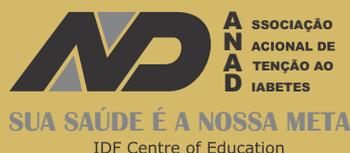




Diabetes Clínica News

Apoios:



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



REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO DIABETES E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

DE 03 À 07

ÍNDICE

JUNHO
2024

- 01 - EFEITOS DA TIRZEPATIDA VERSUS SEMAGLUTIDA NA FUNÇÃO DAS CÉLULAS B, NA SENSIBILIDADE À INSULINA E NO CONTROLE DA GLICOSE DURANTE UM TESTE DE REFEIÇÃO . 02
- 02 - CONSELHEIROS DA FDA NÃO ESTÃO CONVENCIDOS DE QUE A INSULINA SEMANAL SEJA SEGURA NO DIABETES TIPO 1 02
- 03 - AJUDANDO A PREVENIR O GANHO DE PESO APÓS A SUSPENSÃO DOS AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1 04
- 04 - USO DA TERAPIA CELULAR NO DIABETES: QUAIS OS PROGRESSOS ATÉ O MOMENTO? 08
- 05 - TRANSPLANTE DE MICROBIOTA PODE SER ALIADO NO TRATAMENTO DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL 11

01 - EFEITOS DA TIRZEPATIDA VERSUS SEMAGLUTIDA NA FUNÇÃO DAS CÉLULAS B, NA SENSIBILIDADE À INSULINA E NO CONTROLE DA GLICOSE DURANTE UM TESTE DE REFEIÇÃO

Oxford Academic
26 de maio de 2024

Contexto

Em um estudo clínico, a tirzepatida, um agonista do polipeptídeo insulínico dependente de glicose/agonista do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GIP/GLP-1RA), proporcionou controle glicêmico superior em comparação à semaglutida. Os mecanismos fisiológicos não são completamente compreendidos.

Objetivo

Avaliar os efeitos do tratamento por meio de análises baseadas em modelos de dados do teste de tolerância à refeições mistas (MMTT).

Design

Um ensaio duplo-cego, randomizado e controlado por placebo de 28 semanas.

Centros de Pesquisa

Dois centros de pesquisa clínica na Alemanha.

Pacientes

Pacientes com Diabetes tipo 2 tratados com metformina.

Intervenções

Tirzepatida 15 mg, semaglutida 1 mg, placebo.

Medidas do Objetivo Principal

Controle glicêmico, índices de função das células β derivados do modelo, incluindo taxa de secreção de insulina (ISR) a 7,2 mmol/L de glicose (ISR7.2), sensibilidade à glicose das células β (β -CG), sensibilidade à insulina e razão estimada insulina/glucagon hepático.

Resultados

A tirzepatida reduziu significativamente a glicemia de jejum e a área total de glicose sob a curva (AUC) do MMTT versus semaglutida ($P < 0,01$). A AUC incremental da glicose não diferiu significativamente entre os tratamentos; portanto, uma maior redução da AUC da glicose total com a tirzepatida foi atribuída principalmente a uma maior supressão da glicemia de jejum. Uma redução maior na AUC total da ISR foi alcançada com tirzepatida versus semaglutida ($P < 0,01$), no contexto de maior melhora na sensibilidade à insulina com tirzepatida ($P < 0,01$). O ISR7,2 aumentou significativamente com tirzepatida versus semaglutida ($P < 0,05$), mostrando melhora na responsividade do β -CG. A sensibilidade do β -CG derivado do MMTT foi aumentada, mas não foi significativamente diferente entre os tratamentos. Ambos os tratamentos reduziram a AUC do glucagon em jejum e do glucagon total, com a AUC do glucagon significativamente reduzida com tirzepatida vs semaglutida ($P < 0,01$). A proporção estimada de insulina/glucagon hepático não se alterou substancialmente com nenhum dos tratamentos.

Conclusões

Esses resultados sugerem que o maior controle glicêmico observado para a tirzepatida se manifesta como melhora na glicemia de jejum e no controle da excursão glicêmica, devido a melhorias na ISR, sensibilidade à insulina e supressão de glucagon. ■

02 - CONSELHEIROS DA FDA NÃO ESTÃO CONVENCIDOS DE QUE A INSULINA SEMANAL SEJA SEGURA NO DIABETES TIPO 1

O risco de hipoglicemia grave era grande demais para os membros do painel MedPage Today
24 de maio de 2024

Um comitê consultivo da FDA concordou que um



produto experimental de insulina de uso semanal apresenta muito risco para adultos com Diabetes tipo 1 para recomendar aprovação nesta população.

Numa votação de 7-4, o Comitê Consultivo de Drogas Endocrinológicas e Metabólicas disse que a Novo Nordisk não demonstrou que os benefícios de sua insulina icodec de ação prolongada (marca proposta Awiqli) superavam os riscos de hipoglicemia para adultos com Diabetes tipo 1. (Embora não tenha sido discutido na reunião, o produto também está sob revisão para adultos com Diabetes tipo 2.)



