

AVANÇOS FARMACOLÓGICOS NO TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 2

ADVANCES IN PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES

VALCEIR APARECIDO FERREIRA^{1*}, SIMONE MARQUES BOLONHEIS DE CAMPOS²

1. Graduando do curso de Farmácia pela Faculdade Ingá; 2. Docente da disciplina de Farmacologia pela Faculdade Ingá.

* Rua Octavio Colli, 214, Jardim Castelo, Sarandi, Paraná, Brasil. CEP:87.112-600. valceir.sdi@gmail.com

Recebido em 14/09/2014. Aceito para publicação em 23/09/2014

RESUMO

O diabetes é considerado um dos maiores problemas de saúde do mundo e nesse contexto torna-se imprescindível as pesquisas e o desenvolvimento de novos fármacos mais eficientes no controle glicêmico e que apresentem o mínimo de efeitos adversos. Geralmente o tratamento é realizado com um conjunto de fatores, dentre eles a dieta, exercícios físicos e o uso de fármacos, principalmente em associação. Existe um grande arsenal farmacológico, entretanto verifica-se com alguma frequência a dificuldade de alguns pacientes em manter a doença sobre controle. Nos últimos anos a indústria lançou novas classes medicamentosas, de grande interesse para estes pacientes: os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) e recentemente os inibidores da proteína cotransportadora de sódio/glicose 2 (SGLT2). Estes oferecem maior comodidade no controle glicêmico, com baixos índices de hipoglicemia, efeito indesejado, porém relatado com alguma frequência com o uso de outros fármacos. Nos pacientes em tratamento com inibidores SGLT-2 verifica-se menor propensão a este efeito e ganhos significantes em relação à redução de peso e ao controle da hipertensão arterial.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes, tratamento, dipeptidil peptidase-4, cotransportador sódio-glicose 2.

ABSTRACT

Diabetes is considered one of the main health problems in the world. In this context, it is important the research and the development of new and more effective drugs for glycemic control, that possess minimal adverse effects. Usually the treatment requires diet, physical activity and the use of drugs, especially when in combination. Although the pharmacological arsenal for diabetes is plenty, the difficulty to maintain the control of the disease is quite common. Recently, pharmaceutical industries have launched new drug classes of great interest for diabetic patients: Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors and the inhibitors of sodium/glucose linked transporter 2 (SGLT2). These drugs offer better suitability in glycemic control, with low rates of hypoglycemia, an

unwanted effect, but reported with some frequency when other classes of drugs are used. Patients treated with SGLT-2 inhibitors are less susceptible to this effect and have significant weight reduction and control of hypertension.

KEYWORDS: Diabetes, DPP-4 inhibitors, sodium-glucose linked transporter 2.

1. INTRODUÇÃO

O Diabetes *Mellitus* pode ser entendido como um grupo de doenças metabólicas, caracterizado pelo aumento nos níveis de glicose sanguínea, devido a um distúrbio na secreção ou na ação da insulina. Está sendo considerado como epidemia, um dos maiores problemas de saúde a ser resolvido em todo mundo. No Brasil, segundo estimativas, já são mais de 12 milhões de portadores¹ com maior incidência em obesos acima dos 40 anos. Nos EUA entre 7 a 10% da população adulta são acometidos e uma porcentagem até três vezes maior corre risco de desenvolver a doença².

Existem várias formas da doença, porém comumente a mais encontrada é o Diabetes *Mellitus* tipo 2 onde não se faz necessário o uso de insulina inicialmente. Geralmente há uma maior pré-disposição na faixa etária acima dos 40 anos, porém nos últimos anos devido aos maus hábitos alimentares e sedentarismo, tem se visto um grande aumento no número de crianças obesas ou com sobrepeso diagnosticadas com diabetes.

O controle da doença consiste basicamente em uma dieta regrada, uso de medicamentos orais ou injetáveis e na sua grande maioria, não exige o uso de insulina. Existe um grande leque de medicamentos disponíveis, porém a problemática consiste na dificuldade do paciente em manter a adesão ao tratamento e principalmente à restrição alimentar.

Para o tratamento existem diversos agentes com mecanismos distintos, são eles: Biguanidas (metformina, amplamente usado), Tiazolidinedionas (pioglitazona), Sulfonilureias, Inibidores da alfa-glicosidase, Inibidores da proteína cotransportadora de sódio/glicose 2 (SGLT2), os Incretinomiméticos e os Inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). Estes últimos grupos são medicamentos novos que aumentam ou mimetizam a ação dos hormônios incretinas. As incretinas são produzidas pelo trato gastrointestinal e atuam aumentando a secreção de insulina quando da ingestão de alimentos, porém sua ação é inibida em pouco tempo pela ação de enzimas como a DPP-4³.

