



ISSN: 2230-9926

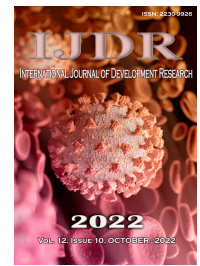
Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 12, Issue, 10, pp. 59555-59560, October, 2022

<https://doi.org/10.37118/ijdr.25443.10.2022>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

QUAL É A EFICÁCIA DA ASSOCIAÇÃO DE FOSFATO DE SITAGLIPTINA E CLORIDRATO DE METFORMINA EM COMPARAÇÃO COM O USO ISOLADO DE CLORIDRATO METFORMINA EM ADULTOS PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 INSULINO-INDEPENDENTES?

Lucas Ferreira Alves¹, Alex de Abreu Venâncio², Ana Luiza de Freitas Silva², Ana Maria de Almeida Batista², João Pedro de Albuquerque Cabral², Júlia Berlim de Abreu², Laura Alves de Sousa Solé², Patricia Eloiza dos Santos Pinto², Rafaela Rodrigues de Souza² and Brisa Emanuelle Silva Ferreira³

¹Professor adjunto da faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais e do Centro Universitário UNA; ²Discentes da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

³Professora Adjunta do Centro Universitário de Belo Horizonte

ARTICLE INFO

Article History:

Received 09th August, 2022

Received in revised form

20th September, 2022

Accepted 14th September, 2022

Published online 30th October, 2022

Key Words:

Fosfato de Sitagliptina, Cloridrato de Metformina, Diabetes Mellitus, Dipeptidil Peptidase 4, adultos.

*Corresponding author:

Lucas Ferreira Alves

ABSTRACT

A Diabetes Mellitus tipo 2 é o tipo mais predominante de Diabetes Mellitus e ocorre devido a resistência à insulina. A prevalência global de diabetes está em cerca de 9,3%, com mais da metade dos adultos não diagnosticados. De acordo com a 9ª edição do Atlas de Diabetes da IDF mostram que existem 463 milhões de adultos com diabetes em todo o mundo. Sobre o mecanismo da insulina, após atingir a corrente sanguínea, a insulina se liga ao receptor tirosina cinase, desencadeando duas funções, sendo a translocação da GLUT-4 para captação de glicose, e fosforilação. Entre os hipoglicemiantes orais mais utilizados no SUS, estão o Cloridrato de metformina, Glibenclamida e Gliclazida. Em geral, os efeitos colaterais são principalmente, no trato gastrointestinal, sendo que o cloridrato de metformina e gliclazida pode estar relacionada à insuficiência renal. Nesse sentido, o fosfato de sitagliptina associado ao cloridrato de metformina conhecido como Janumet, é um hipoglicemiante oral mais atual que não está disponível no SUS. O fosfato de sitagliptina atua inibindo a enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP4), que é responsável por degradar os hormônios pancreáticos GIP e GLP-1. Esse artigo busca, através de uma revisão sistemática, avaliar se o medicamento tem alta eficácia para o tratamento de Diabetes Mellitus tipo 2 em adultos. Hipótese: é esperado que, baseado nos estudos, o medicamento tenha alta eficácia para o tratamento da diabetes mellitus em adultos. Objetivo: Avaliar através da revisão sistemática a eficácia do uso terapêutico da sitagliptina associado ao cloridrato de metformina para o controle da diabetes mellitus tipo 2 em adultos. Metodologia: Quanto à metodologia de pesquisa, foram feitas buscas automatizadas por meio de critérios de inclusão e exclusão nas bases de dados PubMed e Portal de Periódicos CAPES, onde foram encontrados 20 e 7 artigos respectivamente, todos datados dos últimos 10 anos e publicados em revistas indexadas.

Copyright © 2022, Lucas Ferreira Alves et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Lucas Ferreira Alves, Alex de Abreu Venâncio, Ana Luiza de Freitas Silva, Ana Maria de Almeida Batista et al. "Qual é a eficácia da associação de fosfato de sitagliptina e cloridrato de metformina em comparação com o uso isolado de cloridrato metformina em adultos portadores de diabetes mellitus tipo 2 insulino-independentes?", *International Journal of Development Research*, 12, (10), 59555-59560.

INTRODUCTION

O termo "diabetes mellitus" (DM) refere-se a um transtorno metabólico de etiologias heterogêneas, caracterizado por hiperglicemia e distúrbios no metabolismo de carboidratos, proteínas e gorduras, resultantes de defeitos da secreção e/ou da ação da insulina.