“Os riscos são muito claros, mas os benefícios não”, disse Jill Crandall, médica, do Albert Einstein College of Medicine, na cidade de Nova York.



“O fato de não termos observado qualquer benefício real demonstrado relativamente ao comparador no ensaio foi importante para mim”, acrescentou Erica Brittain, PhD, dos National Institutes of Health em Bethesda, Maryland, que também votou contra o produto.



O apoio para uma indicação potencial em adultos com Diabetes tipo 1 veio do estudo ONWARDS.

No estudo de fase III, a insulina icodec uma vez por semana provou não ser inferior à insulina degludec uma vez por dia em termos de redução da HbA1c, mas desde o início até à semana 26, o produto de ação prolongada foi associado a uma taxa mais elevada de hipoglicemia clinicamente significativa ou grave atribuída ao seu efeito máximo de redução da glicose nos dias 2 a 4 após a injeção: 19,9 eventos por paciente-

ano de exposição em comparação com 10,4 eventos por paciente-ano com degludeca (P <0,0001).

O representante dos pacientes, Paul Tibbits Jr., disse que seu voto favorável veio com "luta significativa". Embora ele tenha dito que achava que a insulina de administração semanal era passível de aprovação para a população com Diabetes tipo 1, isso só aconteceria depois que a FDA lhe impusesse algumas "limitações rigorosas".



Se aprovada, a insulina icodec da Novo Nordisk seria o primeiro produto de insulina basal para administração semanal, uma vez que todos os outros produtos no mercado são concebidos para administração diária.

Embora o desenvolvedor tenha feito algumas sugestões para mitigar os riscos de hipoglicemia, muitos membros do painel não ficaram satisfeitos e pediram salvaguardas ainda maiores. Algumas das estratégias de mitigação propostas incluíam apenas a utilização do produto com um monitor contínuo de glicose (CGM), conforme utilizado no ensaio; restringir seu uso a pacientes com Diabetes tipo 1 cuja variabilidade glicêmica seja inferior a 36% antes do início; usá-lo apenas naqueles sem histórico de hipoglicemia assintomática ou recorrente; e usá-lo apenas em pacientes após o primeiro ano de início do Diabetes.

"Os pacientes que podem ter maior probabilidade de se beneficiar com o uso de uma insulina semanal, na minha experiência e prática clínica, são, infelizmente, aqueles que tendem a ter menos probabilidade de realmente monitorar seus níveis de glicemia com regularidade", disse Matthew Drake, MD, PhD, da Mayo Clinic College of Medicine em Rochester,



Minnesota, que também votou contra a recomendação da aprovação.

Representantes do patrocinador também sugeriram a administração de maneira para que os efeitos do pico glicêmico tenham efeito no fim de semana, quando a maioria dos pacientes come mais e tem níveis mais elevados de glicemia.

Paul Beringer, PharmD, da University of South California, em Los Angeles, considerou as estratégias de redução de risco propostas não testadas e potencialmente difíceis de implementar na prática.



Muitos painelistas concordaram que a insulina icodec poderia beneficiar uma subpopulação de pacientes com Diabetes tipo 1, mas não houve consenso sobre qual(is) população(s) poderia(m) ser. Alguns sugeriram que poderiam ser aqueles que têm medo de agulhas ou aqueles com mau controle da glicose.

Independentemente disso, os membros do comitê afirmaram que era responsabilidade da Novo Nordisk identificar esta população, testar o agente semanal exclusivamente nelas e estabelecer a segurança em outro ensaio clínico.



“Não está claro se a subpopulação é simplesmente aquela com baixo risco de hipoglicemia e aqueles que usam CGMs”, argumentou Robert Greevy, PhD, do Vanderbilt University Medical Center em Nashville, Tennessee. “Notavelmente, esses critérios não abordam especificamente a principal motivação para a terapia uma vez por semana.”



“Deveria ser feito algum trabalho para identificar aquela subpopulação que todos parecemos pensar que existe”, acrescentou. Barbara Onumah, MD, do Diabetes and Endocrine Wellness Center em Largo, Maryland, votou a favor do produto semanal e disse acreditar que haveria um benefício para um subgrupo de pacientes que não conseguem usar insulina uma vez ao dia e têm controle glicêmico abaixo do ideal.

Embora o FDA não seja obrigado a seguir as recomendações de seus comitês consultivos, normalmente o faz. ■



03 - AJUDANDO A PREVENIR O GANHO DE PESO APÓS A SUSPENSÃO DOS AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1

Medscape
28 de março de 2024

Os medicamentos para perda de peso se tornaram extremamente populares nos últimos anos, principalmente porque eles de fato funcionam. Pacientes que usam agonistas do receptor do peptídeo 1 glucagonoide (GLP-1), como liraglutida, semaglutida e tirzepatida — esta última também agonista do polipeptídeo insulino-trópico dependente de glicose (GIP) — podem perder 10%, 20% ou até mesmo 25% do peso corporal.

Entretanto, se esses pacientes pararem de tomar o agonista do receptor de GLP-1, eles tendem a recuperar grande parte desse peso em até um ano, [segundo](#) estudos.