Atualmente existem duas classes de medicamentos que se utilizam deste mecanismo, os análogos do hormônio GLP-1, representados por exenatida e liraglutida injetáveis. Estas proporcionam principalmente controle glicêmico, perda de peso, além de serem resistentes a ação de enzimas, entre outros. Os inibidores da DPP-4 são representados por sitagliptina, saxagliptina, vildagliptina, e o mais novo membro a linagliptina. Estes possuem como vantagem a administração oral e produzem muito menos efeitos colaterais quando comparados a outros fármacos utilizados no diabetes^{4,2}.

A última classe desenvolvida foram os inibidores da enzima cotransportadora de sódio/glicose-2, representados por dapaglifozina, canaglifozina, empaglifozina, ipraglifozina, dentre outros. Estes têm ação independente da secreção ou ação de insulina, atuam nos rins inibindo a recaptção tubular da glicose para o sangue, aumentando a glicosúria. Entretanto, até o momento, somente a dapaglifozina possui a liberação para comercialização. Os demais ainda estão em fase de testes⁵.

Nesse contexto, torna-se imprescindível o estudo sobre os novos fármacos desenvolvidos e em desenvolvimento pela indústria com esta finalidade. Assim, neste trabalho tivemos como objetivo revisar os grupos de novos fármacos desenvolvidos: inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) e os inibidores da proteína cotransportadora de sódio/glicose 2 (SGLT2), destacando seus mecanismos de ação e suas eficácias no tratamento do diabetes tipo 2. Ainda, será abordado o uso da metformina, isolada ou em associação com outros fármacos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho constituiu-se revisão de literatura com a finalidade de expor os principais avanços farmacológicos no tratamento do diabetes tipo 2, sendo resultado de pesquisas realizadas em sites, livros e artigos científicos, nas bases de dados Pubmed, Lilacs e Medline através das seguintes palavras-chave: diabetes, tratamento, dipeptidil peptidase-4 e co-transportador sódio-glicose 2

com recorte de tempo entre 2007 e 2014.

3. DESENVOLVIMENTO

Fisiopatologia do Diabetes *mellitus* (DM)

O Diabetes *mellitus* é uma síndrome do metabolismo defeituoso de carboidratos, lipídios e proteínas e pode ocorrer de duas formas: falta de produção ou falha na utilização da insulina. A falta de produção ocorre geralmente por um processo autoimune onde o organismo não reconhece as células beta do pâncreas, secretoras de insulina. A destruição das células beta leva o organismo à incapacidade total ou quase total de produzir o hormônio, sendo o paciente obrigado a fazer uso de insulina sintética. Esta é a forma conhecida como diabetes tipo 1 ou insulino dependente. Normalmente se manifesta durante a adolescência, porém pode surgir em qualquer idade após um distúrbio que cause a destruição das células beta⁶.

A segunda forma de diabetes é a não-dependente de insulina, comumente chamada de tipo 2 (DM2). É mais comum, corresponde entre 90 a 95% de todos os casos de DM e pode ser ocasionada por um defeito na produção e secreção da insulina pelo pâncreas produzindo quantidades insuficientes e/ou por um problema nos receptores, dificultando a sua utilização. Este último caso é particularmente conhecido como resistência insulínica. Geralmente ocorre após os 30 anos de idade, é mais frequente entre os 50 e 60 anos, porém nos últimos anos tem se notado um grande aumento entre indivíduos mais jovens. Segundo Guyton (2011) esta tendência parece estar relacionada principalmente com o aumento da prevalência da obesidade⁶.

Alguns estudos apontam para um menor número de receptores de insulina em obesos quando comparados aos indivíduos de peso normal. Porém, a maior parte da resistência à insulina aparentemente está relacionada com defeitos na via de sinalização desencadeada pelo hormônio. O efeito tóxico causado pelo acúmulo de lipídeos nos tecidos parece estar relacionado com alterações nesta via. Podemos citar ainda o excesso de glicocorticoides, excesso de hormônio do crescimento, síndrome do ovário policístico e algumas mutações como interferentes também⁶.

