masculino, doenças cardiovasculares, diabetes, obesidade, entre outras.¹

Em tempos de Covid, depreende-se a importância dos médicos no controle mais

atento de pacientes com obesidade, tanto no tocante à prevenção/prognóstico da Covid quanto à prevenção de doenças cardiovasculares, diabetes melito tipo 2 (DM2), apneia do sono, transtornos psiquiátricos, entre tantas outras comorbidades.

Especificamente em relação ao DM2, tem-se estudado não apenas o aumento da resistência insulínica, com piora do controle glicêmico durante a infecção, mas também a possibilidade de desenvolvimento de DM2 logo após a Covid-19. O potencial diabético da Covid-19 pode se estender após a recuperação dos sintomas virais, predispondo a DM2. Grupos como o COVIDiab Registry acompanharão esses pacientes no intuito de associar a infecção com o risco do desenvolvimento de DM2² (Figura 1).

O diabetes apresenta elevado risco de gravidade para Covid-19, especialmente em pacientes com controle glicêmico in-

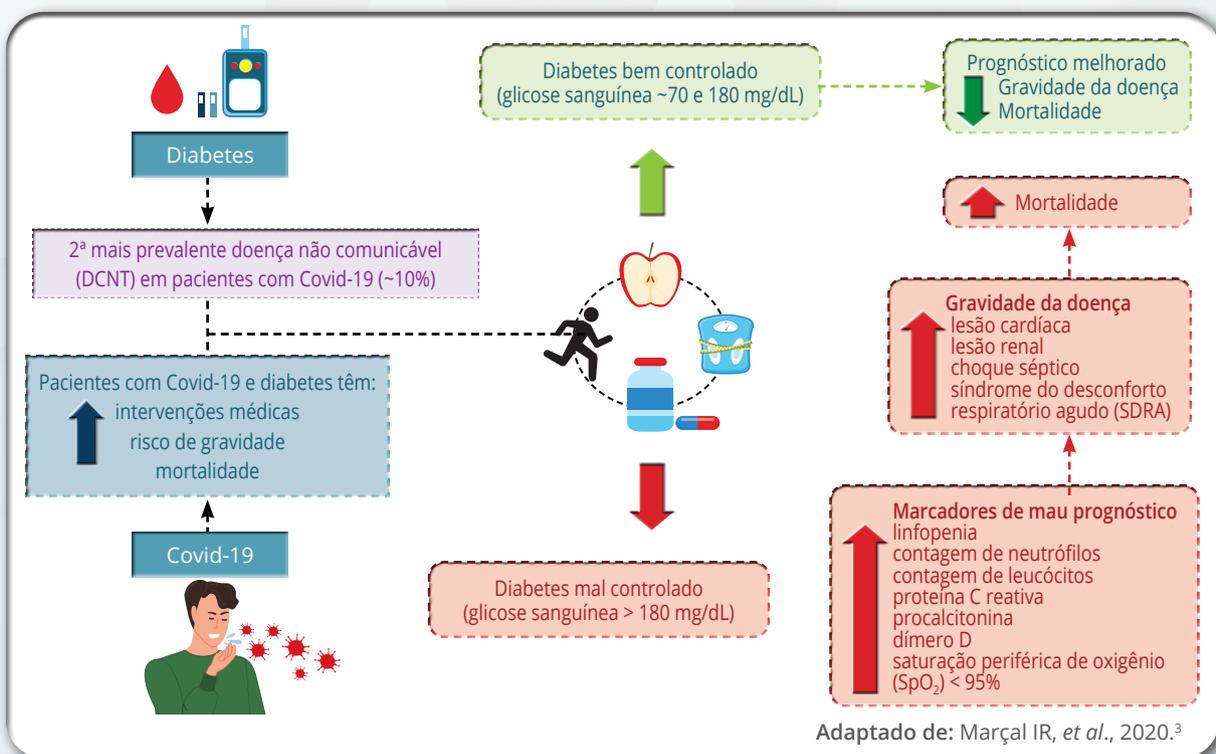


Figura 1. Associação entre diabetes, controle glicêmico e gravidade e mortalidade de Covid-19.

