

# Inibidores da DPP-4 (Gliptinas) – 10 anos depois (2007-2017)

## DPP-4 Inhibitors (Gliptins) – Ten Years After (2007 – 2017)

R. Duarte<sup>1</sup>

1 - Médico especialista em Medicina Interna e Diabetologia, Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal, Lisboa, Portugal.

### > INTRODUÇÃO HISTÓRICA

Regressemos a 2007, o ano em que a sitagliptina o primeiro inibidor da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) começou a ser comercializado em Portugal. A data da sua comparticipação foi a 8 de Novembro de 2007.

No final desse ano, escrevemos um editorial no suplemento de Dezembro da Revista Portuguesa de Diabetes. Passo a citar:

*“Este é um número suplementar da RPD muito especial. A publicação e a divulgação de Recomendações nacionais para o tratamento da Diabetes tipo 2 é uma realização da SPD pela qual há muito ansiávamos e está em total alinhamento com os objetivos da SPD como Sociedade Científica empenhada na implementação das boas práticas clínicas destinadas às pessoas com diabetes no nosso país. Este documento é tanto mais relevante quanto sabemos da verdadeira epidemia de Diabetes tipo 2 que ocorre no nosso país como no resto do mundo e da necessidade de providenciar o melhor controlo da doença e reduzir as suas complicações. Estudos em que a SPD tem estado envolvida e que a nossa revista tem publicado e outros que está a desenvolver como o Estudo da Prevalência Nacional da Diabetes confirmam esta necessidade. Ainda no decorrer do 2º semestre de 2007, o Grupo de trabalho da EASD/ADA reviu as suas recomendações, embora sem alterar o organograma original para o tratamento da hiperglicemia após publicação de meta-análises controversas acerca da segurança cardiovascular de um dos fármacos propostos no organograma: a rosiglitazona. Estas recomendações foram também incluídas no nosso documento final. Finalmente, o principal objetivo deste Documento é o de poder contribuir para a melhoria dos cuidados prestados aos nossos doentes diabéticos.*

E mais à frente, referíamos:

*Num país onde as sulfonilureias ainda são os medica-*

*mentos mais prescritos como terapêutica inicial da Diabetes tipo 2 e a baixa prescrição de insulina é evidente, é necessário que, no mínimo, passem estas 3 mensagens fundamentais:*

*1- Metformina como tratamento inicial; 2 - Insulinoterapia instituída mais precocemente; 3 - Maior exigência em atingir os objetivos metabólicos (cardio-metabólicos).*

Na realidade, o ano de 2007 veio a constituir um ano de referência para a mudança do tratamento da Diabetes tipo 2 em Portugal. À data, a maioria das pessoas com diabetes tipo 2 estavam medicadas com sulfonilureias e só em segundo lugar aparecia a metformina. A utilização da acarbose era, também, muito frequente, sobretudo nos obesos e o fármaco inovador que era a rosiglitazona (a primeira glitazona comercializada em Portugal) e que tanta expectativa tinha criado graças ao seu mecanismo de ação no combate à insulino-resistência periférica e à sua ação benéfica no tecido adiposo, tinha acabado de “cair em desgraça” devido à meta-análise de Nissen que sugeria um efeito deletério na doença cardíaca isquémica.

Existiam óbvias e reconhecidas necessidades não satisfeitas no tratamento medicamentoso da Diabetes tipo 2 e os objetivos terapêuticos não se encontravam bem definidos. As principais lacunas na prática clínica nacional incluíam, então, a subutilização da metformina, em contraste com a utilização excessiva de sulfonilureias e dentre estas da glibenclamida, conhecida pelo seu perigoso potencial para hipoglicemias graves e uma subutilização e atraso no início da insulinoterapia perante o mau controlo metabólico de muitos diabéticos.

O reconhecimento da necessidade de controlar os fatores de risco cardiovasculares associados e da redução da morbilidade e mortalidade cardiovasculares eram, já, uma preocupação muito presente.