Na grande maioria dos portadores do diabetes tipo 2 não houve qualquer incidente que pudesse ter ocasionado ou contribuído para o surgimento da doença, que geralmente ocorre de modo progressivo no decorrer dos anos. Segundo Powers & Dalessio (2012) esta doença ocorre quando a ação da insulina torna-se insuficiente para manter os níveis plasmáticos da glicose².

Na resistência à insulina há um acúmulo de glicose plasmática. O organismo, dentre outros processos, tenta regularizar o excesso através da excreção urinária de

glicose e aumentando ainda mais a produção de insulina. Este processo em longo prazo pode levar as células beta à exaustão deixando-as incapazes de produzir quantidades suficientes para manter a regulação².

Os hormônios incretinas

Aspectos gerais

As incretinas são hormônios secretados instantes após a alimentação, por células enteroendócrinas e uma de suas principais funções fisiológicas é a regulação da quantidade de insulina. Dentre estes os principais são o GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) e o GIP (peptídeo insulinotrópico dependente de glicose). Eles possuem várias ações em comum no pâncreas, e ações distintas em outros tecidos.

O GIP foi o primeiro hormônio incretina a ser descrito, é um único peptídeo com 42 aminoácidos. Está circulante em baixos níveis no sangue, porém em resposta à ingestão de glicose ou gordura, os níveis aumentam consideravelmente, estimulando a produção de insulina endógena. Simultaneamente, o GIP também exerce influência sobre o metabolismo da gordura nos adipócitos, estimulando a atividade de lipase de lipoproteínas e também estimula a proliferação das células beta³.

O GLP-1 age estimulando a secreção de insulina, porém sua maior contribuição é a inibição da secreção do glucagon. O glucagon é um hormônio que tem como função regular a concentração entre glicose e insulina, inibindo a produção de insulina quando em excesso. Sendo assim, a sua inibição favorece o aumento na concentração de insulina³. Os efeitos das incretinas sobre o balanço de glicose, insulina e glucagon são demonstrados na Figura 1.

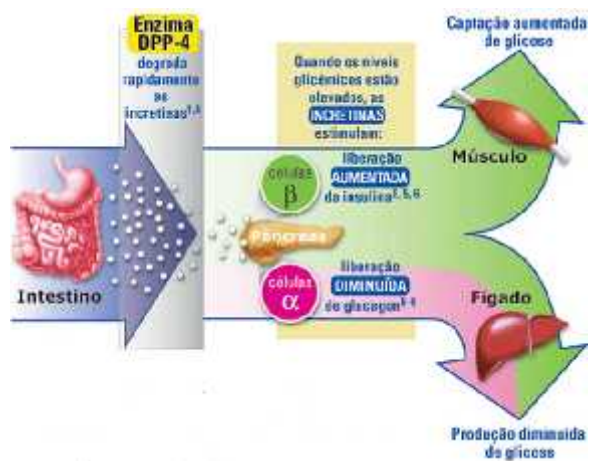


Figura 1. Hormônios incretinas: produção e principais efeitos sobre o metabolismo de glicose. **Fonte:** Modificado de Herman *et al.*, 2007⁷.

GIP e GLP-1 atuam promovendo a homeostase entre insulina e glicose, reduzindo também o esvaziamento

gástrico, diminuindo a ingestão de alimentos e a taxa de produção de glicose endógena. Porém, os hormônios incretinas ficam ativos por um curto espaço de tempo, rapidamente são degradados pela enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). Este mecanismo se tornou alvo das grandes indústrias farmacêuticas, na busca de novos fármacos para DM2. Surgiram então os novos medicamentos que atuam mimetizando a ação dos hormônios incretinas (incretinomiméticos) ou inibindo a degradação do mesmo (inibidores da DPP-4)³.

As gliptinas fazem parte desta classe nova de medicamentos, tem sua ação sobre as enzimas DPP-4. A DPP-4 é uma serina protease de ampla distribuição em todo o corpo, expressa como ectoenzima sobre as células endoteliais.

Embora esta enzima possua inúmeros substratos potenciais, ela parece ser particularmente crítica para a inativação do GLP-1 e do GIP². Com as gliptinas inibindo a DPP-4, os hormônios conseguem atuar por muito mais tempo no controle da glicemia. Algumas das gliptinas disponíveis para uso no Brasil serão descritas a seguir.