O diabetes é uma doença crônica que causa inúmeras mortes e inflige um pesado fardo aos sistemas médicos em todo o mundo. A Organização Mundial da Saúde observa que, com a taxa de prevalência global crescente de diabetes entre adultos, principalmente a do tipo 2, a prevenção e seu manejo, bem como o controle de seus fatores de risco, devem ser uma prioridade para todos os países. A diabetes do tipo 2 é associada a fenótipos como obesidade e sedentarismo, causando uma maior probabilidade da manifestação da

doença. A fisiopatologia da DM pode ser devido a insuficiência da produção de insulina, resistência insulínica periférica, um aumento da reabsorção de glicose nos túbulos proximais e uma redução da ação das incretinas. A incretina pode ser degradada pela enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP4), o que faz com que não haja liberação da insulina. O tratamento do diabetes abrange mudanças no estilo de vida, como alimentação equilibrada, prática regular de exercícios físicos, cessação de etilismo e tabagismo, podendo ser prescrito juntamente ao tratamento farmacológico ou não. A farmacoterapia tem por objetivo o controle dos níveis glicêmicos e faz uso de antidiabéticos orais (primeira escolha) ou doses de insulina basal. Os medicamentos de uso oral disponíveis na Relação Nacional de Medicamentos são divididos em 4 classes obtendo a ação de: reduzir a resistência insulínica periférica, reduzir a absorção de glicose nos túbulos renais, aumentar a secreção de insulina e aumentar a ação da incretina (inibidores da DPP-4 e análogos de GLP-1). De acordo com o quadro clínico e fisiológico é possível fazer interação dos medicamentos e das classes, como fazer uso de Cloridrato de metformina associada a Sitagliptina. Considera-se a prevenção primária e secundária como medidas de precaução da diabetes, sendo que podem ser definidas como rastreamento de pacientes com alto risco de desenvolvimento e rastreamento de pacientes que já desenvolveram, mas não têm conhecimento, respectivamente. Assim, torna possível o tratamento precoce, limitando as chances de complicações.

METODOLOGIA

Quanto à metodologia de pesquisa, realizou-se uma revisão sistemática elaborada a partir de sete fases. Em primeiro lugar, deu-se a construção de uma lista de passo-a-passo a ser seguida para a construção do projeto (1). Então, a pergunta norteadora foi formulada a partir do acrônimo PICO (2), seguida da busca de artigos e estudos nas bases de dados on-line (3). Depois, foi feita seleção e revisão dos estudos, empregando os critérios de elegibilidade previamente deliberados (4). Enfim, realizou-se a avaliação crítica do material selecionado (5), a interpretação dos resultados (6) e a revisão integrativa/síntese do conhecimento (7).

Crítérios de elegibilidade: Com a finalidade de formular a pergunta norteadora desta revisão sistemática, utilizou-se o acrônimo PICO, sendo que: A letra P (paciente) refere-se aos adultos portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 insulino-independentes; a letra I (intervenção) consiste na associação de fosfato de sitagliptina e cloridrato de metformina; a letra C (comparação) designa o cloridrato de metformina; e, enfim, a letra O (“outcomes”) diz respeito à espera de uma alta eficácia da medicação pesquisada. Assim, a pergunta de pesquisa é: Qual é a eficácia da associação de fosfato de sitagliptina e cloridrato de metformina em comparação com o uso isolado de cloridrato de metformina em adultos portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 insulino-independentes?

A busca dos artigos foi realizada por um revisor durante o mês de abril de 2022. Os descritores utilizados foram “Combinação de Fosfato de Sitagliptina e Cloridrato de Metformina”, “Diabetes Mellitus Tipo 2”, “Dipeptidil Peptidase 4” e “Adulto”, de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Ademais, estes foram associados aos seguintes termos, consoante os Medical Subject Headings (MeSH): “Sitagliptin Phosphate, Metformin Hydrochloride Drug Combination”, “Diabetes Mellitus, Type 2”, “Dipeptidyl Peptidase 4”, “Adult”. Nesse contexto, os critérios de inclusão foram: estudos encontrados nas bases de dados a partir dos descritores selecionados, do tipo revisão sistemática, meta-análise ou ensaio clínico controlado, com publicação entre os anos 2017 e 2022 (últimos 5 anos) e que apresentem relação com o tema estabelecido para esta revisão, respondendo à questão norteadora. Portanto, o critério de exclusão dos artigos foi a incompatibilidade do tema com a pergunta de pesquisa formulada.

Fontes de informação: As bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (PubMed/Medline) e na

Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) foram utilizadas como fonte de informação, nas quais totalizaram 524 artigos publicados e indexados.

Busca e seleção dos estudos: Na busca realizada na PubMed, foram usados os descritores “Sitagliptin Phosphate, Metformin Hydrochloride Drug Combination”, “Diabetes Mellitus Type 2”, “Dipeptidyl Peptidase 4”, conectados pelo operador booleano OR, encontrando um total de 150 publicações. Após filtragem de acordo com o título, restaram 06 publicações. A partir disso, foi realizada uma segunda filtragem, pela leitura do resumo, restando uma publicação, posteriormente filtrada com a leitura do texto completo, sendo também excluída. No cruzamento realizado no BVS, foram usados os descritores “SitagliptinPhosphate, Metformin Hydrochloride Drug Combination”, “Diabetes Mellitus Type 2”, “Dipeptidyl Peptidase 4”, conectados pelo operador booleano OR, sendo encontrado 374 publicações. Após a filtragem, com foco no título, restaram 31 publicações. A seguir, foi realizada uma filtragem tendo como base a leitura dos resumos, restando 08 publicações. Por fim, através da leitura do texto completo foi realizada a última filtragem, restando dois artigos para análise do estudo.