A publicação e divulgação das primeiras Recomendações Nacionais, da SPD aproveitando o facto de existi-

rem recentes *Guidelines* conjuntas das principais sociedades científicas internacionais (ADA e EASD) e da IDF para a hiperglicemia pós-prandial, era, também por isso, um acontecimento relevante.

De salientar, que num algoritmo alternativo (Figura 1) dedicado à hiperglicemia pós-prandial, já incluíamos um inibidor da DPP-4, a sitagliptina, como 2ª opção possível, logo após a metformina.

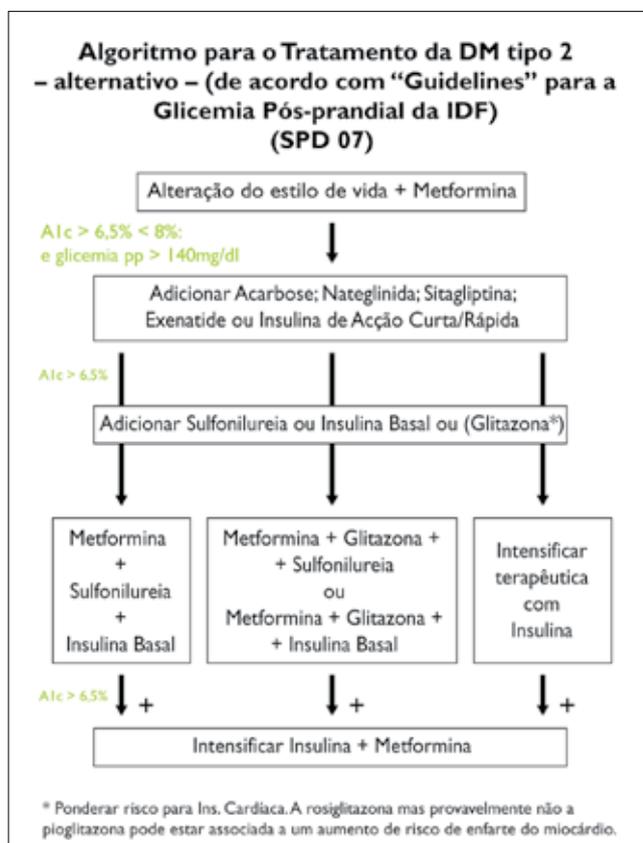


Figura 1 - Algoritmo para o tratamento da DM tipo 2. (1)

## > O ADVENTO DAS TERAPÊUTICAS INCRETÍNICAS

É consensual que o tratamento da Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2) se deve iniciar pelas correções no estilo de vida (sedentarismo e obesidade) mas a Diabetes tipo 2 é uma situação patológica que, habitualmente é progressiva e cursa com um declínio na função da célula  $\beta$ . Por essa razão, vai existindo a necessidade de intervenção medicamentosa ao longo do tempo. Existem terapêuticas antidiabéticas já com décadas de experiência como são o caso da insulina, das sulfonilureias (insulino-segretagogas) e da metformina, (insulino-sensibilizadora). Mas só na última década, apareceram as chamadas terapêuticas incretínicas.

Este tipo de intervenção terapêutica surgiu após a constatação de que existiam hormonas intestinais com um efeito potente na homeostasia da glucose pós-prandial através de um efeito incretínico, estimulando a resposta insulínica da célula  $\beta$ , e que este efeito incretínico se encontrava diminuído na DM2. As principais incretinas, GLP-1 e GIP, são produzidas pelo intestino em resposta à ingestão de uma refeição, estimulam a secreção da insulina pelas células beta pancreáticas e suprimem a secreção do glucagon pelas células alfa pancreáticas, de forma dependente da glicemia. A atividade fisiológica de GLP-1 e GIP encontra-se diminuída nos doentes diabéticos. O fundamento das terapêuticas incretínicas tem como alvo combater este defeito fisiopatológico, aumentando a ação, nomeadamente do GLP-1, levando a uma consequente melhoria do controlo glicémico. O foco no GLP-1 centrou-se no seu efeito na célula  $\beta$ . O GLP-1 aumenta a insulino-secreção de um modo dependente da glucose, o que significa que a secreção da insulina é estimulada com níveis de hiperglicemia e ausente quando a glicemia se encontra a níveis abaixo da normoglicemia, daí resultando um baixo risco de hipoglicemia. O efeito na célula  $\beta$  é imediato e robusto, restaurando a 1ª fase da insulino-secreção, um defeito característico da DM2 e que não é corrigido por qualquer outra terapêutica antidiabética. Este efeito é útil na correção da hiperglicemia pós-prandial. Além disso, o GLP-1 atrasa o esvaziamento gástrico e reduz a secreção do glucagon de modo glucose-dependente. A duração do efeito fisiológico das incretinas é, habitualmente de poucos minutos pois são degradadas pela enzima Di-peptidil-peptidase-4 (DPP-4).

