

ESTUDO STRAIN

Efeitos da troca de outros inibidores da

DPP-4 POR ALOGLIPTINA NO MUNDO REAL

DR. CARLOS EDUARDO BARRA COURI
CRM/SP 102.310 | RQE 57.342

Endocrinologista. Pós-doutor em Medicina pela Universidade de São Paulo (USP) de Ribeirão Preto. Pesquisador da Equipe de Transplante de Células-Tronco da USP de Ribeirão Preto.





ESTUDO STRAIN

Análise retrospectiva do banco de dados avaliando os resultados clínicos da mudança do tratamento de pessoas com *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) de outra terapia com inibidor DPP-4 para alogliptina no ambiente de cuidados primários.

Efeitos da troca de outros inibidores da **DPP-4 POR ALOGLIPTINA NO MUNDO REAL**

Dr. Carlos Eduardo Barra Couri | CRM/SP 102.310 | RQE 57.342

Endocrinologista. Pós-doutor em Medicina pela Universidade de São Paulo (USP) de Ribeirão Preto. Pesquisador da Equipe de Transplante de Células-Tronco da USP de Ribeirão Preto.



Os inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) são uma excelente opção terapêutica no tratamento do diabetes tipo 2, tanto em fases iniciais da doença como em fases avançadas.

A inibição da DPP-4 promove modulação dos níveis séricos de insulina e glucagon de acordo com o valor da glicemia. Por isso, pode ser uma terapia complementar a diversos outros agentes antidiabéticos, como metformina, pioglitazona, inibidores de cotransportador sódio-glicose (SGLT2) e insulinas.

De maneira geral, os diversos inibidores de DPP-4 apresentam efeitos similares na hemoglobina glicada, peso e até mesmo no risco cardiovascular. Obviamente, há diferenças na estrutura das moléculas, na posologia, no ajuste de dose em casos de doença renal crônica etc.

O seu uso está indicado em idosos, pessoas com doença renal crônica, disfunção hepática e o risco de hipoglicemia é semelhante ao do placebo.

O diabetes tipo 2, porém, é uma doença altamente prevalente no Reino Unido e em todo o mundo. E o custo do tratamento de uma doença crônica como essa é um desafio para diversas economias mundiais. O sistema de saúde britânico recomenda que, ao escolher um inibidor de DPP-4, o médico opte pelo de menor custo.

Neste estudo de mundo real de Strain e cols., foi avaliado, de forma retrospectiva, o efeito da troca espontânea de outros inibidores de DPP-4 por alogliptina no tratamento feito por clínicos gerais no sistema público de saúde britânico.

O objetivo primário do estudo é avaliar a hemoglobina glicada antes e após a troca para alogliptina. Secundariamente, foi feito um estudo de custo nessa troca.

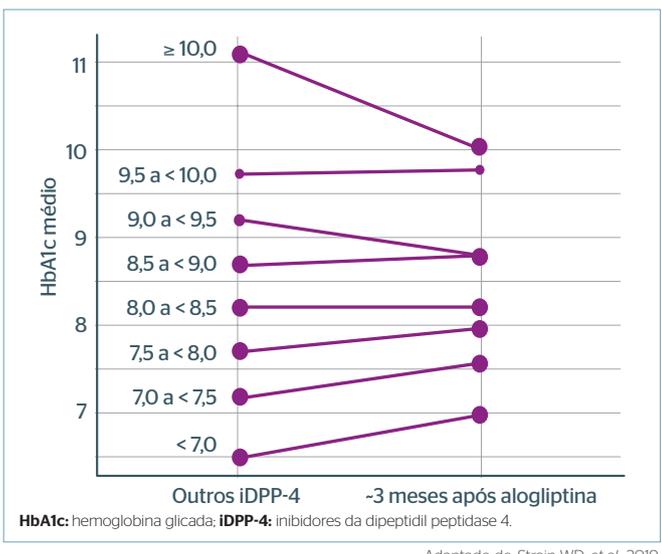
Foram incluídas 865 pessoas na análise dos dados. Na Tabela 1, encontram-se as características basais dos pacientes do estudo.

