

Alogliptina para pacientes com diabetes melito tipo 2

Diabetes melito (DM) compreende um grupo de distúrbios metabólicos caracterizados por hiperglicemia, resultante de falhas na secreção e/ou na ação da insulina^{1,2}. Os diferentes tipos de DM são causados por uma interação complexa de fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida. O DM tipo 2 é a forma mais prevalente da doença¹ e caracteriza-se por diferentes graus de resistência à insulina, secreção reduzida deste hormônio e produção aumentada de glicose³.

Os fatores de risco conhecidos para o DM tipo 2 são: idade; sobrepeso; história familiar (pais ou irmãos com a doença); falta de atividade física regular; etnia (afro-americanos, hispano-americanos, americanos nativos, asiático-americanos e nativos das ilhas do Pacífico); glicemia em jejum elevada ou tolerância reduzida à glicose previamente identificadas; história de DM gestacional ou parto de bebê com peso > 4 kg; hipertensão (PA > 140/90 mmHg); dislipidemias (HDL < 35 mg/dL e/ou triglicerídeos > 250 mg/dL); síndrome de ovários policísticos e história de doença vascular^{3,4}.

Os sinais e sintomas de hiperglicemia acentuada incluem poliúria, polidipsia, perda de peso, às vezes com polifagia, e visão borrada¹. Contudo, frequentemente, o DM tipo 2 é assintomático nos estágios iniciais e pode permanecer sem diagnóstico por muitos anos¹.

As complicações tardias do DM incluem retinopatia, nefropatia, neuropatias periférica e autonômica, doença aterosclerótica cardiovascular, doença arterial periférica e cerebrovascular. Hipertensão e dislipidemias são frequentemente encontradas em pacien-

tes com DM^{1,2}. No período de abril de 2012 a março de 2013, o DM foi responsável por 56.761 óbitos no Brasil⁵.

Os objetivos terapêuticos gerais para pacientes com DM, são: controlar sintomas agudos da doença, prevenir complicações crônicas e reduzir a taxa de mortalidade associada ao DM. Isso pode ser conseguido por meio de medidas não-farmacológicas e farmacológicas^{3,4}.

Índices de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) acima de 7% estão associados a um risco progressivamente maior de complicações tardias¹. Por isso, recomenda-se, como alvo do tratamento, alcançar e manter HbA_{1c} inferior a 7%, sem causar hipoglicemia^{1,3,4}. Todavia, sabe-se que este desfecho sofre influência de diversos fatores, incluindo anemia, anormalidades da hemoglobina, insuficiência renal crônica, picos de hipo e hiperglicemia, e uso de vitamina C e E¹.

A terapêutica inicial não-farmacológica do DM tipo 2 consiste, primariamente, em dieta e atividade física regular. Tais medidas são indispensáveis em todos os casos, mesmo quando se requer o uso de fármacos^{2,3}. O tratamento farmacológico deve ser iniciado quando as medidas não-farmacológicas forem insuficientes para controlar a glicemia em pacientes aderentes, mesmo que não apresentem queixas e tenham boa qualidade de vida³.

Atualmente, há sete classes distintas de antidiabéticos orais comercializadas no Brasil: i) sulfonilureias (ex.: glibenclamida, gliclazida); ii) biguanidas (ex.: metformina); iii) meglitinidas (ex.: repaglinida, nateglinida); iv) glitazonas (ex.: pioglitazona); v) inibidores

da alfa-glicosidase (ex.: acarbose); vi) inibidores da DPP-4 ou gliptinas (ex.: sitagliptina, vildagliptina)¹; e vii) análogos do GLP-1 (ex.: exenatida).

Alogliptina é um inibidor da DPP-4; dessa forma, diminui a degradação de GLP-1 e GIP e prolonga a ação desses hormônios^{5,6}. Os hormônios incretina GLP-1 e GIP reduzem a produção de glicose hepática, por aumento da síntese e da liberação de insulina pelas células beta pancreáticas (o GLP-1 também diminui a secreção de glucagon pelas células alfa pancreáticas). A enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) metaboliza (degrada) os hormônios GLP-1 e GIP^{3,4}.

Um ensaio clínico controlado (n= 527)⁶, randomizado, avaliou eficácia e segurança da alogliptina, em dose única diária de 12,5 mg (A12,5) e 25 mg (A25), *versus* placebo (P), em adição à metformina, em pacientes com DM tipo 2, cujos índices de HbA_{1c} estavam inadequadamente controlados com a metformina isolada. O tempo de seguimento foi de 26 semanas.

A maioria dos pacientes incluídos no estudo (57%) apresentava HbA_{1c} inicial abaixo de 8%. A resposta terapêutica para o desfecho primário (HbA_{1c} ≤ 7%) foi superior e estatisticamente significativa nos dois grupos que receberam alogliptina (A12,5: 52%; A25: 44%) *versus* placebo (P: 18%; p<0,001). Redução de 0,5% a 1,4% no índice de HbA_{1c}, em relação aos níveis basais, também foi significativa (87%, 89% e 36%, respectivamente; p<0,001), porém, não houve diferença estatística significativa para redução de HbA_{1c} a partir de 1,5%. Portanto, a alogliptina mostrou-se mais eficaz que placebo [A12,5: NNT 2, RR 0,59 (IC 95% 0,50-0,69); A25: NNT 3, RR 0,68 (0,58-0,79)].

Outro ensaio clínico, randomizado, duplo-cego (n=1.554)⁷, avaliou eficácia e segurança da alogliptina, em dose única diária de 12,5 mg (A12,5) e 25 mg (A25), isolada ou combinada à pioglitazona (15 mg, 30 mg ou 45 mg), em adição à metformina, em pacientes com DM tipo 2, inicialmente tratados apenas com metformina em doses a partir de 1.500 mg/dia e com inadequado controle

glicêmico. O desfecho primário considerado foi a redução do índice de HbA_{1c}, em relação aos níveis basais, após 26 semanas de tratamento. A alogliptina isolada foi mais eficaz que o placebo em ambas as doses [A12,5: NTT 4, RR 0,65 (0,57-0,74); A25: NTT 3, RR 0,63 (0,56-0,72)].

Os efeitos adversos mais relatados nos estudos foram infecções respiratórias (10%-18,8%), distúrbios musculoesqueléticos (3% a 9%), hipertensão (4% a 6%) e infecção urinária (3,3% a 14%). A incidência de hipoglicemia foi baixa nos estudos⁶⁻⁸.

São necessários estudos comparativos diretos, entre a alogliptina e outros antidiabéticos já estabelecidos, para confirmar se há alguma utilidade do novo fármaco para produzir desfechos de maior relevância clínica em longo prazo.

Referências bibliográficas

1. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014/Sociedade Brasileira de Diabetes. São Paulo: AC Farmacêutica, 2014. [acesso em: 20.05.2014]. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/images/pdf/diretrizes-sbd.pdf>.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(Suppl 1):S62-S9.
3. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison: Medicina Interna. 18 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2013.
4. Fuchs FD, Wannmacher L (editores). *Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional*. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2010.
5. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS Tecnologia da Informação a Serviço do SUS. [acesso em: 27.05.2014]. Disponível em: www.datasus.gov.br.
6. Nauck MA, Ellis GC, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract* 2009;63(1):46-55.
7. DeFronzo RA, Burant CF, Fleck P, Wilson C, Mekki Q, Pratley RE. 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.
8. Bosi E, Ellis GC, Wilson CA, Fleck PR. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52 week, randomised, double-blind, active-controlled, parallel-group study. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:1088-96.