A abordagem da terapêutica incretínica através da potenciação da ação do GLP-1 tem sido obtida de duas formas:

- 1 - Fármacos com ação semelhante ao GLP-1, sob a forma de análogos da sua molécula e agonistas do seu recetor pancreático, injetáveis;
- 2 - Inibição da DPP-4 em terapêutica oral. A inibição da DPP-4, que habitualmente degrada o GLP-1 poucos minutos após a sua secreção, melhora a disfunção das células beta e alfa, presente na diabetes tipo 2. Esta inibição potencia, de forma dependente da glucose, a secreção de insulina e reduz a produção hepática de glicose pela supressão da secreção de glucagon. O GLP-1 contribui, assim também, para o controlo da glicemia em jejum.

A emergência das terapêuticas incretínicas no tratamento da DM2 trouxe, assim, uma abordagem fisiopatológica distinta e com valor terapêutico acrescentado (Quadro I e Figura 2).

**Quadro I - Características principais da terapêutica com as Gliptinas (iDPP4).**

- O GLP-1 é uma hormona incretínica com efeitos anti-hiperglicémicos benéficos mas que é rapidamente degradada pela enzima DPP4.
- Os inibidores da DPP4 (iDPP4) são pequenas moléculas que aumentam os níveis das incretinas endógenas e melhoram o controlo glicémico da DM2.
- Os iDPP4 são eficazes como monoterapia e em terapêutica combinada e reduzem a HbA1c sem causar hipoglicemia ou aumento do peso.

Quanto aos inibidores da DPP-4, os ensaios clínicos demonstraram uma eficácia não inferior aos antidiabéticos clássicos e uma boa tolerância com quase ausência de efeitos secundários ou de episódios de hipoglicemia com um efeito neutro ou ligeiramente benéfico no peso corporal. A sua **administração oral e em doses fixas sem necessidade de escalonamento são outras das características que facilitaram a adesão a este tipo de terapêutica quer pelos médicos prescritores, quer pelas pessoas com DM2.**

Os iDPP4 surgiram, assim, nas Recomendações para a terapêutica da Diabetes tipo 2 da ADA/EASD e adotadas pela SPD como 2ª opção tendo como características individualizadas (Quadro II).

Os primeiros anos de experiência clínica trouxeram um crescimento rápido e significativo da utilização destes fármacos em Portugal. Os inibidores da DPP-4 revelaram-se eficazes na melhoria do controlo glicémico em particular em associação com a metformina ou outras várias associações medicamentosas, incluindo com a in-

**Quadro II - Características dos iDPP4.**

Eficácia inicial	a) Monoterapia (Redução de 0,5 a 2% dependente da A1c b) Com metformina (não inferioridade a sulfá ou pio)
Segurança	AUSÊNCIA DE HIPOGLICEMIAS
Peso	Efeito neutro

sulina. A quase ausência de efeitos secundários e a sua neutralidade no peso, em contraste com as sulfonilureias, a pioglitazona ou mesmo a insulina, tornaram esta classe, a favorita dos clínicos como 2ª opção terapêutica antidiabética a seguir à metformina.

Alguns receios iniciais quanto a um aumento de risco para infeções ou de toxicidade pancreática não se confirmaram na prática clínica.