“Esses fármacos atuam biologicamente no organismo levando à alteração do apetite”, disse o endocrinologista Dr. Robert Kushner, especialista em medicina da obesidade e professor vinculado à Northwestern University Feinberg School of Medicine, nos Estados Unidos. “Sendo assim, quando o



medicamento é retirado, a doença retorna.”

O tratamento contínuo pode parecer a solução óbvia, mas a realidade não é tão simples. Em muitos casos, os custos elevados, as falhas no abastecimento e a falta de cobertura pelos planos de saúde podem tornar esses medicamentos inacessíveis.

Frequentemente, "as seguradoras dizem aos pacientes que não cobrirão mais os agonistas do receptor de GLP-1 para o tratamento da obesidade", disse a Dra. Carolyn Bramante, que é médica, mestre em saúde pública e professora assistente na University of Minnesota Medical School, nos EUA. Ela também atende pacientes na clínica M Health Fairview, especializada no controle de peso.



Outras barreiras são os efeitos colaterais dos medicamentos, como náuseas, diarreia, dispepsia e vômitos. Além disso, alguns pacientes simplesmente não querem tomar um medicamento por toda a vida, optando por arriscar e tentar manter o peso reduzido sem o tratamento farmacológico.

Se o seu paciente precisar interromper o uso do agonista do receptor de GLP-1 ou desejar parar de tomar o medicamento, veja a seguir algumas dicas de como ajudá-lo.

Descubra o que está por trás do desejo de interromper o tratamento. Converse com o paciente e peça que ele te ajude a entender a situação, sugeriu o Dr. Jaime Almandoz, médico, professor associado de medicina interna e diretor clínico no Programa de Bem-Estar Relacionado ao Peso do University of Texas



Southwestern Medical Center, nos EUA. Às vezes, o paciente ou seus familiares estão preocupados com aspectos relacionados à segurança do medicamento, disse o Dr. Jaime. "Eles podem estar preocupados com os riscos [do tratamento] e talvez não tenham tido a oportunidade de fazer perguntas." O Dr. Jaime sempre analisa os dados de segurança dos medicamentos e relata que os estudos mostram que, em média, os pacientes recuperam dois terços do peso perdido em até um ano. Você não está tentando persuadi-los, mas, sim, capacitá-los para que façam uma escolha bem-fundamentada.

Não deixe o preconceito afetar as decisões terapêuticas. Os pacientes que usam agonistas do receptor de GLP-1 costumam perguntar: "Por quanto tempo vou ter de tomar esse remédio?". O motivo por trás desse questionamento é que "tendemos a acreditar que [a obesidade] não é um estado patológico, mas uma falha de caráter", disse o Dr. Sean Wharton, médico, doutor em farmacologia e diretor clínico na Wharton Medical Clinic, no Canadá, especializada no controle de peso. Lembre o seu paciente de que a obesidade não é uma falha pessoal, mas uma mistura complexa de fatores genéticos e biológicos.



Oriente sobre os aspectos biológicos básicos da obesidade. A ciência mostra que, quando perdemos peso, nosso corpo reage, tentando retornar ao estado de maior massa gorda. Mudanças em neuro-hormônios, hormônios intestinais, mecanismos de saciedade, metabolismo e função muscular convergem para promover a recorrência do ganho de peso, disse o Dr. Jaime. Para explicar esses processos aos pacientes, ele compara o ganho de gordura ao ato de depositar dinheiro em uma poupança.

"Quando tentamos perder peso, não é tão

simples como sacar dinheiro”, ele diz aos pacientes. “É quase como se o dinheiro que colocamos na poupança estivesse agora vinculado a investimentos e não pudesse ser resgatado tão facilmente.”

Prepare os pacientes para um aumento no apetite. Quando os pacientes param de tomar o agonista do receptor de GLP-1, a fome e a fissura por alimentos tendem a aumentar. “Eu explico que os medicamentos imitam um hormônio liberado pelo intestino quando ele 'percebe' que comemos”, disse o Dr. Jaime. Isso sinaliza ao cérebro e ao organismo que existe alimento no trato gastrointestinal, diminuindo o apetite e fissura por comida. Pergunte aos pacientes como é a sensação de fome e saciedade com o uso do medicamento, sugeriu o Dr. Jaime. “Muitos dirão que têm pouca fome e poucas fissuras, e que atualmente sentem indiferença em relação aos alimentos”, disse ele. Essas perguntas podem ajudar os pacientes a se tornarem mais cientes dos efeitos do agonista do receptor de GLP-1.

“Isso proporciona um diálogo mais claro caso esses medicamentos sejam suspensos”, disse o Dr. Jaime.