Sitagliptina

A sitagliptina foi o primeiro inibidor de DPP-4 utilizado na prática clínica, licenciado em 2006, é altamente seletivo para a enzima DPP-4 atingindo a concentração plasmática estável após três dias de administração. Os níveis máximos no plasma são alcançados entre uma e duas horas após ingestão do comprimido, com tempo de meia vida de 8 a 14h, sua biodisponibilidade é de 85%⁸.

O fármaco é eliminado praticamente inalterado e em grande parte por via renal, sem que haja influência sobre as enzimas do citocromo P450, tendo um potencial de interações com outros medicamentos relativamente baixo⁹.

Estudos verificaram a inibição de aproximadamente 80% da enzima após uma única dose de 100 mg com duração do efeito superior a 24 h aumentando a concentração de GLP-1 em 2 à 3 vezes. A maior parte da droga é secretada de forma inalterada através da urina (aproximadamente 80%)⁹.

As reações adversas mais frequentes relacionadas ao fármaco incluem infecção do trato respiratório superior, nasofaringite e cefaléia¹⁰.

A sitagliptina apresenta ótimos resultado em monoterapia, porém estes podem ser mais evidenciados quando em associação com sulfonilureias (SU), tiazolidinedionas (TZD) e metformina. No entanto deve ser realizada avaliação prévia antes da prescrição devido à possibilidade de hipoglicemia e aumento de peso com SUs. Há risco de insuficiência cardíaca, ganho de peso e edema periférico com os TZD e sintomas gastrointestinais com a associação com metformina¹¹.

A terapia em associação com a metformina parece ser bem tolerada em pacientes com diabetes tipo 2. Os efeitos adversos relatados dizem respeito a aproximadamente 5% dos avaliados, sendo os mais frequentes são: diarreia, infecções do trato respiratório superior e cefaléia¹⁰.

Não há contraindicação na disfunção renal, porém o caso deve ser avaliado e reduzida a dose¹². Entretanto, o uso em associação com a metformina está contraindicado, devendo ser feita uma avaliação antes e periodicamente ao uso para assegurar uma dosagem apropriada da sitagliptina e segurança na utilização da metformina.

Salvo pacientes com disfunção renal, estudos apontam a associação a metformina, como sendo a mais benéfica para os pacientes, com a justificativa do mecanismo de ação das drogas serem complementares: a metformina atua na redução da produção de glicose hepática e melhora da sensibilidade à insulina no fígado e músculo. Enquanto que a sitagliptina age aumentando níveis de GLP-1, estimulando a produção de insulina e inibindo a secreção de glucagon¹³.

Vildagliptina

O medicamento é um inibidor altamente seletivo para DPP-4, reduzindo os níveis de glucagon e estimulando a produção de insulina, resultando em um aumento de 2 a 4 vezes nos níveis de GLP-1 e GIP¹⁴.

O fármaco é bem absorvido após ingestão oral podendo ser administrado com ou sem a presença de alimentos. As doses podem ser administradas uma ou duas vezes ao dia, com farmacocinética proporcional à dose, havendo necessidade de ajuste posológico conforme idade e sexo ou IMC. A concentração plasmática máxima é observada entre uma e duas horas após ingestão, independente da dose¹⁵.

Com a administração de uma dose de 100 mg verifica-se a inibição superior a 90% após 30 minutos. O tempo de meia-vida no plasma é curto, porém o efeito inibitório é de longa duração, provavelmente relacionado à extensa distribuição do fármaco nos tecidos. Este efeito permanece >90% por 12 h. Após 24 h nota-se que há redução de 50% do efeito^{15,16}.

Aproximadamente 70% do medicamento são metabolizados com eliminação predominante por via renal (85%). O fármaco não influi nas enzimas do citocromo P450, sendo assim não há evidências de interações com outros fármacos¹⁴.

Linagliptina

A linagliptina é um inibidor da DPP-4 com a estrutura baseada em xantinas. Apesar de pertencer à mesma classe das gliptinas, difere-se das demais, pois é pouco excretada pelos rins. Em paciente com função renal normal este valor é inferior a 10%. Este fármaco é

predominantemente excretado pelo trato gastrointestinal sendo eliminado nas fezes, não havendo a necessidade de ajustes de doses em pacientes com insuficiência renal. Por sua elevada seletividade para a DPP-4, mesmo em baixas concentrações, ela permanece ligada ao seu alvo no plasma e principalmente nos tecidos com uma farmacocinética original com perfil não-linear. Há pouco do fármaco livre circulante para ser metabolizado, o que leva a um metabolismo hepático mínimo tornando-se uma opção muito interessante para diabéticos com algum comprometimento hepático, além de que os metabolitos produzidos são farmacologicamente inativos¹⁷.