**> POSIÇÃO ATUAL – SEGURANÇA CV**

Um dos objetivos principais no tratamento da Diabetes tipo 2 deverá constituir a redução da morbilidade e mortalidade cardiovascular. Se qualquer terapêutica antidiabética ao reduzir a glicemia contribui para a redução da incidência das complicações microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia) o mesmo tem sido mais difícil de confirmar para as complicações macrovasculares (ateroscleróticas). Inclusive, algumas terapêuticas (p.ex: sulfonilureias e rosiglitazona) têm sido questionadas quanto à sua segurança cardiovascular.

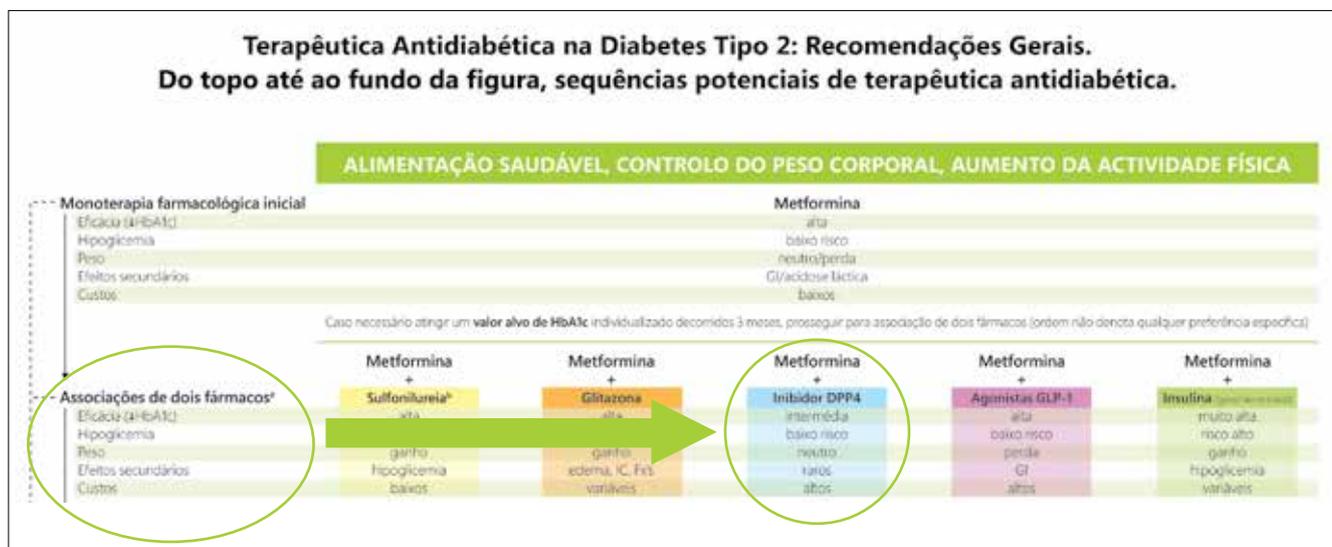


Figura 2 - Terapêutica Antidiabética na Diabetes Tipo 2. (3)