RESULTADOS

Realizada a triagem, 8 artigos foram incluídos para análise. Os resultados foram extraídos por meio da leitura completa dos estudos primários com ênfase na retirada de dados referentes às variáveis: ano de publicação, país de origem, base de dados, periódico, fator de impacto (SJR) e Qualis CAPES (Tabela 1); além de objetivo do estudo, metodologia, resultados e conclusão (Tabela 2). Diante dos resultados obtidos após a leitura dos estudos primários (Tabela 2), foram evidenciados fatores específicos relacionados à terapia medicamentosa de pacientes com DM tipo 2. Todas as informações dos estudos estão devidamente apresentadas e serão posteriormente retratadas na discussão.

Tabela 1. Caracterização dos estudos primários selecionados para compor a amostra desta Revisão Integrativa

ID	Ano	País	Periódico	Fator de Impacto	Qualis CAPES
A	2021	Reino Unido	Scientificreports	1.005	A1
B	2015	EUA	New England journal of medicine	24.907	A1
C	2021	Reino Unido	Endocrinology, diabetes e metabolism	-	-
D	2021	Reino Unido	Cardiovascular Diabetology	2.449	A1
E	2021	Reino Unido	Nature Medicine	24.161	A1
F	2014	EUA	Diabetes Care	6.528	A1
G	2018	EUA	CirculationResearch	4.709	A1
H	2022	Nova Zelândia	ClinicoEconomicsandout comesresearch	0.445	B1

DISCUSSÃO

Pacientes que têm diabetes mellitus tipo 2, colesterol HDL baixo e síndrome coronariana aguda, quando tratados com insulina têm alto risco de morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral recorrente, apesar do uso de terapias contemporâneas baseadas em evidências. Uma forte associação do tratamento com insulina com o risco de morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral persiste após o ajuste para outras características associadas a essas complicações. Há necessidade de tratamentos adicionais para mitigar esse risco, mas essa necessidade não está sendo atendida (SCHWARTZ, et al., 2021). O agonismo do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1R) resulta em redução glicêmica e perda de peso corporal e é uma estratégia terapêutica para tratar diabetes tipo 2 e obesidade. Foi desenvolvido o medicamento Danuglipron, que é um agonista oral de GLP-1R de pequenas moléculas e foi comprovado que tem eficácia comparável aos agonistas peptídicos de

Tabela 2. Objetivo, metodologia, resultados e conclusão dos estudos primários incluídos na amostra desta Revisão Integrativa.