Ajude o organismo dos pacientes a se ajustar. “Se possível, reduza lentamente a dose, para evitar um grande [efeito] rebote na fome”, disse a Dra. Carolyn. Se o seu paciente tiver tempo (digamos que ele recebeu uma carta do plano de saúde informando que a cobertura do medicamento será suspensa em três meses), use esse período para reduzir gradualmente a dose para o menor nível possível antes da retirada completa. Quanto mais lenta e gradual for a suspensão, melhor. O Dr. Jaime avalia os pacientes em intervalos de quatro a oito semanas. Se os indivíduos estiverem mantendo o peso, ele considera diminuir a dose novamente e continuar a redução em consultas de acompanhamento.

Substitua uma intervenção por outra. Em

geral, manter o peso perdido exige alguma intervenção, disse o Dr. Sean. “Porém, essa intervenção não precisa ser a mesma que levou à perda de peso [inicial].” Se o paciente não puder continuar com o agonista do receptor de GLP-1, considere o uso de um medicamento alternativo, da terapia cognitivo-comportamental ou uma combinação dos dois. Em alguns casos, quando os pacientes perdem a cobertura dos agonistas do receptor de GLP-1, a Dra. Carolyn prescreve um medicamento mais antigo e mais barato, como fentermina, topiramato ou metformina. Além disso, em algumas situações, as seguradoras que não cobrem os agonistas do receptor de GLP-1 (como o Medicare, seguro-saúde pago pelo governo federal dos EUA a pacientes idosos ou vulneráveis) cobrem a cirurgia bariátrica, que pode ser uma opção, dependendo do índice de massa corporal, da saúde geral e das comorbidades do paciente, disse o Dr. Jaime.

Crie um 'modelo de hábitos'. Normalmente, o Dr. Robert solicita aos pacientes que perderam peso de forma bem-sucedida que façam um diário de tudo o que estão fazendo, com o objetivo de apoiar seus esforços. O médico pede que eles descrevam como planejam sua dieta, que tipos de alimentos comem, quanto e quando. Além disso, ele também pergunta sobre atividade física, padrões de exercícios e sono. Em seguida, ele registra todos esses hábitos em uma lista e entrega uma versão impressa ao paciente antes do término da consulta. “Esse é o seu modelo”, ele diz. “É isso que você vai tentar manter da melhor forma possível, pois é o que funciona no seu caso.”

Prescreva exercícios físicos. “O aumento da prática de exercícios normalmente não é eficaz na perda de peso inicial, mas é importante para manter a perda”, disse a Dra. Carolyn. Oriente os pacientes a começarem imediatamente, de preferência enquanto ainda estiverem tomando o

medicamento. Em um [estudo](#) publicado em fevereiro de 2024, pacientes que tomavam liraglutida (Saxenda) e se exercitavam quatro dias por semana tinham muito mais chances de manter o peso após interromperem o uso do medicamento do que aqueles que não faziam exercícios. (O estudo foi parcialmente financiado pela Novo Nordisk Foundation, organização filantrópica vinculada à Novo Nordisk, fabricante do Saxenda e da semaglutida [Ozempic e Wegovy].) Ao estabelecer fortes hábitos relacionados ao exercício físico enquanto tomavam o medicamento, esses indivíduos conseguiram manter níveis mais elevados de atividade física após pararem de tomar o agonista do receptor de GLP-1. Peça ao paciente para identificar alguém ou algo para ajudá-lo a seguir o plano, “seja procurando um treinador ou se comprometendo com um amigo, um familiar ou consigo mesmo por meio de registros diários”, disse o Dr. Robert. [Saiba mais](#) sobre como prescrever exercícios para os seus pacientes.

novo nordisk
foundation



Ajude-os a criar um 'microambiente' favorável. O Dr. Robert costuma perguntar aos pacientes quais dos hábitos alimentares recomendados para a perda de peso são mais difíceis de seguir: comer mais vegetais? Cortar ultraprocessados, alimentos gordurosos, fast food e/ou bebidas açucaradas? Dependendo das respostas do paciente, ele tenta recomendar estratégias — talvez ficar sem carne alguns dias por semana ou manter alimentos tentadores fora de casa. “Se o paciente parar de tomar o medicamento, os alimentos podem se tornar mais atraentes e ele pode não se sentir tão satisfeito comendo menos”, disse o Dr. Robert. “Certifique-se de que o que chamamos de microambiente, ou seja, o ambiente doméstico, esteja repleto de alimentos saudáveis.”

Use a experiência multidisciplinar a seu favor. A obesidade é uma doença complexa e multifatorial, por isso chame reforços. “Quando atendo alguém, estou sempre avaliando quais outros membros da equipe poderiam ajudá-lo”, disse o Dr. Robert. Se o paciente não tiver um bom conhecimento nutricional, o médico o encaminha para o nutricionista. Se houver problemas relacionados a autculpa, baixa autoestima e alimentação emocional, o indivíduo é encaminhado ao psicólogo. Isso pode fazer a diferença. Um [estudo de 2023](#) mostrou que os pacientes que perderam peso e receberam o apoio de profissionais como treinadores físicos, nutricionistas e psicólogos recuperaram menos peso ao longo de dois anos, em comparação com aqueles que não receberam essa mesma assistência.