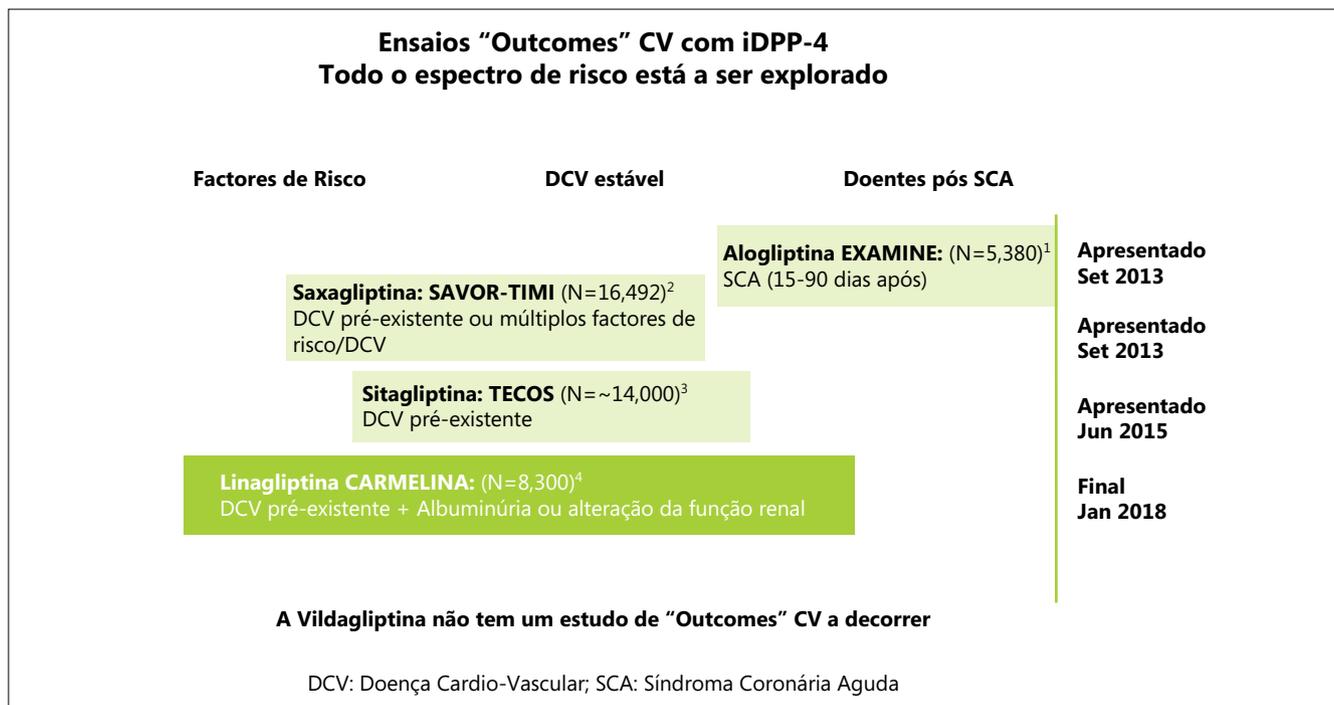


Figura 3 - Ensaaios “Outcomes CV” com iDPP-4.

Por isso, a agência para o medicamento americana (FDA) exigiu, a partir de 2008 que todos os novos fármacos para o tratamento da diabetes devam apresentar estudos de segurança para eventos cardiovasculares e que estes estudos seriam necessários mesmo em fase pós-marketing para as recentes classes aprovadas. Embora sem essa exigência explícita, também a agência

européia para o medicamento (EMA) passou a observar um maior escrutínio sobre a segurança cardiovascular da terapêutica antidiabética.

Em consequência, os fármacos incretínicos, nomeadamente os iDPP4 foram escrutinados em estudos prospetivos de grande dimensão em diabéticos com doença cardiovascular prévia ou com elevado risco para eventos cardiovasculares, os quais se encontram enunciados na Figura 3.

Em consequência dos resultados dos diversos estudos prospetivos já conhecidos, aguardando-se, apenas, o resultado do Estudo Carmelina (Linagliptina) pode-se concluir quanto à segurança destes fármacos (Quadro III).

**Quadro III - Segurança dos iDPP4.**

**EFEITOS CARDIOVASCULARES DOS IDPP4:**

- De modo geral, todos têm efeito neutro no risco de doença cardiovascular (nomeadamente, na doença cardíaca isquémica).
- Contudo, a saxagliptina e eventualmente a alogliptina poderão aumentar o risco de hospitalização por Insuficiência cardíaca.