ID	A
Objetivo	Alcançar um bom controle glicêmico no diabetes tipo 2 (DM2) pode exigir abordagens farmacológicas individualizadas. Nosso objetivo foi comparar os custos diretos de saúde em pacientes tratados com empagliflozina (EMPA) em comparação com inibidores de dipeptidil peptidase-4 (DPP-4i) ou agonistas do receptor de peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1-RA).
Método	Este estudo de dados de sinistros alemão incluiu segurados contínuos com pelo menos dois diagnósticos ambulatoriais e/ou um diagnóstico de DM2 internado se iniciaram EMPA, DPP-4i ou GLP-1-RA em 2015-2018. Os custos de saúde foram avaliados desde o início da terapia até o final da disponibilidade de dados, morte ou descontinuação da terapia e comparados entre as coortes pareadas com escore de propensão
RESULTADO	Dos 24.465 pacientes incluídos, 3.285 receberam EMPA, 19.443 DPP-4i e 1.747 GLP-1-RA. As coortes pareadas foram equilibradas nas características da linha de base (EMPA versus DPP-4i: n 1 /n 2 = 3100/3100 e EMPA versus GLP-1-RA: n 3 /n 4 = 1346/1346). Os custos totais médios após o início do DPP-4i foram de € 7.009 (95%-CI: 6573-7444) versus € 4.274 (3982-4566) para EMPA. Os custos associados ao tratamento com GLP-1-RA também foram significativamente maiores em comparação com EMPA (€ 6.851 [6183-7518] versus € 4.895 [4345-5445]).
CONCLUSOES	Embora o perfil clínico individual do paciente e a avaliação do médico sejam primordiais nas decisões de tratamento, diferenças substanciais no impacto econômico de diferentes terapias antidiabéticas devem ser consideradas.
ID	B
OBJETIVO	A doença cardiovascular (DCV) é um grande desafio no manejo do diabetes mellitus tipo 2. Agentes redutores de glicose que reduzem o risco de eventos cardiovasculares maiores seriam considerados um grande avanço, conforme relatado recentemente com liraglutida e semaglutida, 2 agonistas do receptor de peptídeo-1 semelhante ao glucagon, e com empagliflozina e canagliflozina, 2 SGLT-2 (sódio- inibidores do cotransportador de glicose tipo 2), mas não com inibidores da DPP-4 (dipeptidil peptidase-4). A presente revisão é dedicada aos efeitos CV de novos agentes hipoglicemiantes orais
METODOS	Os inibidores da DPP-4 (gliptinas) mostraram alguns efeitos cardíacos e vasculares positivos em estudos preliminares, e os dados iniciais dos ensaios clínicos de fase 2 a 3 sugeriram uma redução nos eventos cardiovasculares maiores. No entanto, estudos de resultados CV subsequentes com alogliptina, saxagliptina, e sitagliptina mostraram não inferioridade, mas não conseguiram demonstrar qualquer superioridade em comparação com placebo em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e alto risco CV
RESULTADOS	Um risco mais alto inesperado de hospitalização por insuficiência cardíaca foi relatado com saxagliptina. Os inibidores de SGLT-2 (gliflozinas) promovem a glicosúria, reduzindo assim a toxicidade da glicose e o peso corporal, e aumentam a natriurese, diminuindo a pressão arterial. Dois ensaios de resultados CV em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, principalmente na prevenção secundária, mostraram resultados positivos notáveis. A empagliflozina no EMPA-REG-OUTCOME (EMPAgliflozin Cardiovascular OUTCOME Events in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) reduziu eventos cardiovasculares maiores, mortalidade CV, mortalidade por todas as causas e hospitalização por insuficiência cardíaca. No CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study), a redução da mortalidade CV com canagliflozina não alcançou significância estatística apesar de uma redução semelhante em eventos cardiovasculares maiores. Os mecanismos protetores subjacentes dos inibidores de SGLT-2 permanecem desconhecidos e foram propostas explicações hemodinâmicas e metabólicas.
CONCLUSOES	Estudos CVD-REAL (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors; with the limit of a observacional approach) sugeriram que esses resultados favoráveis podem ser considerados como um efeito de classe compartilhado por todos os inibidores de SGLT-2 (incluindo dapagliflozina) e ser extrapolado para uma população maior de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 na prevenção primária. Ensaios CV em andamento com outros DPP-4 (linagliptina) e SGLT-2 (dapagliflozina),
ID	C
OBJETIVO	Embora a metformina seja geralmente aceita como o agente de primeira linha no tratamento do diabetes tipo 2, não há evidências suficientes e amplo debate sobre o melhor agente de segunda linha. Nosso objetivo foi avaliar os benefícios e malefícios de quatro regimes de tratamento anti-hiperglicemia comumente usados, considerando eficácia clínica, qualidade de vida e custo.
METODOS	Desenvolvemos e validamos um novo modelo de Markov de controle glicêmico populacional que simula a variação natural na progressão da HbA1c. O modelo foi calibrado usando um conjunto de dados dos EUA de indivíduos com seguro privado diagnosticados com diabetes tipo 2. Comparamos a intensificação do tratamento da monoterapia com metformina com sulfonilureia, inibidor de dipeptidil peptidase-4, agonista do receptor de peptídeo-1 semelhante ao glucagon ou insulina. As medidas de desfecho incluíram anos de vida (LYs), anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs), tempo médio para dependência de insulina e custo esperado da medicação por QALY desde o diagnóstico até a primeira complicação do diabetes (doença cardíaca isquêmica, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral, cegueira, insuficiência renal, amputação) ou morte
RESULTADOS	. De acordo com nosso modelo, todos os regimes resultaram em LYs e QALYs semelhantes, independentemente da meta de controle glicêmico, mas o regime com sulfonilureia incorreu em custo significativamente menor por QALY e resultou no maior tempo de dependência de insulina. Uma meta de HbA1c de 7% (53 mmol/mol) produziu QALYs mais altos em comparação com uma meta de 8% (64 mmol/mol) para todos os regimes
CONCLUSOES	O uso de sulfonilureia como terapia de segunda linha para diabetes tipo 2 gerou controle glicêmico e QALYs comparáveis aos associados a outros agentes, mas com menor custo. Um modelo que incorpora HbA1c e complicações do diabetes pode servir como uma ferramenta de decisão clínica útil para a seleção de opções de tratamento.
ID	D
OBJETIVOS	O agonismo do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1R) resulta em redução glicêmica e perda de peso corporal e é uma estratégia terapêutica para tratar diabetes tipo 2 (T2D) e obesidade
METODOS	Desenvolvemos danuglipron (PF-06882961), um agonista oral de GLP-1R de pequenas moléculas e descobrimos que tinha eficácia comparável aos agonistas peptídicos de GLP-1R injetáveis em um modelo de camundongo humanizado. Em seguida, concluímos um estudo de fase 1 de dose ascendente múltipla, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (NCT03538743), no qual recrutamos 98 pacientes com DM2 em uso de metformina de fundo e os randomizamos para receber múltiplas doses ascendentes de danugliprona ou placebo por 28 dias, em oito coortes. Os desfechos primários foram avaliação de eventos adversos (EAs), exames laboratoriais de segurança, sinais vitais e eletrocardiograma de 12 derivações.
RESULTADOS	A maioria dos EAs foi leve, com náuseas, dispepsia e vômitos mais comumente relatados. Não houve EAs clinicamente significativos nos valores laboratoriais entre os grupos. A frequência cardíaca geralmente aumentou com o tratamento com danugliprona no dia 28, mas não foram relatados EAs de frequência cardíaca. A pressão arterial sistólica foi ligeiramente diminuída e as alterações na pressão arterial diastólica foram semelhantes com o tratamento com danugliprona no dia 28, em comparação com o placebo.
CONCLUSOES	Não houve achados eletrocardiográficos clinicamente significativos.
ID	E

