

Dapagliflozina para pacientes com diabetes melito tipo 2

Diabetes melito é um grande desafio para os sistemas de saúde de todo o mundo. O envelhecimento da população, a urbanização crescente e a adoção de estilos de vida pouco saudáveis, o sedentarismo, dieta inadequada e obesidade são os grandes responsáveis pelo aumento mundial de sua incidência e prevalência¹.

O DM mais frequente é o do tipo 2, representando cerca de 90% do total de casos¹. Este se caracteriza por diferentes graus de resistência à insulina, secreção reduzida deste hormônio e produção aumentada de glicose².

A história natural do DM é marcada por complicações crônicas microvasculares e macrovasculares, responsáveis por expressiva morbimortalidade, com significantes taxas de mortalidade cardiovascular e renal, cegueira, amputação de membros e perda de função, além de piora da qualidade de vida¹. No período de abril de 2012 a março de 2013, o DM foi responsável por 6.111 óbitos no Brasil, com uma taxa de mortalidade de 4,54%³. O principal teste laboratorial para monitoramento de terapia instituída é a hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), o qual possibilita avaliar o controle glicêmico a médio prazo¹. Todavia, sabe-se que a HbA_{1c} sofre interferência de diversos fatores, incluindo anemia, anormalidades da hemoglobina, gravidez, uremia, e picos de hipo e hiperglicemia. Níveis de HbA_{1c} acima de 7% estão associados a um risco progressivamente maior de complicações tardias².

As terapias não-farmacológicas iniciais do DM tipo 2 consistem, primariamente, em dieta e atividade física. Estas são indispensáveis em todos os casos, mesmo quando se requer o uso de medicamento⁴. O tratamento

farmacológico deve ser iniciado quando as medidas não-farmacológicas forem insuficientes para controlar a glicemia em pacientes aderentes, mesmo sem queixas e com boa qualidade de vida⁴.

Atualmente, existem oito classes distintas de antidiabéticos orais comercializadas no Brasil. A classe mais recente é a dos inibidores do SGLT2 (cotransportador sódio-glicose 2). O SGLT2, presente nos rins, é o mediador primário de reabsorção da glicose. Sua inibição previne a reabsorção do carboidrato com conseqüente aumento da glicosúria⁵.

Dapagliflozina é um hipoglicemiante oral, inibidor do SGLT2, cuja eficácia depende da função renal⁶.

Em um ensaio clínico randomizado (N = 801), a combinação de dapagliflozina + metformina foi comparada com a combinação glipizida + metformina, em pacientes com DM tipo 2, durante 52 semanas⁷.

Não houve diferença significativa entre os tratamentos com relação ao alcance de resposta terapêutica (HbA_{1c} < 7%). Por outro lado, maior proporção de pacientes tratados com a combinação glipizida + metformina apresentou pelo menos um episódio de hipoglicemia (40,8% *versus* 3,5%, p < 0,0001)⁷.

O uso do novo hipoglicemiante está associado a uma modesta perda de peso; por outro lado, aumenta o risco de infecções urogenitais⁶.

Nos estudos que avaliaram a segurança da dapagliflozina, os eventos adversos que mais levaram à descontinuação dos pacientes tratados com doses de 10 mg foram: aumento da creatinina sérica (0,4%), infecção do trato urinário (0,3%), náusea (0,2%), zumbido (0,2%) e exantema (0,2%)⁸.

A dapagliflozina é indicada para terapia combinada com metformina ou sulfonilureia, em pacientes que não tenham alcançado controle glicêmico adequado com estes fármacos, isolados ou em combinação. Quando a dapagliflozina é associada a uma sulfonilureia, há maior risco de eventos hipoglicêmicos⁶.

Até o momento, não se dispõe de dados de longo prazo relativos aos efeitos da dapagliflozina sobre a incidência de doença macrovascular, complicações da DM e mortalidade⁶, e seu uso é contraindicado em pessoas com comprometimento moderado ou grave da função renal (depuração de creatinina < 60 mL/min)⁶.

Referências bibliográficas

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Cadernos de Atenção Básica: Diabetes *mellitus*. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
2. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison: Medicina Interna. 16 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2009.
3. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS Tecnologia da Informação a Serviço do SUS. Disponível em: www.datasus.gov.br. Acesso em: 13.12.2013.
4. Fuchs FD, Wannmacher L. Farmacologia Clínica Fundamentos da Terapêutica Racional. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.
5. U.K. National Institute for Health Research. National Horizon Scanning Centre (NHSC). Dapagliflozin and metformin fixed-dose combination for type 2 diabetes, May 2011. University of Birmingham 2011. [acesso em 13 Jan 2014] Disponível em: <http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/dapagliflozin-and-metformin-fixed-dose-combination/>
6. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Full Review: Dapagliflozin (Forxiga) and canagliflozin (Invokana). NPS RADAR, Dec 2013. [acesso em 13 Jan 2014] Disponível em: http://www.nps.org.au/__data/assets/pdf_file/0008/238445/Dapagliflozin-and-canagliflozin.pdf
7. Nauck MA et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011;34:2015-2022.
8. Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC). Commissioning Support: Dapagliflozin (Forxiga®) For treatment of type 2 diabetes, February 2013. [acesso em 13 Jan 2014] Disponível em: <http://www.keele.ac.uk/media/keeleuniversity/fachealth/fachealthsop/mtrac/documents/summary/Dapagliflozin%20sum%20final.pdf>