Tranquilize os pacientes e diga que você irá ajudá-los, não importa o que aconteça. Peça aos pacientes que retornem um mês após a suspensão do medicamento ou que entrem em contato antes disso se ganharem 2,5 kg. Os pacientes que param de tomar um agonista do receptor de GLP-1 geralmente relatam que estão menos satisfeitos ao comer ou que pensam mais em comida. É nesse momento que o Dr. Robert pergunta se eles querem voltar a tomar o medicamento ou preferem focar em outras estratégias. Às vezes, os pacientes que ganham peso ficam constrangidos e adiam as consultas de acompanhamento. Se isso acontecer, acolha esses indivíduos e diga a eles que todas as doenças crônicas vão e vêm. “Lembro os pacientes constantemente de que estou aqui para ajudá-los e que existem muitas ferramentas ou recursos que irão auxiliá-los”, disse o médico. “Além disso, busco desfazer o pensamento de que, de alguma forma, a culpa é deles.”

O Dr. Robert Kushner informou atuar como membro do conselho consultivo ou consultor nas empresas Novo Nordisk, WeightWatchers, Eli Lilly



and Company, Boehringer Ingelheim, Structure Therapeutics e Altimune.



Ele acrescentou que não possui ações de nenhuma dessas empresas nem participa de nenhum grupo de palestrantes. O Dr. Jaime Almandoz informou atuar como membro do conselho consultivo das empresas Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim e Eli Lilly and Company. O Dr. Sean Wharton informou atuar como membro do conselho consultivo e receber remunerações para palestras acadêmicas e pesquisas clínicas das empresas Novo Nordisk, Eli Lilly and Company, Boehringer Ingelheim, Amgen, Regeneron e BioHaven. ■



04 - USO DA TERAPIA CELULAR NO DIABETES: QUAIS OS PROGRESSOS ATÉ O MOMENTO?

Medscape

27 de maio de 2024

O transplante de ilhotas pancreáticas (ou ilhotas de Langerhans) é oferecido na França desde 2020 em cerca de dez hospitais certificados; no entanto, as inúmeras limitações associadas ao procedimento têm obrigado os pesquisadores a recorrerem à bioengenharia celular e tecidual.

Em meio aos avanços, promessas e decepções relacionados à micro, nano e macroencapsulação, estamos vivenciando momentos históricos em 2024, disse a Dra. Sandrine Lablanche, Ph.D., endocrinologista e diabetologista ligada ao Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes, na França, durante o congresso da Société

Francophone du Diabète.



Limitações do Transplante de Ilhotas

O transplante de células de ilhotas de Langerhans produtoras de insulina foi aprovado pela autoridade sanitária da França em 2020 para o tratamento do Diabetes mellitus tipo 1. “Os resultados metabólicos associados ao procedimento não precisam mais ser demonstrados”, disse a Dra. Sandrine. “A intervenção melhora o equilíbrio glicêmico, reduz a variabilidade glicêmica, protege contra a hipoglicemia grave e leva alguns pacientes a se tornarem independentes de insulina, embora esse efeito seja transitório e ainda passível de melhora.”

Ainda existem diversas limitações associadas ao transplante, principalmente no que diz respeito à origem das células, o que faz com que o procedimento demande muitos recursos, sendo necessárias duas a três infusões de ilhotas (provenientes de múltiplos doadores) por paciente.

Além disso, a indispensável imunossupressão prolongada associada à intervenção causa uma toxicidade direta tanto para as ilhotas (por exemplo, pelo efeito dos inibidores da calcineurina sobre a capacidade secretora e a viabilidade das células beta) quanto para o receptor (via ganho de peso, resistência à insulina, distúrbios metabólicos, hipertensão, nefrotoxicidade, dislipidemia, riscos cardiovasculares, infecções e riscos neoplásicos).

A perda multifatorial da funcionalidade das ilhotas também é inevitável, estando associada à perda de matriz e à hipóxia, tanto aguda quanto crônica, além de fenômenos inflamatórios. Essa perda funcional também é causada pela recorrência do Diabetes tipo 1 na ilhota após o transplante, que também está sujeito à rejeição alogênica.

Em outras palavras, considerando a perspectiva de estabilidade glicêmica, não existe uma relação custo-benefício favorável neste momento para o transplante de ilhotas em pacientes com Diabetes tipo 1 bem controlado.

Microencapsulação

Considerando toda essa situação, o foco das pesquisas começou a ser redirecionado para o pâncreas bioartificial, sobre o qual foram colocadas diversas exigências. Dentre os pré-requisitos estão a presença de uma fonte ilimitada de células beta, a capacidade de administrar a insulina endógena de forma prolongada e até mesmo vitalícia, de revascularização ou pré-vascularização para garantir um fornecimento ideal de oxigênio e nutrientes e a máxima biocompatibilidade para prevenir qualquer reação inflamatória e fibrose associadas ao dispositivo. Além disso, o pâncreas bioartificial também deve garantir a funcionalidade das ilhotas.