Continue

OBJETIVOS	Em pacientes estáveis com diabetes tipo 2 (DM2), o tratamento com insulina está associado a risco elevado de eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM). Pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) e DM2 têm risco particularmente alto de MACE recorrente, apesar das terapias baseadas em evidências. É incerto até que ponto esse risco é ampliado em pacientes com SCA recente que são tratados com insulina. Examinamos a relação do uso de insulina com o risco de MACE e a modificação desse risco pela apabetalona, um bromodomínio e inibidor de proteína extra-terminal (BET).
METODOS	A análise utilizou dados do estudo BETonMACE fase 3 que comparou apabetalona ao placebo em pacientes com DM2, colesterol HDL baixo e SCA. O desfecho primário de MACE (morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral) foi examinado de acordo com o tratamento com insulina e o tratamento do estudo atribuído. A regressão multivariável de Cox foi usada para determinar se o uso de insulina estava independentemente associado ao risco de MACE
RESULTADOS	Entre 2.418 pacientes acompanhados por uma mediana de 26,5 meses, 829 (34,2%) foram tratados com insulina. Apesar da alta utilização de tratamentos baseados em evidências, incluindo revascularização coronariana, tratamento intensivo com estatina e terapia antiplaquetária dupla, a incidência de 3 anos de MACE no grupo placebo foi elevada entre os pacientes tratados com insulina (20,4%) em comparação com aqueles não tratados com insulina (12,8%, P = 0,0001). O tratamento com insulina permaneceu fortemente associado ao risco de MACE (HR 2,10, IC 95% 1,42-3,10, P = 0,0002) após ajuste para variáveis demográficas, clínicas e de tratamento. A apabetalona teve um efeito consistente e favorável no MACE em pacientes tratados com insulina e não tratados com insulina.
CONCLUSOES	Pacientes tratados com insulina com DM2, colesterol HDL baixo e SCA apresentam alto risco de MACE recorrente, apesar do uso de terapias contemporâneas baseadas em evidências. Uma forte associação do tratamento com insulina com o risco de MACE persiste após o ajuste para outras características associadas ao MACE. Há necessidade não atendida de tratamentos adicionais para mitigar esse risco. Registro do estudo ClinicalTrials.gov NCT02586155 , registrado em 26 de outubro de 2015.
ID	F
OBJETIVOS	Avaliamos a eficácia e segurança da teneligliptina em comparação com placebo quando adicionada à terapia com metformina em pacientes chineses com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com metformina em monoterapia.
METODOS	. Este estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos recrutou pacientes com diabetes tipo 2 com hemoglobina glicosilada (HbA1c) 7,0%<10,0% e glicemia de jejum (FPG) <270 mg/dl, recebendo uma dose estável de metformina ≥1000 mg/dia. Teneligliptina 20 mg ou placebo foi administrado por via oral uma vez ao dia (qd) antes do café da manhã por 24 semanas. O desfecho primário de eficácia foi a alteração na HbA1c desde o início até a Semana 24. Os desfechos de segurança incluíram a incidência de eventos adversos (EAs).
RESULTADOS	A alteração da média dos mínimos quadrados (LSM) da linha de base (erro padrão [SE]) foi -0,72 (0,07) (intervalos de confiança de 95% [CI], -0,87, -0,58) para teneligliptina e -0,01 (0,07) (95 % CI, -0,16, 0,13) para placebo. As diferenças (LSM ± SE) entre os grupos placebo e teneligliptina em HbA1c e FPG foram -0,71% ± 0,11% (p < 0,0001) e -16,5 ± 4,7 mg/dl (p = 0,0005), respectivamente. A teneligliptina produziu alterações significativas na HbA1c (-0,81%; p < 0,0001) e FPG (-22,2 mg/dl; p < 0,0001) na Semana 12. Na Semana 24, mais pacientes atingiram HbA1c <7,0% com teneligliptina (41,7%) em comparação com placebo (16,1%; p<.0001). A incidência de EA emergentes do tratamento foi semelhante com teneligliptina (58,9%) e placebo (68,3%); infecção do trato respiratório superior, hiperuricemia e hiperlipidemia foram os EAs mais comuns