satisfatório. Pacientes com DM2 e Covid que apresentaram, na admissão hospitalar, glicemia acima de 180 mg/dL tiveram pior prognóstico durante a internação. Tais pacientes tiveram acréscimo de 11% na mortalidade, além de ter apresentado sinais de gravidade durante a internação, como proteína C reativa (PCR), interleucina 6 (IL-6), linfócitos e neutrófilos mais elevados em comparação àqueles com glicemia de entrada abaixo de 180 mg/dL.⁴

É importante ressaltar que a gravidade da infecção pelo SARS-CoV-2 relacionada ao diabetes passa inexoravelmente pela obesidade. O SARS-CoV-2, agente etiológico da Covid-19, é um vírus envelopado constituído por glicoproteínas *spike* (S), de membrana (M), nucleocapsídeo (N) e envelope (E). No contato com a célula do hospedeiro, proteínas do envelope viral ligam-se ao receptor da enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2). Logo após, proteases endossômicas permitem a fusão das membranas e a incorporação do genoma viral à célula humana.⁵

Tal constatação decorre, provavelmente, do incremento do tecido adiposo (especialmente o omental), que produz substâncias pró-inflamatórias de ação sistêmica, como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), a IL-6, o inibidor de plasminogênio ativado 1 (PAI-1), PCR, a resistina e a proteína estimulante de acilação,⁶ todas implicadas e convergentes para um estado pró-inflamatório intrínseco à própria obesidade.

Por isso, a obesidade tem sido considerada um sinalizador de risco e/ou prognóstico independente para Covid-19. Em indivíduos obesos, o tecido adiposo, especialmente o visceral, exibe nítida atividade pró-inflamatória com mudança no padrão

dos macrófagos M2.⁵ De fato, nas infecções graves, o vírus causa uma verdadeira “tempestade” pró-inflamatória, caracterizada por liberação excessiva e descontrolada de citocinas, que evolui com lesão endotelial, por expor estruturas trombo gênicas (colágeno, fator tecidual e moléculas de adesão plaquetária), permitindo a formação de trombos.⁷

Recentemente, uma publicação do Reino Unido envolveu mais de 6,9 milhões de pessoas de uma comunidade acima de 20 anos de idade, as quais apresentaram, entre janeiro de 2020 e junho de 2020, teste positivo para Covid-19. Quanto maior era o índice de massa corporal dos pacientes, maior era o aumento do risco de gravidade medido por internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e óbito. É importante ressaltar que tal achado não teve relação direta com a presença de diabetes nem com outras comorbidades, sendo mais frequente em pessoas com menos de 40 anos de idade.⁸

Uma dúvida ainda permanece: qual seria o paciente com diabetes que apresenta um quadro mais grave para Covid-19? Essa pergunta foi respondida em uma publicação recente. Os autores fizeram uma revisão sistemática e metanálise de 22 artigos correlacionando os fatores de risco em um paciente com diabetes com morte e gravidade por Covid-19. No quesito morte, pacientes com 65 anos ou mais e portadores de doenças cardíaco e cerebrovasculares e doença pulmonar obstrutiva crônica apresentaram mais risco de mortalidade. Quanto ao tratamento, pacientes usuários de insulina apresentaram mais letalidade e os usuários de metformina, menos risco.⁹

Em relação ao tratamento, existiria alguma medicação com potencial de proteger pacientes com diabetes e Covid-19?