Desde meados da década de 1990, soluções como a microencapsulação de ilhotas pancreáticas têm sido desenvolvidas. A técnica já se mostrou metabolicamente eficaz em animais, e um único estudo de prova de conceito foi conduzido em humanos. O [experimento](#), no qual os pesquisadores verificaram uma independência de insulina após nove meses, nunca foi replicado.

Em meados da década de 2000, [pequenas casuísticas](#) utilizando essa técnica observaram resultados positivos quanto à proteção imunológica; no entanto, os desfechos metabólicos foram conflitantes. Um desses estudos avaliou [quatro pacientes](#) que receberam um transplante intraperitoneal de microcápsulas com ilhotas humanas. Após três anos, os pacientes voltaram a apresentar uma secreção endógena de peptídeo C em repouso e após estimulação, sem relatos de hipoglicemia grave. Os pacientes tiveram uma queda de 1% a 1,5% na hemoglobina glicada e uma

redução de 10 UI nas doses de insulina, sem nenhum relato de reação imunitária.

Criando um Microambiente

Para aumentar a viabilidade e a funcionalidade das células beta, os pesquisadores buscaram [reconstruir um microambiente](#) para as ilhotas, enriquecendo as cápsulas com uma matriz extracelular composta por um hidrogel obtido a partir do pâncreas humano descelularizado.

Um [experimento em animais](#) mostrou que era possível usar a matriz extracelular descelularizada (nesse caso, uma matriz extracelular liofilizada em forma de hidrogel) para encapsular ilhotas. A técnica levou à melhora do estado metabólico em camundongos, e mais animais submetidos ao procedimento alcançaram a normoglicemia em comparação com aqueles submetidos apenas ao enxerto de ilhotas armazenadas em cápsulas de alginato. Outras inovações têm surgido na área da microencapsulação, como o revestimento de microcápsulas com camadas de polietilenoglicol e o enriquecimento com transportadores de oxigênio (por exemplo, nanopartículas perfluoradas).

Um [estudo publicado](#) no final de 2023 combinou essas duas tecnologias para reduzir a fibrose das cápsulas e a produção de citocinas pró-inflamatórias ao redor delas. Segundo os autores, essa solução integra o efeito de "invisibilidade" gerado pelas cadeias de polietilenoglicol com o alto desempenho relacionado ao transporte de oxigênio pelas nanopartículas fluoradas. Nessa técnica, um composto catiônico baseado em poli(l-lisina)-poli(etilenoglicol) é aplicado sobre as microcápsulas de alginato por interação eletrostática para evitar a adesão do fibrinogênio e a fibrose excessiva ao redor das microcápsulas, e também para isolar o sistema imunitário do hospedeiro, daí o "efeito de invisibilidade" nas células de ilhotas microencapsuladas.

Além disso, o acréscimo de "nanocarreadores" à base de flúor confere uma melhor capacidade de transporte e fornecimento de oxigênio, prolongando a sobrevivência das células, as quais se mostraram similarmente viáveis e liberaram insulina normalmente, mesmo em culturas prolongadas sob condições hipóxicas. "Os resultados são promissores, sendo observada uma redução da ativação de macrófagos e da produção de citocinas", disse a Dra. Sandrine, "além de um aumento na sobrevivência das células em ambientes hipóxicos devido às nanopartículas perfluoradas, resultando em uma maior liberação de insulina em resposta à glicose".

Paralelamente a essa pesquisa, houve o desenvolvimento da [tecnologia de nanoencapsulação](#). A ideia é criar uma camada o mais próxima possível da ilhota ou em contato com ela, reduzindo o volume no interior da cápsula. Essas monocamadas podem se tornar funcionais por meio de, por exemplo, fatores pró-angiogênicos com o objetivo de promover a vascularização das ilhotas ou fatores imunomoduladores.

Estudos in vitro e in vivo foram realizados com [ilhotas pancreáticas humanas isoladas](#) revestidas por meio de um processo de nanoencapsulação com múltiplas camadas compostas por polímeros com diferentes cargas (quitosana e poli[sulfonato] de sódio). Nessas pesquisas, as ilhotas nanoencapsuladas foram capazes de manter uma liberação fisiológica de insulina após estimulação. Além disso, outro aspecto positivo foi a redução da toxicidade induzida por palmitato ou citocinas nas ilhotas revestidas.

Macroencapsulação

Um [conceito ainda mais promissor](#) é o da macroencapsulação, no qual as ilhotas não são mais agrupadas individualmente em uma cápsula de gel, mas sim colocadas em uma macrocâmara que confina todo o enxerto, segundo a Dra. Sandrine. Estudos

já demonstraram uma prova de conceito e eficácia metabólica em animais, bem como uma prova de conceito em humanos, mas os dados são um tanto escassos até o momento.

Os dispositivos ViaCyte (produzidos pela empresa Vertex) são provavelmente os mais avançados nessa área, com estudos clínicos explorando o uso de enxertos pancreáticos derivados de células-tronco embrionárias. O [primeiro estudo clínico](#) com um dispositivo ViaCyte VC-01 (publicado em 2014), sem o uso de imunossupressão, demonstrou que a intervenção é segura; no entanto, também foram observadas fibrose maciça do dispositivo e necrose das células no seu interior. Nenhuma secreção endógena de insulina (ou peptídeo C) foi detectada no receptor.