**SEGURANÇA dos IDPP4:**

- Segurança na Doença Renal Crónica
- Sem aumento de risco de hipoglicemias
- Sem aumento de risco para infeções
- Aumento modesto do pequeno risco absoluto para pancreatite aguda
- Sem aumento de risco para neoplasia do pâncreas
- Sem aumento de risco para fraturas ósseas (sitagliptina)

**> RECOMENDAÇÕES – INDIVIDUALIZAÇÃO TERAPÊUTICA**

Os IDPP4 e, em particular a sitagliptina, são, até agora, a classe de ADOs mais escrutinada no que se refere aos eventos cardiovasculares, ao AVC e à insuficiência cardíaca e renal, pelo número de estudos realizados, anos de seguimento e doentes envolvidos. Na perspetiva da terapêutica individualizada e centrada do doente que as Recomendações internacionais e nacionais preconizam a abordagem da pessoa com Diabetes deve ter em conta as seguintes realidades (Quadro IV).

Nas Recomendações individualizadas para a Diabetes tipo 2 (versão sumária), a SPD já recomendava os iDPP4 como opção preferencial no idoso.

**Quadro IV - iDPP4 EM 2017: evidências actuais.**

- ANTIDIABÉTICO EFICAZ E COM QUASE AUSÊNCIA DE EFEITOS SECUNDÁRIOS
- QUALIDADE DE VIDA É FACTOR PREPONDERANTE: (MENOS HIPOGLICEMIAS; SEM AUMENTO DO PESO; MAIS SEGUROS NO IDOSO E NO DOENTE RENAL; FÁCIL POSOLOGIA E ADESAO TERAPÊUTICA)
- ESTUDOS DE SEGURANÇA CARDIOVASCULAR CONHECIDOS

**IDPP4 PREFERENCIAL EM QUE TIPO DE DOENTE?**

- DOENTE IDOSO OU FRAGILIZADO
- DOENTE COM DOENÇA RENAL CRÓNICA LIGEIRA/MODERADA

**IDPP4 A EVITAR EM QUE TIPO DE DOENTE?**

- ANTECEDENTES OU RISCO AUMENTADO DE PANCREATITE
- ANTECEDENTES OU RISCO AUMENTADO PARA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA? (A sitagliptina demonstrou ser segura nesta circunstância no Estudo TECOS)

**Quadro V - Diabetes e idade: idosos.****DIABETES E IDADE: IDOSOS**

- Neste grupo etário há aspectos específicos a considerar: Esperança de vida encurtada; Maior probabilidade e risco de hipoglicemias; Maior carga de doença cardiovascular; Função renal reduzida (diminuição da taxa de filtração glomerular); Riscos de polimedicação e interacções medicamentosas.
- O principal foco da escolha de um fármaco deve ser a sua segurança, devendo privilegiar-se fármacos que minimizem os riscos de hipoglicemia.

**1ª Opção:**

**Metformina** - mas... com atenção à função renal.

**2ª Opção:**

**Inibidores de DPP-4** - Preferenciais pois não induzem hipoglicemias.

**Outras Opções:**

**Sulfonilureias** - Risco de hipoglicemias. (A nateglinida dado o seu mais fraco potencial hipoglicemiante e curta duração pode constituir, neste caso, uma alternativa).

**Pioglitazona** - Risco de fraturas ósseas, insuficiência cardíaca e, eventualmente, de cancro da bexiga (mais frequentes neste grupo etário).

**Insulina** - Risco de hipoglicemias.

**Agonistas dos Receptores do GLP-1** - Não induzem hipoglicemias. Não é necessário ajuste de dose; Risco de efeitos secundários GI mais graves; Experiência limitada > 75 anos.

**Inibidores do SGLT 2** - Não induzem hipoglicemias. Risco de desidratação e hipotensão ortostática.

Mesmo já após a introdução no mercado português de uma nova classe terapêutica (os inibidores do SGLT-2), os IDPP4, por serem mais seguros, parecem continuar a ser a melhor opção a seguir ou em alternativa à metformina (Quadro V).

**> DEZ ANOS DEPOIS... CONCLUSÕES**

Dez anos passaram desde o editorial com que começámos este artigo.