A linagliptina é eficaz no controle da hiperglicemia em monoterapia ou como terapêutica adjuvante junto metformina e sulfonilureias. Apresenta boa tolerabilidade com poucos efeitos secundários. A hipoglicemia é um efeito ausente quando administrado em monoterapia ou de baixo risco quando associado às sulfonilureias. A ingestão concomitante com alimentos não apresenta efeitos relevantes sobre a eficácia da linagliptina¹⁸.

O fármaco é rapidamente absorvido após administração oral com pico de concentração entre 0,7-3 horas independente do paciente. A biodisponibilidade de 30% é a menor quando comparado aos demais fármacos da classe, entretanto possui tempo de meia vida entre 70-80 horas para doses inferiores a 50 mg. Linagliptina sofre pouca metabolização, é independente do complexo de enzimas P450, não havendo, portanto interações com outros fármacos metabolizados pelo complexo. Aproximadamente 90% do fármaco são eliminados de forma inalterada. Quando da administração de uma dose usual (5 mg ou 10 mg/dia), verificou-se a inibição de DPP-4 superior a 90% e concentração de GLP-1 triplicada¹⁹.

Metformina

A metformina atualmente é um dos principais fármacos no tratamento da DM2, tem seu efeito sobre o fígado reduzindo a produção de glicose hepática pela inibição mitocondrial do complexo da cadeia respiratória, com posterior aumento da absorção de glicose nos tecidos periféricos principalmente músculos esqueléticos. As maiores associações ligadas a pesquisas e tratamentos na área de endocrinologia indicam a metformina como fármaco de primeira escolha em monoterapia ou terapia combinada no tratamento do DM2. Esta recomendação baseia-se nos efeitos anti-hiperglicemiantes do fármaco, no seu baixo custo, no baixo nível de efeitos adversos incluindo a ausência de ganho de peso^{20,21}.

O tratamento da doença em monoterapia, inicialmente mostra uma grande eficiência. Posteriormente, o controle glicêmico deteriora-se,

requerendo a adição de outro fármaco. Não há um fármaco de escolha quando a monoterapia com metformina falha, pois todos os fármacos antidiabéticos quando associados à metformina apresentam uma redução considerável de HbA1c (hemoglobina glicosilada). Porém estudos mostram que a associação com tiazolidinedionas, sulfonilureias e glinidas está ligada a ganho de peso, enquanto com análogos do hormônio GLP-1 (exenadina e liraglutida), inibidores da DPP-4 (gliptinas) estão associados a perda de peso.

Metformina e sulfonilureias são uma das associações comumente indicadas. A glimepirida associada à metformina resulta na redução de HbA1c mas com número inferior de hipoglicemias quando comparado à glibenclamida/metformina. O uso de metformina está associado a uma redução de mortes por eventos cardiovasculares²¹.

Inibidores da SGLT2

Aspectos gerais da reabsorção de glicose pelos túbulos renais

Hiperglicemia, hipertensão, hipercolesterolemia (redução de HDL e aumento de LDL) e excesso de peso são apenas algumas das diversas manifestações que o DM pode causar. Estas são associadas a complicações micro e macrovasculares e mesmo com o grande arsenal disponível para a regulação da glicemia, muitos pacientes não conseguem atingir as metas de tratamento e alguns fármacos ainda apresentam como efeito secundário hipoglicemia e ganho de peso²².

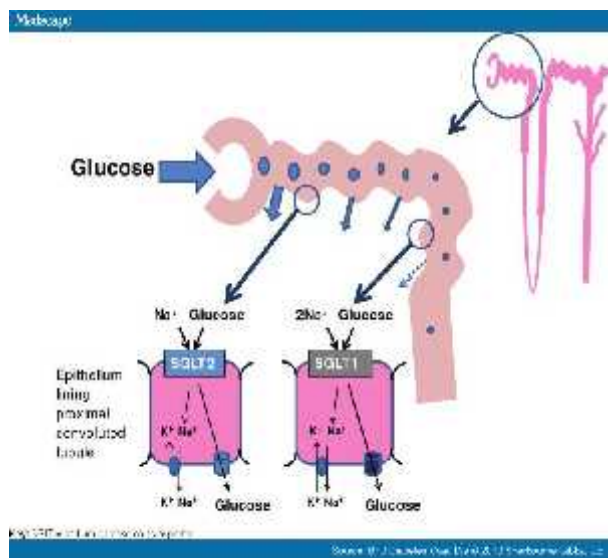


Figura 2. Reabsorção tubular de glicose. Fonte: Bailey & Day, 2010²³.