TABELA 1. Características basais dos pacientes incluídos no estudo

Variável	Média (DP) ou n (%)
HbA1c (%)	8,44 (1,52)
Peso (kg)	90,13 (19,53)
Altura (cm)	169,57 (9,59)
Pressão sistólica do sangue (mmHg)	132,91 (14,22)
Pressão diastólica do sangue (mmHg)	74,19 (9,00)
TFGe (mL/min/1,73 m ²)	64,64 (15,74)
Colesterol total (mg/dL)	159,70 (38,20)
Colesterol HDL (mg/dL)	44,40 (11,60)
Colesterol LDL (mg/dL)	87,70 (82,70)
Idade na troca (anos)	64,35 (11,19)
História de DCV	2 (0,23%)
História de DAP	27 (3,12%)
História de AVC	52 (6,01%)
História de DRC	138 (15,95%)
História de retinopatia diabética	47 (5,43%)
História de mononeuropatia diabética	1 (0,12%)
Sexo masculino	551 (63,70%)

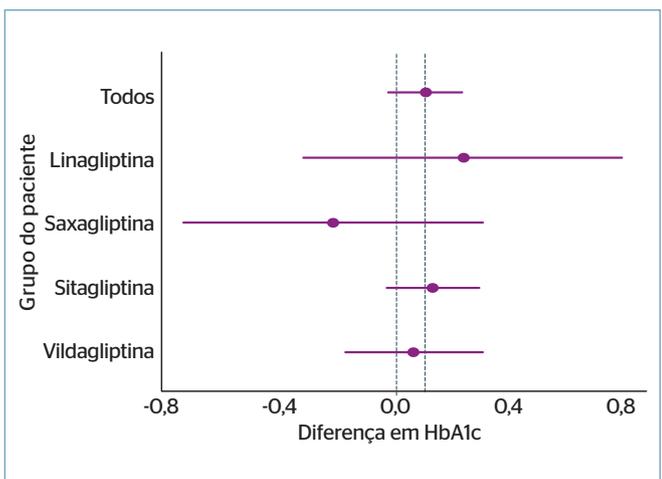
DP: desvio padrão; HbA1c: hemoglobina glicada; TFGe: Taxa de Filtração Glomerular estimada; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; DCV: doença cardiovascular; DAP: doença arterial periférica; AVC: acidente vascular cerebral; DRC: doença renal crônica.

O valor médio da hemoglobina glicada antes da troca foi de 8,4% e este foi o valor médio 3 meses após a troca, indicando a manutenção da eficácia. A manutenção da eficácia foi observada em diferentes estratos de hemoglobina glicada (Figura 1). O efeito da troca por alogliptina independeu do inibidor de DPP-4 (iDPP-4) usado previamente (Figura 2).



Adaptado de: Strain WD, et al., 2019.

FIGURA 1. Mudança da hemoglobina glicada 3 meses após a troca por alogliptina, em razão do estrato da hemoglobina glicada prévia à troca por alogliptina.



Adaptado de: Strain WD, et al., 2019.

FIGURA 2. Mudança da hemoglobina glicada - 3 meses após a troca por alogliptina, em razão do inibidor de DPP-4 previamente em uso.



Além disso, a troca dos outros inibidores de DPP-4 por alogliptina promoveu uma economia de 7,24 libras esterlinas ao mês por paciente.



Além disso, a troca dos outros inibidores de DPP-4 por alogliptina promoveu uma economia de 7,24 libras esterlinas ao mês por paciente.

Entre as limitações do estudo estão: número relativamente pequeno de pacientes incluídos, seguimento relativamente curto e o fato de ser realizado na realidade do Reino Unido.

Apesar dessas limitações, os resultados de eficácia estão consonantes com estudos clínicos com os diversos inibidores de DPP-4, mostrando semelhança entre eles no controle glicêmico. Entretanto, a magnitude do efeito da troca para alogliptina no custo financeiro do tratamento deve ser avaliada de acordo com a realidade de cada país e de cada paciente.

Referência: Strain WD, McEwan P, Howitt H, Meadowcroft S. Retrospective Database Analysis Evaluating the Clinical Outcomes of Changing Treatment of People with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) from Other DPP-4 Inhibitor Therapy to Alogliptin in a Primary Care Setting. *Diabetes Ther.* 2019;10(4):1499-507.

As opiniões emitidas nesta publicação são de inteira responsabilidade do autor e não refletem, necessariamente, a opinião da Conectfarma® Publicações Científicas Ltda., nem do Laboratório Hypera.