Relativamente ao que se desenvolveu entretanto, quase em simultâneo e progressivamente, em Portugal, cumpre salientar:

- 1 - A metformina foi-se tornando, o fármaco mais prescrito na terapêutica da Diabetes tipo 2 e é líder como 1ª opção medicamentosa;
- 2 - As Recomendações para o tratamento da diabetes tipo 2 passaram a incluir novos fármacos mas salvaguardando o aspeto essencial da individualização terapêutica centrada no doente;
- 3 - Foi conhecido o resultado do estudo PrevaDiab (SPD; APDP e DGS) que revelou a verdadeira dimensão epidémica da diabetes em Portugal;
- 4 - Temos tido anualmente acesso à publicação dos Factos e Números da Diabetes através do Observatório Nacional da Diabetes da SPD;
- 5 - Dez anos passaram desde que o 1º iDPP4 (a sitagliptina) foi lançado em Portugal para o tratamento da Diabetes tipo 2. Entretanto, são já 5 as gliptinas comercializadas em Portugal: Sitagliptina; Vildagliptina; Saxagliptina; Linagliptina; Alogliptina.

O sucesso desta classe farmacológica junto dos médicos e dos doentes levou a que seja uma terapêutica muito prescrita.

Em contrapartida, e de acordo com as estatísticas do medicamento, a sua prescrição tem também onerado as despesas do SNS de modo crescente. O relatório anual do Observatório Nacional da Diabetes assim o confirma. Uma avaliação custo-benefício na clínica diária, assim como alguns estudos fármaco-económicos abordando a efetividade desta classe farmacológica tem-se revelado, contudo, muito positiva, se for levado em conta a necessidade da individualização terapêutica, centrada na pessoa e na minimização dos potenciais efeitos iatrogénicos comparativamente com outras alternativas medicamentosas anti-diabéticas.

**Conflito de interesses**

O Autor declara que ao longo dos anos mais recentes recebeu honorários como consultor, formador ou investigador das seguintes empresas: Abbott, Astra-Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Jansen,

Lilly, MSD, Medifar, Merck Pharma, Novo-Nordisk, Sanofi, Tecmede e Takeda

## BIBLIOGRAFIA

1. Recomendações da Sociedade Portuguesa de Diabetologia para o Tratamento da Hiperglicemia e Factores de Risco na Diabetes Tipo 2 - Rui Duarte, Elisabete Rodrigues, J. Sequeira Duarte, Augusto Duarte, M. M.Almeida Ruas ) ; Manuela Carvalho, Jorge Caldeira, José M. Boavida, Ana Fagulha, Celestino Neves, Margarida Bastos, Adriana Gonçalves, Manuel João Gomes, Pedro C. Melo, L. Gardete Correia - Revista Portuguesa de Diabetes. 2007; 2 (4) Suppl: 5-18
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012; 35: 1364-1379
3. Rui Duarte MM, José Silva Nunes. Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2 - Proposta de Actualização (adaptação - recente "Update" 2015 da Declaração de Posição Conjunta ADA/EASD). *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2015; 10: 40-48
4. Marso SP et al, for the SUSTAIN 6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141.
5. White WB et al, for the EXAMINE Investigators. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *NEJM* 2013; 369: 1327-1335.
6. Scirica BM et al, for the SAVOR-TIMI 53 Investigators. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *NEJM* 2013; 369: 1317-1326
7. Green JB et al, for the TECOS Investigators. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *NEJM* 2015; 373: 232-42.
8. Monami M et al. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013 Oct;15 (10): 938-53. doi:10.1111/dom.12116. Epub 2013 May 13.
9. Li L, Li S, Deng K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ*. 2016; 352: i610
10. Giorda CB, Picariello R, Tartaglino B, et al. Hospitalisation for heart failure and mortality associated with dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitor use in an unselected population of subjects with type 2 diabetes: a nested case-control study. *BMJ open*. 2015; 5: e007959
11. Egan AG, Blind E, Dunder K, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. *The New England journal of medicine*. 2014; 370: 794-797
12. Relatório do Observatório Nacional de Diabetes - 2016 - factos e números - www.spd.pt