Os rins possuem papel de extrema importância na homeostase da glicose, não só na gluconeogênese, mas também na reabsorção da glicose resultada da filtração glomerular por meio das enzimas cotransportadoras de

sódio/glicose (SGLT). Estas enzimas são proteínas de membrana que atuam no transporte da glicose através da membrana da borda de escova do túbulo proximal renal e através do epitélio intestinal⁵. A reabsorção de glicose pelo SGLT2 está demonstrada na Figura 2.

Um adulto saudável é capaz de filtrar aproximadamente 180 g de glicose por dia, porém a maior parte desta é reabsorvida pelos SGLTs, com <1% sendo excretada na urina. Existem diferentes formas de SGLTs, mas os dois mais estudados são o SGLT1 e SGLT2⁵.

Devido à grande importância dos rins na reabsorção da glicose do filtrado glomerular, a inibição do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) entrou no foco dos pesquisadores, como possível estratégia para redução da glicemia.

Este interesse foi gerado pela florizina, uma substância natural que inibe de forma não seletiva SGLT1 e SGLT2. Enquanto SGLT2 está intimamente ligado à regulação da glicose no rim, sendo expressa nos segmentos anteriores do túbulo proximal e responsável pela reabsorção de mais de 90% da glicose filtrada, SGLT1 tem pequeno papel, localiza-se nos segmentos distais e grande parte no trato gastrointestinal. Sua inibição causa alguns efeitos gástricos indesejáveis. Os pesquisadores estão sintetizando moléculas derivadas da estrutura básica da florizina, porém buscando maior estabilidade metabólica e principalmente seletividade para SGLT2^{5,24,25}.

Ao contrário de grande parte dos tratamentos convencionais para diabetes 2, esta nova classe não é dependente da ação da insulina ou das células beta, podendo assim ser utilizado em qualquer fase de progressão da doença²⁴.

Além disso, a ação inibidora pode induzir diurese osmótica leve e aumenta a excreção urinária de glicose com eliminação calórica modesta conduzindo a perda de peso²⁶. Os fármacos inibidores da SGLT2 serão descritos a seguir.

Dapaglifozina

A dapaglifozina foi o primeiro fármaco desta classe a ser aprovado, resultado de um acordo entre as indústrias Bristol-Myers Squibb e AstraZeneca com a colaboração em todo o mundo para desenvolver e comercializar a molécula e qualquer SGLT2 adicional ou compostos DPP-4 a surgir a partir da colaboração²⁷.

É um inibidor altamente potente e seletivo (>1000 vezes mais seletivo para SGLT2 comparando com SGLT1) e reversível do cotransportador sódio-glicose 2. Este cotransportador é responsável pela reabsorção da glicose do filtrado glomerular para o sangue. Uma vez inibida a sua ação pelo fármaco, há um decréscimo do transporte tubular e da reabsorção com aumento da excreção de glicose (glicosúria). Por este mecanismo a

dapaglifozina reduz os níveis de glicose tanto do jejum como pós-prandial. A ação é verificada desde a primeira dose e continua por um período de 24 h entre as doses até o final do tratamento²⁵.

Nos ensaios clínicos verificou-se que com 10 mg de dapaglifozin ao dia houve redução da HbA1c basal entre 0,82% a 0,97% e na linha de base 21,7 a 29,6 mg/dl. Em outro ensaio realizado com pacientes que nunca receberam tratamento algum para o diabetes verificou-se que dapaglifozina em associação com metformina tem sua ação mais evidenciada quando comparado com os mesmos em monoterapia tanto na redução de HbA1c basal (dapaglifozin 5 e 10 mg/dia, 1,2 a 1,5%; metformina 1,4%; dapaglifozina e metformina 2,0 a 2,1%) quanto na redução de peso (dapaglifozina 5 e 10 mg 2,6 a 2,7 kg; metformina 1,3 kg; dapaglifozina e metformina 2,7 a 3,3 kg)²⁴.

O metabolismo do fármaco ocorre principalmente por glucuronidação e em pequena parte pelas enzimas do citocromo P450. Tanto o fármaco como seus metabólitos não influenciam a ação do P450, sendo assim o potencial de interações com outras drogas é mínimo. Considerando-se que o fármaco pode aumentar o risco de depleção de volume, não é recomendado o uso concomitante com diuréticos²⁸.