CONCLUSOES	A teneligliptina 20 mg qd por 24 semanas adicionada ao tratamento contínuo com metformina diminuiu significativamente os níveis de HbA1c e FPG em comparação com placebo em pacientes chineses com diabetes tipo 2. A combinação era segura e tolerável.
ID	G
OBJETIVOS	Faltam dados sobre o efeito a longo prazo sobre eventos cardiovasculares da adição de sitagliptina, um inibidor da dipeptidil peptidase 4, aos cuidados habituais em pacientes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular.
METODOS	Neste estudo randomizado, duplo-cego, designamos 14.671 pacientes para adicionar sitagliptina ou placebo à terapia existente. O uso aberto de terapia anti-hiperglicêmica foi incentivado conforme necessário, visando atingir alvos glicêmicos individualmente apropriados em todos os pacientes. Para determinar se a sitagliptina não era inferior ao placebo, usamos um risco relativo de 1,3 como limite superior marginal. O desfecho cardiovascular primário foi um composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou hospitalização por angina instável.
RESULTADO	Durante um acompanhamento médio de 3,0 anos, houve uma pequena diferença nos níveis de hemoglobina glicada (diferença média dos mínimos quadrados para sitagliptina versus placebo, -0,29 pontos percentuais; intervalo de confiança de 95% [IC], -0,32 a -0,27) . No geral, o desfecho primário ocorreu em 839 pacientes no grupo da sitagliptina (11,4%; 4,06 por 100 pessoas-ano) e 851 pacientes no grupo placebo (11,6%; 4,17 por 100 pessoas-ano). A sitagliptina não foi inferior ao placebo para o desfecho cardiovascular composto primário (razão de risco, 0,98; IC 95%, 0,88 a 1,09; P <0,001). As taxas de hospitalização por insuficiência cardíaca não diferiram entre os dois grupos (hazardratio, 1,00; IC 95%, 0,83 a 1,20; P = 0,98). Não houve diferenças significativas entre os grupos nas taxas de pancreatite aguda (P = 0,07) ou câncer de pâncreas (P = 0,32).
CONCLUSOES	Entre os pacientes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida, a adição de sitagliptina aos cuidados habituais não pareceu aumentar o risco de eventos cardiovasculares adversos maiores, hospitalização por insuficiência cardíaca ou outros eventos adversos. (Financiado pela Merck Sharp &Dohme; TECOS ClinicalTrials.gov número, NCT00790205 .).
ID	H
OBJETIVOS	Ensaios clínicos que investigam a segurança cardiovascular de inibidores da dipeptidil peptidase-IV (DPP-4i) entre pacientes com doença cardiovascular e renal raramente recrutam pacientes com insuficiência renal, apesar das associações com risco aumentado de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE)
METODOS	Usando um projeto de coorte retrospectivo de novo usuário, analisamos 2010-2015 IBM MarketScanCommercialClaimsandEncounters para pacientes com diabetes, comorbidade com doença cardiovascular e/ou insuficiência renal. Comparamos o tempo para o primeiro MACE para DPP-4i versus sulfonilureia e versus metformina
RESULTADOS	Dos 113.296 indivíduos, 9.146 (8,07%) eram novos usuários de DPP-4i, 17.481 (15,43%) eram novos usuários de sulfonilureia e 88.596 (78,20%) eram novos usuários de metformina. Os grupos de exposição não eram mutuamente exclusivos. O DPP-4i foi associado a um risco menor de MACE do que a sulfonilureia (aHR 0,84; IC 95% 0,74, 0,93) e risco semelhante de MACE à metformina (aHR 1,07; IC 95% [1,04, 1,16]). O uso de DPP-4i foi associado a menor risco de MACE em comparação com sulfonilureias e risco semelhante de MACE em comparação com metformina
CONCLUSOES	Essa associação foi mais evidente no primeiro ano de terapia, sugerindo que o DPP-4i é uma escolha mais segura do que a sulfonilureia para o início do tratamento do diabetes em pacientes de alto risco.

