

Inibidores da DPP-IV no Contexto das Recomendações e Indicações Europeias

A Diabetes *mellitus* tipo 2 é uma doença progressiva que exige, para atingir e manter um controlo metabólico adequado, uma escalada da terapêutica hipoglicemiante com antidiabéticos orais (ADO), que, em muitos casos, culminará na insulino-terapia. De acordo com esse contexto, as Recomendações da Sociedade Portuguesa de Diabetologia (2007) ⁽¹⁾, as Recomendações conjuntas da “American Diabetes Association” e da “European Association for the Study of Diabetes” (2009) ⁽²⁾, as Recomendações da “American Association of Clinical Endocrinologists” (2009) ⁽³⁾ e a recente Norma da Direcção-Geral da Saúde (DGS), relativa à “Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes tipo 2” ⁽⁴⁾, preconizam que, na Diabetes tipo 2, a terapêutica hipoglicemiante deverá iniciar-se, quer o doente tenha ou não excesso de peso (e caso não exista intolerância ou contra-indicação), com a metformina em monoterapia, à qual se adicionará, numa segunda fase, e caso o valor alvo de HbA1c (em geral, < 6,5%) não seja atingido, um outro ADO – uma sulfonilureia, um inibidor da DPP-IV, uma glitazona (pioglitazona) ou um inibidor da alfa-glucosidase. Caso com a terapêutica dupla não seja obtido um controlo metabólico adequado, deverá adicionar-se, numa terceira fase, um terceiro ADO (terapêutica tripla) escolhido de entre os ainda não utilizados ou, se a situação clínica o justificar, insulina (terapêutica dupla + insulina). No caso de falência da terapêutica tripla, deverá associar-se aos três ADO insulina ⁽¹⁻⁵⁾.

Relativamente à terapêutica dupla, a Norma da DGS ⁽⁴⁾ estabelece que deve considerar-se associar um inibidor da DPP-IV (iDPP-IV) à metformina se o doente estiver em risco significativo de hipoglicemias ou suas consequências (idosos, certas profissões, pessoas que vivam sózinhas, intolerância ou contra-indicação às sulfonilureias). Uma leitura cronológica atenta das referidas Recomendações ⁽¹⁻³⁾ e das Normas da DGS ^(4,5) mostra

que, no tratamento da Diabetes tipo 2, os iDPP-IV se têm vindo a consolidar progressivamente como uma das alternativas terapêuticas principais. Essa consolidação deve-se às características clínicas, vantajosas comparativamente aos ADOs mais antigos, já evidenciadas e muito recentemente confirmadas por uma meta-análise publicada no “British Medical Journal” ⁽⁶⁾ - que concluiu que nos doentes diabéticos tipo 2 que não conseguem atingir o nível alvo de glicemia com a metformina em monoterapia, os iDPP-IV podem reduzir a HbA1c de forma semelhante às sulfonilureias ou à pioglitazona mas, ao contrário destas, sem aumentar o peso e, comparativamente às primeiras, associando-se a significativamente menos episódios de hipoglicemia.

■ INIBIDORES DPP-IV: PRINCIPAIS VANTAGENS CLÍNICAS

Os iDPP4, cujo paradigma é a sitagliptina, aumentam o “efeito incretina”, melhorando a função das células beta e alfa dos ilhéus pancreáticos (de que resulta em aumento da secreção de insulina e uma diminuição da secreção de glucagon, com melhoria do controlo glicémico) ⁽⁷⁾. Usados em combinação com a metformina (terapêutica dupla) permitem actuar em simultâneo sobre os principais mecanismos fisiopatológicos da diabetes tipo 2 ⁽⁸⁾. Para além disso, de acordo com os resultados da meta-análise anteriormente referida ⁽⁶⁾, comparativamente às outras classes de ADO mais antigas, apresentam as vantagens de, em terapêutica dupla (associados à metformina), terem eficácia semelhante e maior segurança, serem de toma única diária e poderem talvez preservar a função da célula beta a longo prazo ^(1,6,7,9) - recorde-se que os antidiabéticos orais mais antigos (incluindo a metformina) não mostraram alterar substancialmente a progressiva deterioração da função da célula beta e do

controlo glicémico, paradigmáticas na história natural da Diabetes tipo 2 ⁽⁹⁾.