Referências bibliográficas: 1. Garber AJ, et al. Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2017 executive summary. *Endocrine Practice* 2017;23(2):207-238. 2. Bula do produto Nesina. 3. Bula do produto Nesina Met. 4. Bula do produto Nesina Pio. 5. Capuano A, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy – Focus on alogliptin. *Drug Des Devel Ther* 2013;7:989-1001. 6. Del Prato S, et al. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glimepiride in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(12):1239-1246. 7. Seck T, et al. Sitagliptin Study 024 Group. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract*. 2010;64(5):562-76. 8. Goke B, et al. Saraglitin vs. glimepiride as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: long-term (52-week) extension of a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2013;67(4):307-16. 9. Matthews DR, et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(9):780-9. 10. Galwitz B, et al. 2-years efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380(9840):475-83. 11. White WB, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327-35. 12. Scirica BM, et al. Saraglitin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-26. 13. DeFronzo RA, et al. Efficacy and tolerability of the DPP-4 inhibitor alogliptin combined with pioglitazone, in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1615-22. 14. Rosenstock J, et al. Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2406-8. 15. Edeleman SV, Polonsky WH. Type 2 diabetes in the real world: the elusive nature of glycemic control. *Diabetes Care*. 2017;40(11):1425-1432. 16. Triplitt C, et al. Pioglitazone and alogliptin combination therapy in type 2 diabetes: a pathophysiologically sound treatment. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:671-90. 17. Jay MA, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev*. 2007;3(1):33-9.

NESINA® PIO* alogliptina 25 mg + cloridrato de pioglitazona (15 mg ou 30 mg). Comprimido revestido. USO ORAL. USO ADULTO. Indicações: para pacientes com 18 anos ou mais com diabetes mellitus tipo 2 como adjuvante à dieta e exercícios para melhorar o controle glicêmico em pacientes inadequadamente controlados com pioglitazona isoladamente, e para os quais a metformina é inapropriada devido a contra-indicações ou intolerância; e em combinação com metformina (terapia de combinação tripla). **Contra-indicações:** hipersensibilidade a alogliptina ou pioglitazona ou a qualquer um de seus excipientes; em pacientes com insuficiência cardíaca Classes I a IV de (NYHA). **Advertências e Precauções:** não deve ser utilizado para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou para o tratamento da cetoacidose diabética. Existem relatos pós-comercialização de pancreatite aguda. Se houver suspeita de pancreatite, Nesina Pio deve ser descontinuado. Cautela ao associar Nesina Pio com agentes que sabidamente causam hipoglicemia como insulina e sulfonilureias. Dose menor de insulina ou sulfonilureia pode ser necessária. Pode ocorrer retenção de fluidos e Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC). Pacientes com ICC devem ser monitorados e o tratamento com Nesina Pio deve ser interrompido no caso de piora dos sintomas; estudos observacionais de longa duração não encontram aumentos significativos do risco de câncer de bexiga em pacientes diabéticos utilizando pioglitazona. No entanto, dados de estudo de curta duração sugerem a possibilidade de um pequeno aumento no risco de câncer de bexiga. Nesina Pio não deve ser iniciada em pacientes com câncer de bexiga; o tratamento com Nesina Pio deve ser iniciado com cautela em pacientes com aumento dos níveis das enzimas hepáticas ou evidência de doença hepática; foi observado aumento de peso relacionado à dose de pioglitazona isoladamente ou em combinação com outros antidiabéticos orais; pioglitazona pode causar reduções nos níveis de hemoglobina e hematócrito. Pacientes com síndrome do ovário policístico podem retomar a ovulação após o tratamento com pioglitazona. As pacientes devem, portanto, estar conscientes do risco de gravidez; Nesina Pio é categorizado como risco C e não deve ser usado durante a gravidez. Nesina Pio não deve ser administrado em mulheres em fase de amamentação. **Interações medicamentosas:** Um inibidor de CYP2C8 (como genfibrozila) pode elevar a ASC de pioglitazona e um indutor de CYP2C8 (como rifampicina) pode reduzir a ASC de pioglitazona. A pioglitazona não afeta a farmacocinética ou farmacodinâmica da digoxina, varfarina, fempropumona ou metformina, e em coadministração com sulfonilureias não parece afetar a farmacocinética da sulfonilureia. Hipoglicemia pode ocorrer quando pioglitazona é administrada com sulfonilureia ou insulina. **Reações adversas:** edema, aumento de peso corporal, reduções dos níveis de hemoglobina e hematócrito, aumento da creatina quinase (creatinofosfoquinase), insuficiência cardíaca, disfunção hepatocelular, edema macular, fraturas ósseas em mulheres, infecção do trato respiratório superior, sinusite, insônia, distúrbios visuais, câncer de bexiga, cefaleia, dor abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, prurido, erupção cutânea. **Posologia e modo de usar:** Um comprimido (25mg + 15mg ou 25mg + 30mg) uma vez ao dia. Pode ser administrado com ou sem alimentos. Em pacientes com insuficiência renal moderada e grave ajuste de dose é necessário por causa da alogliptina. Este medicamento não deve ser partido ou mastigado. MS – 1.0639.0274. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MEDICAMENTO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. NP_0718_0820_VPS**

Contra-indicação: insuficiência cardíaca Classes I a IV de (NYHA). **Interação medicamentosa:** Hipoglicemia pode ocorrer quando administrado com sulfonilureia ou insulina.