GLP-1R injetáveis em um modelo de camundongo humanizado. A maioria dos efeitos adversos foram leves, com náuseas, dispepsia e vômitos que foram mais comumente relatados. A frequência cardíaca geralmente aumentou com o tratamento com Danugliprona no dia 28 da pesquisa, mas não foram relatados efeitos colaterais de frequência cardíaca. A pressão arterial sistólica foi ligeiramente diminuída. Não houve achados eletrocardiográficos clinicamente significativos (SAXENA, *et al.*, 2021). Embora a metformina seja geralmente aceita como o agente de primeira linha no tratamento do diabetes tipo 2, não há evidências suficientes e amplo debate sobre o melhor agente de segunda linha. De acordo com o estudo, foi comparado a intensificação do tratamento da monoterapia com Metformina com Sulfonilureia, inibidor de dipeptidil peptidase-4, agonista do receptor de peptídeo-1 semelhante ao glucagon ou insulina. As medidas de desfecho incluíram anos de vida (LYs), anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs), tempo médio para dependência de insulina e custo esperado da medicação por QALY desde o diagnóstico até a primeira complicação do diabetes (doença cardíaca isquêmica, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral, cegueira, insuficiência renal, amputação) ou morte (ZHANG, *et al.*, 2014). Todos os regimes resultaram em anos de vida e anos de vida ajustados pela qualidade semelhantes, independentemente da meta de controle glicêmico, mas o regime com Sulfonilureia incorreu em custo significativamente menor por anos de vida ajustados pela qualidade e resultou no maior tempo de dependência de insulina. Logo, o uso de Sulfonilureia como terapia de segunda linha para diabetes tipo 2 gerou controle glicêmico e anos de vida ajustados pela qualidade comparáveis aos associados a outros agentes, mas com menor custo. Um modelo que incorpora HbA1c e complicações do diabetes pode servir como uma ferramenta de decisão clínica útil para a seleção de opções de tratamento (ZHANG, *et al.*, 2014).

Novos agentes hipoglicemiantes orais foram avaliados em ensaios clínicos randomizados de desfecho cardiovascular específico. Os inibidores da DPP-4 mostraram não inferioridade em relação ao placebo em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e alto risco cardiovascular, e menores riscos de eventos cardiovasculares diversos em comparação com Sulfonilureias, demonstrando assim a segurança cardiovascular dessa classe farmacológica, mas não mostraram superioridade. (SCHEEN, 2018; BAKSH, 2021). Como exemplo, a Sitagliptina administrada por via oral adicionada aos cuidados habituais entre pacientes com equilíbrio glicêmico não provocou alterações nas taxas de eventos cardiovasculares ateroscleróticos, de internações por insuficiência cardíaca ou de mortes cardiovasculares (GREEN, 2015). Em contraste, dois inibidores de SGLT-2 Empagliflozina e Canagliflozina mostraram uma redução significativa tripla na morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral, na mortalidade por todas as causas e hospitalização por insuficiência cardíaca (e também mortalidade cardiovascular por Empagliflozina). Esses achados abrem novas perspectivas no manejo de pacientes com DM2 e doença cardiovascular estabelecida, especialmente aqueles com insuficiência cardíaca ou com alto risco desta complicação. Então esses resultados podem ser estendidos para toda a classe farmacológica de inibidores de SGLT-2, para pacientes com DM2 e menor risco cardiovascular e talvez também para pacientes não diabéticos com doença cardiovascular e insuficiência cardíaca, mas são necessários mais estudos (SCHEEN, 2018). Estudos apontam que as medicações inibidoras de DPP-4 podem ser usadas tanto em regime de monoterapia quanto de forma combinada com medicações de mecanismo de ação complementares, como a Metformina. A associação do DPP-4i Tenueligliptina com o tratamento contínuo com Metformina, por exemplo, resultou em uma diminuição significativa dos valores de HbA1c e FPG quando comparada com a associação ao placebo em pacientes chineses com diabetes tipo 2 não controlados pela monoterapia de Metformina e por mudanças do estilo de vida (JI, *et al.*, 2021). O perfil de segurança dos inibidores da DPP-4 é excelente e a experiência clínica com essa classe farmacológica é bastante ampla em todo o mundo nos últimos 10 anos. Os inibidores da DPP-4 podem ser usados com segurança no paciente frágil com maior risco de hipoglicemia ou depleção/desidratação de volume, além de estudos mostrarem que a