Vários artigos ao longo do último ano tentaram responder a essa pergunta. Terapias baseadas em incretinas, como análogos do receptor de peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1) e inibidores da dipeptidil peptidase 4 (iDPP4) e pioglitazona, têm ações potencialmente importantes como promessas na terapia adjuvante da Covid-19.¹⁰ Quanto aos iDPP4, o racional para o uso se dá por dois motivos: o primeiro é a ação no controle da glicemia intra-hospitalar. O uso dessa medicação se mostrou tão efetivo quanto o de insulina. Outra possibilidade se dá pelo fato de os iDPP4 terem ação na menor expressão dos macrófagos M1, favorecendo os macrófagos M2, menos agressivos por secretarem menos citocinas inflamatórias.¹¹

Já pioglitazona também é útil no tratamento concomitante de diabetes e Covid-19. Sabidamente, é reconhecida por sua potência anti-inflamatória, podendo ser uma das estratégias potenciais para neutralizar a tempestade de citocinas e a falência de múltiplos órgãos observados em pacientes com SARS-CoV-2.¹²

Na Tabela 1,⁵ verifica-se como proceder com pacientes com DM2 e infecção por Covid-19. Desta forma, pode-se concluir que o uso de insulina permanece importante no tratamento desses pacientes, porém a associação de iDPP4, pioglitazona, metformina e AR GLP-1 é uma ferramenta útil na enfermaria e, na UTI, iDPP4 e insulina são as melhores opções.

Tabela 1. Tratamento de diabetes em pacientes com Covid-19

Ambulatório	Metformina	iDPP4	iSGLT-2	Pioglitazona	GLP-1	Insulina
Hospitalização	Metformina	iDPP4		Pioglitazona	GLP-1	Insulina
Hospitalização em UTI		iDPP4				Insulina

Adaptado de: Santos A, et al., 2021.⁵

UTI: unidade de terapia intensiva; iDPP4: inibidor da dipeptidil peptidase 4; iSGLT-2: inibidor do cotransportador de sódio-glicose-2; GLP-1: glucagon 1.

Referências

1. CDC _ Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (Covid-19). CDC _ Centers for Disease Control and Prevention. [Online] 25 de junho de 2020. [Citado em: 28 de junho de 2020.] Disponível em: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fneed-extra-precautions%2Fgroups-at-higher-risk.html. Acesso em: 6 maio 2021.
2. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, *et al.* New-onset diabetes in Covid-19. *The New England Journal of Medicine*. 2020;383:789-90.
3. Marçal IR, Fernandes B, Viana AA, Ciolac EG. The urgent need for recommending physical activity for the management of diabetes during and beyond COVID-19 outbreak. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:584642.
4. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, *et al.* Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2020;31(6):1068-77.
5. Santos A, Magro DO, Evangelista-Poderoso R, Saad MJA. Diabetes, obesity, and insulin resistance in COVID-19: molecular interrelationship and therapeutic implications. *Diabetol Metab Syndr*. 2021;13(1):23.
6. Chiappetta S, Sharma AM, Bottino V, Stier C. COVID-19 and the role of chronic inflammation in patients with obesity. *International Journal of Obesity*. 2020;44:1790-2.
7. RAMB. Viral infections and atherothrombosis: another caution in the wake of COVID-19? RAMB. [Online] 2020. [Citado em: 2020 de 07 de 25.] Disponível em: <https://ramb.amb.org.br/boletim-ramb-covid-19/>. Acesso em: 6 maio 2021.
8. Gao M, Piernas C, Astbury NM, Hippisley-Cox J, O’Rahilly S, Aveyard P, *et al.* Associations between body mass index and COVID-19 severity in 6.9 million people in England: a prospective, community-based, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021:S2213-8587(21)00089-9.
9. Schlesinger S, Neuenschwander M, Lang A, Pafili K, Kuss O, Herder C, *et al.* Risk phenotypes of diabetes and association with COVID-19 severity and death: a living systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2021:1-12.
10. Katsiki N, Ferrannini E. Anti-inflammatory properties of antidiabetic drugs: a “promised land” in the COVID-19 era? *J Diabetes Complications*. 2020;34(12):107723.
11. Scheen AJ. DPP-4 inhibition and COVID-19: from initial concerns to recent expectations. *Diabetes Metab*. 2021;47(2):101213.
12. Hirawat R, Saifi MA, Godugu C. Targeting inflammatory cytokine storm to fight against COVID-19 associated severe complications. *Life Sci*. 2021;267:118923.