NESINA®. alogliptina 12,5 mg e 25 mg. Comprimido revestido. USO ORAL. USO ADULTO. Indicações: adjuvante à dieta e à prática de exercícios para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em vários cenários clínicos. **Contra-indicações:** indivíduos que apresentem histórico de hipersensibilidade à alogliptina ou aos demais componentes da fórmula. **Advertências e Precauções:** NESINA® não deve ser utilizado para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou para o tratamento da cetoacidose diabética. Existem relatos pós-comercialização de pancreatite aguda. Se houver suspeita de pancreatite, NESINA deve ser descontinuado. Cautela ao associar NESINA® com agentes que sabidamente causam hipoglicemia como insulina e sulfonilureias. Dose menor de insulina ou sulfonilureia pode ser necessária. Categoria “B” de risco para a gravidez. NESINA® não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. **Interações medicamentosas:** Não foram observadas interações medicamentosas com substratos ou inibidores da CYP testados ou com medicamentos excretados pela via renal. **Reações Adversas:** Monoterapia com alogliptina nos ensaios clínicos pivotais combinados e controlados de fase 3 - Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): infecções no trato respiratório, nasofaringite, cefaleia, dor abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, prurido, erupção cutânea. Pós-comercialização – Frequência desconhecida: hipersensibilidade, pancreatite aguda, disfunção hepática (incluindo insuficiência), doenças esfoliativas de pele, incluindo Síndrome de Stevens- Angioedema, urticária. **Posologia e modo de usar:** 25 mg uma vez ao dia. NESINA® pode ser administrado com ou sem alimentos. Em pacientes com insuficiência renal moderada e grave ajuste de dose é necessário. **Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.** MS – 1.0639.0266. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MEDICAMENTO SOB PRESCRIÇÃO. NS_0414_0820_VPS**

Contra-indicação: NESINA não deve ser usado por indivíduos que apresentem histórico de alergia (hipersensibilidade) à NESINA ou aos demais componentes da fórmula. **Interações medicamentosa:** Não foram observadas interações medicamentosas com substratos ou inibidores da CYP testados ou com medicamentos excretados pela via renal.