■ INIBIDORES DA DPP-IV: INDICAÇÕES EUROPEIAS

Quando se analisam as indicações dos diversos iDPP-IV, actualmente aprovadas pela Agência Europeia do Medicamento (EMA), emerge o panorama seguinte, com implicações directas para a prática clínica:

- A sitagliptina tem indicação para uso em monoterapia/primeira linha restrita, enquanto que os outros iDPP4 não têm ainda essa indicação ⁽⁷⁾. Assim, por enquanto, na CE, apenas a sitagliptina pode ser utilizada em monoterapia/primeira linha, dentro do contexto previsto na Norma da DGS já referida ⁽⁴⁾;
- A sitagliptina é o único iDPP-IV que tem indicação para utilização em associação com a insulina ou com a metformina e a insulina. A existência desta indicação constitui actualmente um factor a favor da terapêutica dupla com metformina + sitagliptina, quer em associação livre, quer em associação fixa, comparativamente à terapêutica dupla com metformina e outros iDPP-IV;
- Relativamente à terapêutica tripla, a sitagliptina é também actualmente ainda o único inibidor da DPP-IV que tem indicação para utilização em terapêutica tripla com a metformina e uma sulfonilureia ou com a metformina e uma glitazona ⁽⁷⁾;

No contexto nacional existe ainda um outro factor favorável ao uso preferencial da sitagliptina, quer *versus* outros iDPP-IV, quer *versus* sulfonilureia: um estudo fármaco-económico recente ⁽¹⁰⁾ mostra que, em doentes com Diabetes tipo 2 que não se encontram devidamente controlados com metformina, a adição de sitagliptina ao regime terapêutico (passando a terapêutica dupla com

metformina + sitagliptina) tem uma boa relação de custo-efectividade comparativamente à adição ao regime terapêutico de uma sulfonilureia (ou seja, à terapêutica dupla com metformina + sulfonilureia). ■

Carlos Pina e Brito

BIBLIOGRAFIA

1. Duarte R, Rodrigues E, Sequeira Duarte J, Duarte A, Almeida Ruas MM. Recomendações da Sociedade Portuguesa de Diabetologia para o Tratamento da Hiperglicemia e Factores de Risco na Diabetes Tipo 2. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2007; 2 (4) Suppl: 5-18.
2. Ferranini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32: 193-203.
3. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Consensus Panel on Type 2 Diabetes Mellitus: An Algorithm for Glycemic Control. *Endocr Pract*. 2009; 15(6): 540-559.
4. Direcção Geral da Saúde. Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes tipo 2. Norma 052/2011 (emitida em 27/12/2011). Disponível em www.dgs.pt.
5. Direcção Geral da Saúde. Insulinoterapia na Diabetes Mellitus tipo 2. Norma 025/2011 (emitida em 29/09/2011). Disponível em www.dgs.pt
6. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e1369 doi: 10.1136/bmj.e1369 (Published 12 March 2012).
7. "Diabetes e Estilo de Vida: Um Desafio para o Século XXI". *Anamnesis*. 2010; 19 (196): 5-10.
8. Medina JL. Prefácio. In: *Programas de Exercício e Alimentação na Diabetes tipo 2*. Heartbrain, Lisboa. 2010/2011.
9. Barnard K, Cox ME, Green JB. Clinical utility of fixed combinations of sitagliptin – metformin in treatment of type 2 diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2010 Oct 27; 3: 363-72.
10. Pereira R, Gouveia M, Martins AP. Análise Custo-efectividade da Sitagliptina quando Adicionada à Metformina em Doentes com Diabetes Tipo 2 em Portugal. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2012; 7(1): 13-23.