Pela glicosúria causada pela ingesta do medicamento verifica-se uma perda calórica e redução de peso, que em grande parte é devido à perda de gordura corporal, incluindo gordura visceral e não pela perda de fluidos.

O fármaco pode ser administrado por via oral em monoterapia ou terapia adjuvante à metformina, glimepirida, pioglitazona ou à insulina. É absorvida rapidamente alcançando a concentração plasmática máxima dentro de duas horas em jejum. Em análises farmacocinéticas foi verificado que não há necessidade de reajuste de dose por raça, sexo, idade, doença hepática ou renal de leve a moderada. As diferenças encontradas durante estudos não foram clinicamente significativas, porém por seu mecanismo estar intimamente relacionado com a função renal, pode não ter a mesma eficiência em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. O FDA sugeriu o estudo com avaliação cuidadosa do risco benefício em pacientes com insuficiência hepática grave²⁸.

Os episódios relacionados à hipoglicemia foram raros quando em monoterapia ou como adjuvante com metformina e pioglitazona, e como esperado mais frequente quando associado à terapia com insulina ou glimepirida, sugerindo maior precaução quando do uso desta associação. Entre os efeitos adversos de maior relevância destaca-se a maior frequência de infecções do trato urinário quando comparado grupos com dapaglifozina e o placebo, geralmente associado ao início do tratamento, com intensidade leve a moderada^{24,28,29}.

Não foi verificado desequilíbrio global de tumores malignos entre os doentes fazendo uso do medicamento, porém foi relatado o desequilíbrio de um pequeno número de cânceres de mama e bexiga. O fármaco demonstrou não ser genotóxico ou carcinogênico e não tem efeitos conhecidos fora do alvo, além de que não foram encontrados SGLT2 em tecido mamário ou na bexiga, e o pequeno número de eventos limita a capacidade de avaliar a casualidade⁵.

Canaglifozina

Recentemente foram relatados dados sobre testes clínicos realizados com canaglifozina, em fase avançada. Os testes detectaram a redução HbA1c significativa de aproximadamente 0,81% com 100 mg a 1,03% com 300 mg/dia de canaglifozina²⁴.

Foram verificados uso de 50, 100, 200 e 300 mg uma ou duas vezes por dia do fármaco em comparação com 100 mg de sitagliptina ao dia ou placebo duas vezes dia. A maior redução de HbA1c foi registrada em pacientes que receberam doses de 300 mg uma ou duas vezes dia em comparação a sitagliptina. No mesmo estudo verificou-se que pacientes que receberam sitagliptina ganharam peso enquanto os demais tratando com canaglifozina apresentaram uma perda significativa^{24,5}.

O fármaco geralmente foi bem tolerado, no entanto verificaram-se maiores taxas de infecções do trato urinário tanto por bactérias quanto por fungos quando comparados a pacientes com placebo. Episódios de hipoglicemia foram relatados quando utilizado como adjuvante com insulina ou secretagogo de insulina. O fármaco recebeu recentemente a aprovação da FDA e encontra-se em estudos pré-comercialização, porém a agência está exigindo ensaios pós-comercialização para investigar doenças cardiovasculares assim como a farmacovigilância por suspeita de reações adversas²⁴.

4. CONCLUSÃO

Na escolha da melhor terapêutica para DM2, o profissional da saúde deve fazer algumas considerações antes de iniciar um tratamento, escolhendo o fármaco ou associação que melhor se adapte ao paciente. A maior parte destes pacientes possui sobrepeso, portanto tiazolidinedionas, secretagogos e mesmo a insulina que podem induzir a hipoglicemia e aumentar o ganho de peso não devem ser a melhor escolha para um início de tratamento. Nestes pacientes onde há uma necessidade de não somente evitar o ganho de peso, mas reduzir o peso corpóreo, o que aumentará a sensibilidade à insulina, tem se os incretinomiméticos e inibidores da recaptção sódio glicose (SGLT2) em associação com metformina como principais fármacos de escolha, por auxiliar na regulação da doença e concomitantemente promover uma redução de peso.