Em um segundo estudo (VC-02), os pesquisadores usaram o mesmo conceito, mas criaram grandes poros na macrocâmara para permitir a vascularização do conteúdo celular, exigindo que o receptor fosse submetido à imunossupressão.

Segundo dados preliminares de um estudo aberto de fase um/dois com humanos em andamento, seis dos 17 pacientes com Diabetes tipo 1 (35%) apresentaram níveis positivos de peptídeo C pós-estimulação seis meses após o implante do dispositivo, sem nenhuma diferença significativa em critérios metabólicos. Quando removidos, 63% dos explantes expressaram o peptídeo C, e a insulina endógena passou a ser secretada 3 a 12 meses após a implantação do dispositivo, cujo conteúdo estava vascularizado.

"Neste estágio das pesquisas", disse a Dra. Sandrine, "alguns dispositivos de macroencapsulação, inclusive esse último, atingiram níveis de maturidade suficientemente elevados para serem



submetidos a estudos de fase um e dois". ■

05 - TRANSPLANTE DE MICROBIOTA PODE SER ALIADO NO TRATAMENTO DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Medscape

7 de maio de 2024

Intervenções na microbiota — como o transplante de microbiota fecal — podem levar a opções terapêuticas mais diversificadas e personalizadas para pacientes com doença inflamatória intestinal (DII), particularmente aqueles sem resposta ou com resistência aos tratamentos disponíveis.

Os tratamentos de renovação da microbiota podem ser úteis quando associados aos medicamentos que alteram o sistema imunitário, conforme escreveram os autores do estudo.

"Os medicamentos disponíveis para DII levam apenas parte dos pacientes à remissão, mas vimos o notável potencial do equilíbrio terapêutico da microbiota — especificamente o transplante de microbiota fecal — para tratar indivíduos com infecção por *Clostridioides difficile*", disse ao Medscape um dos autores do estudo, o Dr. Ari Grinspan, médico e diretor de tratamento antimicrobiano do trato gastrointestinal na Icahn School of Medicine at Mount Sinai, nos Estados Unidos.



"Os trabalhos preliminares sobre o transplante de microbiota fecal para tratar a DII, especificamente a colite ulcerativa, têm sido promissores, mas atualmente não há intervenções aprovadas para DII que atuem diretamente na microbiota intestinal", disse o especialista. "Nosso objetivo foi analisar estudos anteriores que avaliaram

intervenções na microbiota para tratar o *C. difficile* e a DII, no intuito de obter informações acerca de como planejar o caminho a seguir."

Aprendendo com os Ensaios Clínicos Anteriores

O Dr. Ari e seus colaboradores revisaram 15 ensaios clínicos de transplante de microbiota fecal publicados de 2015 a 2023, sendo oito sobre colite ulcerativa, dois sobre doença de Crohn e cinco sobre infecção recorrente por *C. difficile*. Segundo os autores, o aprendizado com o uso do equilíbrio terapêutico da microbiota nos estudos anteriores pode auxiliar a progressão da pesquisa nesta área e fundamentar a via de criação de medicamentos para a DII.

Em estudos iniciais de infecção recorrente por *C. difficile*, os pacientes foram tratados com antibióticos convencionais (p. ex., vancomicina e fidaxomicina) com o objetivo de suprimir o patógeno e sua microbiota, a fim de permitir a colonização por uma nova microbiota. Além disso, era feito preparo intestinal antes do transplante de microbiota fecal para reduzir ainda mais a microbiota anterior ao transplante e os antibióticos residuais. Em seguida, uma pasta fecal era administrada no duodeno por meio de esofagogastroscoopia ou sonda nasogástrica, ou por meio de colonoscopia no íleo terminal ou no cólon direito.

Embora pouco se saiba sobre a influência da dose nos desfechos, ou qual é a dose mínima eficaz, o transplante de microbiota fecal tem sido bem-sucedido nas infecções recorrentes por *C. difficile* com uma ou apenas algumas doses, levando à resolução clínica em até 92% dos casos, indicaram os autores.

Vias menos invasivas foram criadas, como cápsulas por via oral e enemas. Mas uma revisão de estudos mostra que "o transplante de microbiota fecal por colonoscopia é superior ao enema e à sonda

nasogástrica, porém semelhante à cápsula oral para o tratamento de infecções recorrentes por *C. difficile*, sugerindo a colonoscopia como o padrão ouro e as cápsulas orais como o futuro das intervenções da microbiota", escreveram os autores.

Na DII provavelmente haverá necessidade de uma dose de manutenção para que a remissão seja durável, observaram. Nos estudos exploratórios sobre a colite ulcerativa, a dose do enema foi aplicada com mais frequência e exigiu doses múltiplas durante um período de indução de 8 a 12 semanas, levando a uma dose cumulativa mais alta em comparação às usadas nas infecções recorrentes por *C. difficile*.