As opiniões emitidas neste material são de responsabilidade do autor e não refletem, necessariamente, a opinião da Conectfarma® Publicações Científicas Ltda. nem do Laboratório Hypera.





FAMÍLIA NESINA®

Completa no cuidado do DM2^{1*}

Informações conforme bula dos produtos.

Nesina® alogliptina

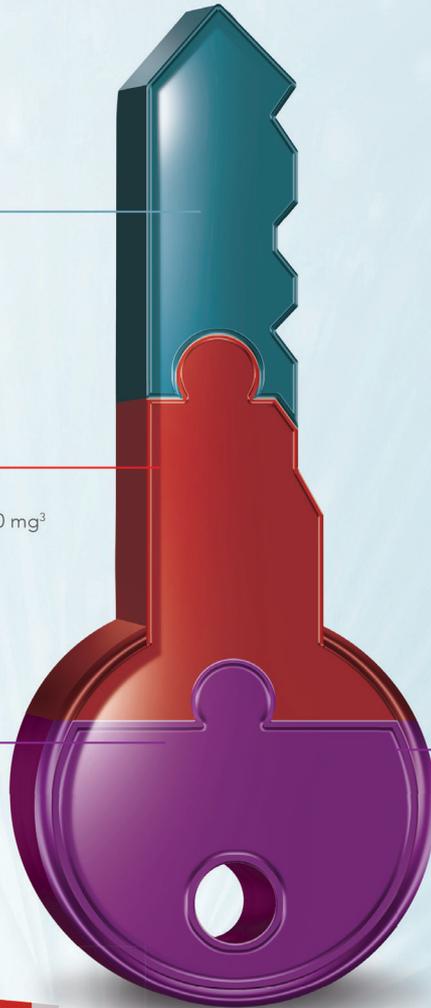
APRESENTAÇÕES:
12,5 mg; 25 mg²
POSOLOGIA:
1 comprimido, 1x/dia²

Nesina Met® alogliptina+cloridrato de metformina

APRESENTAÇÕES:
12,5 mg + 850 mg; 12,5 mg + 1.000 mg³
POSOLOGIA:
1 comprimido, 2x/dia³

Nesina Pio* alogliptina+pioglitazona

APRESENTAÇÕES:
25 mg + 15 mg; 25 mg + 30 mg⁴
POSOLOGIA:
1 comprimido, 1x/dia⁴



Maior SELETIVIDADE
vs. outros iDPP-4^{5**}



EFICÁCIA: o único inibidor da DPP-4 que demonstrou superioridade do controle glicêmico vs. sulfonilureia*** em 2 anos⁶⁻¹⁰



SEGURANÇA: o único inibidor da DPP-4 com segurança cardiovascular comprovada em pacientes diabéticos Tipo 2 que apresentaram Síndrome Coronariana Aguda RECENTE^{11,12}



Mecanismo de ação complementar:
MELHORA a função das células beta¹³
MELHORA a resistência insulínica¹³
RETARDA o uso da terapia insulínica¹³



REDUÇÃO rápida e potente
da HbA1c^{14****}



EFICÁCIA em terapia de combinação inicial ou em adição à metformina^{13-17****}



*Considerando que o portfólio Mantecorp Farmasa Diabetes oferece 3 medicamentos para o tratamento do DM2: Nesina, Nesina Met e Nesina Pio, que atendem ao tratamento com monoterapia, terapia dupla ou tripla de acordo com as diretrizes de tratamento do DM2 AACE/ACE. *** Glipizida. **** Comparada à terapia de pioglitazona + metformina após 52 semanas.

ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR
0800 97 99 900 LIGAÇÃO GRATUITA

<https://www.mantecorpfarmasa.com.br/>

Material de uso exclusivo do representante Mantecorp Farmasa, para divulgação a classe médica.

2174120 - Junho/2021

**Mantecorp
Farmasa**