REFERÊNCIAS

- [1] Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Números do diabetes no Brasil [acesso 12 ago. 2014] Disponível em: <http://www.endocrino.org.br/numeros-do-diabetes-no-brasil/>
- [2] Powers AC, Dalesio D. Pâncreas endócrino e farmacologia do diabetes melito e da glicemia. In: Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12º ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.
- [3] Wook K, Josephine ME. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacol Rev.* 2008; 60(4):470-512.
- [4] Wajsborg E, Amarah A. Liraglutide in the management of type 2 diabetes. *Drug Design, Development and Therapy.* 2010; 4:279-90.
- [5] Kim Y, Babu AR. Clinical potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.* 2012; 5:313–27.
- [6] Guyton. AC & Hall JE. Insulina, glucagon e diabetes melito. In: *Tratado de Fisiologia Médica.* Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
- [7] Herman GA, Stein PP, Thornberry NA, Wagner JA. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes: Focus On Sitagliptin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2007; 81:761-7.
- [8] Eligar VS, Bain SC. A review of sitagliptin with special emphasis on its use in moderate to severe renal impairment. *Drug Design, Development and Therapy.* 2013; 7:893-903.
- [9] Green J, Feinglos M. New combination treatments in the management of diabetes: focus on sitagliptin metformin. *Vascular Health and Risk Management.* 2008; 4(4):743-51.
- [10] Onge ELS, Miller S, Clements E. Sitagliptin/Metformin (Janumet) as Combination Therapy In the Treatment of Type-2 Diabetes *Mellitus.* *Pharmacy and therapeutics.* 2012; 37(12):699-708.
- [11] Sakamoto Y, Oyama J, Ikeda H, et al. Effects of sitagliptin beyond glycemic control: focus on quality of life. *Cardiovascular Diabetology.* 2013; 12:35.
- [12] Katzung BG. Nome do capítulo. In: *Farmacologia Básica e Clínica.* Porto Alegre: AMGH, 2010.
- [13] Ahrén B. Novel combination treatment of type 2 diabetes DPP-4 inhibition + metformin. *Vascular Health and Risk Management.* 2008; 4(2):383-94.
- [14] Halimi S, Schweizer A, Minic B *et al.* Combination treatment in the management of type 2 diabetes: focus on vildagliptin and metformin as a single tablet. *Vascular Health and Risk Management.* 2008; 4(3):481-92.
- [15] He YL, Sabo R, Campestrini J, et al. The effect of age, gender, and body mass index on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin in healthy volunteers. *British Pharmacological Society.* 2008; 65(3):338-46.
- [16] Smushkin G, Vella A. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4: The mechanisms of action and clinical use of vildagliptin for the management of type 2 diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.* 2009; 2:83-90.
- [17] Graefe-Mody U, Rose P, Retlich S, et al. Pharmacokinetics of linagliptin in subjects with hepatic impairment. *British Pharmacological Society.* 2012; 74(1):75-85.
- [18] Sortino MA, Sinagra T, Canonico PL. Linagliptin: A thorough characterization beyond its clinical efficacy. *Frontiers in Endocrinology.* 2013; 4:16.
- [19] Gallwitz B. Emerging DPP-4 inhibitors: focus on linagliptin for type 2 diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.* 2013; 6:1-9.
- [20] Viollet B, Guigas B, Garcia NS, et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *HAL Archives Ouvertes-France.* 2012; 122(6):253-70.
- [21] Rojas LBA, Gomes MB. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome.* 2013; 5:6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3906841/>
- [22] Bailey CJ, Day C. SGLT2 inhibitors: glucuretic treatment for type 2 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2010; 10:193–9.
- [23] Raskin P. Sodium–glucose cotransporter inhibition: therapeutic potential for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metabolism Research and Reviews.* 2013; 29:347–56.
- [24] Cangoz S, Chang YY, Chempakaseril SJ, Guduru RC, Huynh LM, John JS, et al. The kidney as a new target for antidiabetic drugs: SGLT2 inhibitors. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* 2013; 38:350-9.
- [25] Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of Dapagliflozin, an SGLT2 Inhibitor, on HbA1c, Body Weight, and Hypoglycemia Risk in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Pioglitazone Monotherapy. *Diabetes Care.* 2012; 35(7):1473-8.
- [26] Drugs R D. *Mai* 2010; 10(1):47–54.
- [27] Salvo MC, Brooks AD, Thacker SM. Patient considerations in the management of type 2 diabetes – critical appraisal of dapagliflozin. *Patient Preference and Adherence.* 2014; 8:493–502.
- [28] Bell DSH. The potent synergistic effects of the combination of liraglutide and canagliflozin on glycemic control and weight loss. *American Journal of Case Reports.* 2014; 15:152-4.