Se a dose de manutenção for necessária para obter um benefício sustentado na DII, o equilíbrio terapêutico da microbiota, independente das fezes do doador, seria uma opção mais segura e titulável, acrescentaram.

Até agora, foram feitos cinco ensaios clínicos randomizados e controlados com transplante de microbiota fecal usando vários esquemas terapêuticos para os pacientes com colite ulcerativa leve a moderada; os achados fornecem uma base sólida para futuros ensaios clínicos, escreveram os autores. Os estudos demonstraram remissão clínica em 25% a 53% dos pacientes nas fases de indução, que variaram de 7 a 12 semanas. Em dois estudos, os pacientes que receberam transplante de microbiota fecal também apresentaram maior diversidade na sua microbiota.

A eficácia do transplante na doença de Crohn tem sido menos explorada, mas dois ensaios clínicos são promissores, observaram os autores. Em um deles, feito com pacientes com doença de Crohn leve a moderada, foi obtida remissão clínica em 67% dos pacientes dois meses após o transplante de microbiota fecal, sem diferença significativa entre o método de

administração — colonoscopia ou gastroscopia. No outro estudo, feito com pacientes com doença de Crohn colônica ou ileocolônica, a remissão sem uso de corticoides foi obtida em 87,5% dos casos na 10ª semana e 50% na 24ª semana após o transplante de microbiota fecal por colonoscopia.

Metas para Novas Pesquisas

Em geral, o desfecho clínico do transplante de microbiota fecal na DII é influenciado por detalhes do procedimento, características do doador, preparo intestinal, uso de antibióticos antes do procedimento, preparo dos medicamentos, dose, frequência e via de administração, escreveram os autores.

Assim como os ensaios clínicos sobre a DII chegaram a uma padronização sobre sistemas centralizados de leitura e pontuação endoscópica, os ensaios clínicos de equilíbrio terapêutico da microbiota se beneficiariam desta padronização. A dose e a composição de microrganismos, por exemplo, serão cruciais para a aplicação do transplante fecal na DII.

"Por enquanto, não há mudanças significativas na prática clínica", disse o Dr. Ari. "As descobertas das pesquisas deverão impulsionar a ciência médica da DII para novos patamares, dado que a eficácia das opções de tratamento para DII teve uma melhora desprezível na última década."

Estudos futuros sobre a DII devem se concentrar na identificação dos pacientes com maior probabilidade de se beneficiar do equilíbrio terapêutico da microbiota, padronizando a preparação dos medicamentos, normalizando a dose entre os receptores do transplante por potência, identificando a dose mínima para manter a remissão, explorando a combinação do equilíbrio terapêutico da microbiota com medicamentos em uso para tratar a DII e compreendendo os mecanismos fisiopatológicos para integrar melhor as

estratégias e oferecer opções para os pacientes, escreveram o Dr. Ari e seus colaboradores.

"Em termos de via de administração, a prioridade deve ser em formulações orais para facilitar a logística do estudo, aumentar a adesão e a aceitação do paciente e acelerar os canais de criação de medicamentos", acrescentaram os autores.

'Próximo passo' no tratamento

"Embora esta abordagem alternativa — ou talvez complementar — às imunoterapias atuais possa não ser imediatamente aplicável ao tratamento da DII, é claramente um próximo passo para o tratamento dos pacientes que não respondem completamente às

imunoterapias", disse ao Medscape o Dr. R. Balfour Sartor, médico e codiretor no Center for Gastrointestinal Biology and Disease da University of North Carolina, nos EUA.



O Dr. R. Balfour, que não participou deste estudo, pesquisa o tratamento da DII e os mecanismos das respostas imunitárias a microrganismos e na mucosa intestinal.

"Na minha opinião, modular a composição microbiana anômala e a função na maioria dos pacientes com DII é um próximo passo muito interessante para induzir remissões mais amplas e sustentadas", disse o médico.

"Acredito que essa estratégia exigirá várias doses em longo prazo, com perfil microbiano definido que evite o risco de transmissão de patógenos, e a variação dos doadores de transplantes fecais humanos."

Além disso, os ensaios clínicos precisam definir se a modulação microbiana deve ser usada como equilíbrio terapêutico isolado ou adjuvante, disse o Dr. R. Balfour.

"Minha opinião é que essa técnica será muito eficaz como tratamento simultâneo ou sequencial, associado a um imunomodulador

ou a um tratamento imunossupressor", disse o especialista. "Será necessário identificar os receptores ideais que obterão previsivelmente os melhores resultados ao rastrear os pacientes quanto aos seus perfis microbianos individuais e sua função metabólica. De acordo com esses perfis, vários tipos de equilíbrio terapêutico microbiano podem ser adaptados para obter melhores desfechos para o paciente."

Os autores informaram que a revisão não recebeu financiamento. Vários autores declararam ter recebido pagamentos e honorários por serviços de consultoria, além de terem ações de várias empresas farmacêuticas. Dois dos autores possuem patentes relacionadas com o equilíbrio terapêutico microbiano. O Dr. R. Balfour Sartor informou não ter conflitos de interesses relevantes. ■