Sitagliptina em especial pode ser usada nos pacientes com insuficiência renal e/ou cardíaca (SCHEEN, 2018; BAKSH, 2021). Essa classe de medicamento pode ser usada em qualquer classificação de função renal, desde que a dose diária seja ajustada para TFGe. Isso contrasta com os inibidores de SGLT-2, cujo uso é atualmente contraindicado em pacientes com insuficiência renal moderada a grave. Na prática clínica, numerosos pacientes com DM2 e doença cardiovascular avançada ou insuficiência cardíaca também apresentam alguma deterioração da função renal que pode contraindicar o uso de inibidores de SGLT-2. Nesses pacientes, os inibidores de DPP-4 parecem ser usados com segurança do ponto de vista da cardiologia (SCHEEN, 2018). No entanto, em pacientes com ou em risco de insuficiência cardíaca, a prescrição de um inibidor de DPP-4 pode ser motivo de preocupação, mesmo que a Sitagliptina pareça segura de acordo com os resultados de alguns estudos. Tanto a Sitagliptina quanto outros inibidores de DPP-4 não se mostram associados à alterações do índice de eventos cardiovasculares, no entanto, a ausência de heterogeneidade significativa ao comparar os resultados dos 3 estudos sobre o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca, é prudente evitar o uso de Saxagliptina e de Alogliptina, dado que estes foram associados a uma tendência não significativa de aumento de hospitalização por insuficiência cardíaca (GREEN, 2015; SCHEEN, 2018). Esse cuidado é mencionado nos rótulos da Food and Drug Administration (FDA) dos EUA e Agência Europeia de Medicamentos (EMA) dos 2 produtos e nas recomendações da American Diabetes Association (SCHEEN, 2018). Como razões para a falta de segurança atribuídas à essas medicações em relação aos pacientes com insuficiência cardíaca, aponta-se possíveis diferenças no perfil dos grupos de pacientes participantes da pesquisa, diferenças farmacológicas próprias das diferentes medicações inibidoras de DPP-4, variáveis relacionadas aos cuidados fornecidos aos pacientes ou até mesmo o acaso nos achados anteriores (GREEN, 2015). Em análises exploratórias, foi encontrado que dor precordial foi a principal causa de visitas ao pronto-socorro entre os usuários de SGLT2i. Resultados da pesquisa mostraram que os usuários de GLP1RA tiveram uma incidência 29% menor de visitas de internação em comparação com pacientes que estavam usando DPP-4i e sem diferenças significativas nas visitas ao pronto-socorro (WILKE, *et al.*, 2021). Quanto aos custos, nas análises os usuários de GLP-1RA tiveram médias totais mais baixas de custos médicos por paciente comparado com usuários de DPP-4i. Em contrapartida, usuários de SGLT2i e GLP-1RA tiveram maior média total em custos de farmácia por paciente em comparação com suas respectivas contrapartes que usavam DPP-4i. Os pacientes que faziam uso de SGLT2i não tinham diferenças estatisticamente significativas em internamento, pronto-socorro, médico total, farmácia, ou custos totais de saúde. Entretanto, os usuários de GLP1RA tiveram custos sem diferença estatisticamente significativa em internamento, pronto-socorro e total médico e custos de cuidados de saúde (WILKE, *et al.*, 2021).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAKSH, S. *et al.* Segurança cardiovascular do inibidor da dipeptidil peptidase-4 em pacientes com diabetes tipo 2, com doença cardiovascular e renal: um estudo de coorte retrospectivo. *Rep. Sci.* 2021;11(1):16637. Publicado em 17 de agosto de 2021. doi:10.1038/s41598-021-95687-z
- GREEN, JB, *et al.* Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes [published correction appears in *N Engl J Med.* 2015 Aug 6;373(6):586]. *N Engl J Med.* 2015;373(3):232-242. doi:10.1056/NEJMoa1501352
- GUYTON, Arthur C. *Fisiologia humana*. 2.ed. Rio de Janeiro: Interamericana, 1981. 445p.
- JI, L *et al.* "Eficácia e segurança da teneligliptina adicionada à metformina em pacientes chineses com diabetes mellitus tipo 2 inadequadamente controlados com metformina: um estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo." *Endocrinologia, diabetes e metabolismo* vol. 4,2 e00222. 20 de janeiro de 2021, doi:10.1002/edm2.222
- SAXENA, A.R. *et al.* Danuglipron (PF-06882961) in type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled, multiple ascending-dose phase

- 1 trial. *Nat Med* 27, 1079–1087 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01391-w>
- SCHEEN, André J. "Efeitos Cardiovasculares de Novos Agentes Oraís Redutores de Glicose: Inibidores de DPP-4 e SGLT-2." *Pesquisa de circulação* vol. 122,10 (2018): 1439-1459. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311588
- SCHWARTZ, GG *et al.* Relation of insulin treatment for type 2 diabetes to the risk of major adverse cardiovascular events after acute coronary syndrome: an analysis of the BETonMACE randomized clinical trial. *CardiovascDiabetol.* 2021;20(1):125. Published 2021, jun 22. doi:10.1186/s12933-021-01311-9
- Sociedade Brasileira De Endocrinologia E Metabologia. Números do Diabetes no Mundo. 2019. Disponível em: <https://www.endocrino.org.br/numeros-do-diabetes-no-mundo/#:~:text=A%20preval%C3%Aancia%20global%20de%20diabetes,reduzir%20o%20impacto%20do%20diabetes>. Acesso em: 07 mar. 2022.
- ZHANG, Yuanhui *et al.* Second-line agents for glycemic control for type 2 diabetes: are newer agents better? *Diabetes Care.* 2014; 37(5):1338-45. doi: 10.2337/dc13-1901. Epub 2014 Feb 26. PMID: 24574345
- WILKE, T. *et al.* Healthcare Resource Utilization and Associated Costs in New Users of Empagliflozin versus DPP-4 Inhibitors and GLP-1 Agonists: A Comparative Analysis Based on Retrospective Real-World Data from German Sickness Funds. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2022 May 2;14:319-332. doi: 10.2147/CEOR.S357540. PMID: 35531480; PMCID: PMC9075907.