NESINA® MET*. alogliptina 12,5 mg + cloridrato de metformina (850 mg ou 1000 mg). Comprimidos revestidos. USO ORAL. USO ADULTO. Indicações: adjuvante à dieta e à prática de exercício, para melhorar o controle glicêmico em pacientes adultos, a partir dos 18 anos, com diabetes mellitus tipo 2: que não conseguem o controle adequado com a dose máxima tolerada de metformina isolada; em combinação com a pioglitazona, em pacientes que não conseguem o controle adequado com a dose máxima tolerada de metformina e pioglitazona; em combinação com a insulina, quando a insulina numa dose estável e a metformina isolada não assegurarem o controle glicêmico. **Contra-indicações:** hipersensibilidade à alogliptina, ou outro inibidor de DPP4, à metformina ou aos demais componentes da fórmula; cetoacidose diabética, pré-coma diabético e coma diabético; contra-indicado em pacientes com comprometimento renal severo (CrCl abaixo de 30mL/min ou eGFR abaixo de 30mL/min/1,73m²); doenças agudas ou crônicas com potencial para alterar a função renal ou causar hipóxia tecidual; comprometimento hepático; intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo; **Advertências e Precauções:** não deve ser utilizado em pacientes com diabetes mellitus tipo 1. Caso suspeite de acidose metabólica, a administração de NESINA® MET* deve ser suspensa e o paciente deve ser imediatamente hospitalizado. Em particular, pacientes idosos têm uma tendência a ter diminuição da função renal, portanto, o tratamento do idoso deve ser acompanhado por uma monitorização cuidadosa da função renal (clearance de creatinina). Se houver suspeita de acidose renal, o tratamento com NESINA® MET* deve ser descontinuado. NESINA® MET* não é recomendada em pacientes com CrCl entre 30 e 60 mL/min ou eGFR entre 30 e 60 mL/min/1,73m², porque esses pacientes requerem uma dose diária menor de alogliptina que a disponível no produto com a dose fixa combinada. A função renal deve ser avaliada antes do início do tratamento com NESINA® MET* e pelo menos anualmente a partir de então. Em doentes com risco aumentado de progressão adicional de deficiência e nos idosos, a função renal deve ser avaliada com mais frequência. Alogliptina não foi estudada em pacientes com comprometimento hepático grave (> 9 na escala de Child–Pugh), portanto, a sua utilização não é recomendada nestes pacientes. Como NESINA® MET* contém metformina, o tratamento deve ser suspenso 48 horas antes de uma cirurgia eletiva com anestesia geral, raqui-anestesia ou epidural ou realização de exames contrastados. Devido ao risco acrescido de hipoglicemia em associação com a pioglitazona ou insulina, pode ser considerada uma dose mais baixa de pioglitazona ou insulina quando em associação com NESINA® MET*. Se ocorrer suspeita de uma reação de hipersensibilidade grave, NESINA® MET* deve ser descontinuado. Se houver suspeita de pancreatite, deve-se interromper o tratamento. NESINA® MET* é Categoria “B” de risco para a gravidez e, portanto, não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Recomenda-se cautela ao se administrar NESINA® MET* a lactantes. **Interações medicamentosas:** Não foram observadas interações medicamentosas com substratos ou inibidores da CYP testados ou com medicamentos excretados pela via renal para alogliptina. A acidose láctica pode ocorrer quando administrado metformina com agentes de contraste iodado ou álcool. A metformina pode diminuir as concentrações de vitamina B12. **Reações Adversas:** Monoterapia com alogliptina nos ensaios clínicos pivotais combinados e controlados de fase 3 - Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): infecções no trato respiratório, nasofaringite, cefaleia, dor abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, prurido, erupção cutânea. Sintomas gastrointestinais ocorrem mais frequentemente durante o início do tratamento e se resolvem espontaneamente na maioria dos casos. Foram relatados casos isolados de hepatite ou anormalidade dos testes de função hepática que se resolvem com a descontinuação da metformina. **Posologia e modo de usar:** duas vezes ao dia com uma refeição. A dose pode ser ajustada com base na eficácia e tolerabilidade, sem exceder a dose máxima diária recomendada de 25 mg de alogliptina e 2000 mg de cloridrato de metformina. Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado. MS – 1.0639.0272. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MEDICAMENTO SOB PRESCRIÇÃO. NM_0418_0820_VPS**

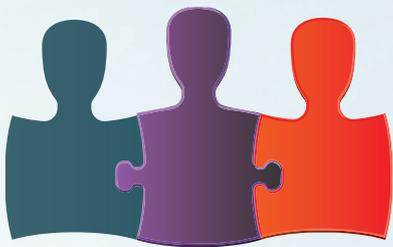
Contra-indicação: Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na composição. **Interações medicamentosas:** pode ocorrer perda do controle glicêmico quando administrado com diuréticos, corticosteróides ou simpaticomiméticos.

Material destinado exclusivamente ao profissional de saúde. MAIO/2021



**ACESSE
O VÍDEO
EXCLUSIVO**

Feito pelo Dr. Carlos Eduardo Barra Couri sobre o artigo
Utilize um app leitor de QR Code em seu smartphone para ter acesso ao vídeo
do médico relatando sua experiência.



FAMÍLIA NESINA®

Completa no cuidado do DM2^{1*}

Nesina® alogliptina

APRESENTAÇÕES:
12,5 mg; 25 mg²
POSOLOGIA:
1 comprimido, 1x/dia²

Nesina Met® alogliptina+cloridrato de metformina

APRESENTAÇÕES:
12,5 mg + 850 mg; 12,5 mg + 1.000 mg³
POSOLOGIA:
1 comprimido, 2x/dia³

Nesina Pio* alogliptina+pioglitazona

APRESENTAÇÕES:
25 mg + 15 mg; 25 mg + 30 mg⁴
POSOLOGIA:
1 comprimido, 1x/dia⁴



Maior SELETIVIDADE
vs. outros iDPP-4^{**5}



EFICÁCIA: o único inibidor
da DPP-4 que demonstrou
superioridade do controle
glicêmico vs. sulfonilureia^{***}
em 2 anos⁶⁻¹⁰



SEGURANÇA: o único
inibidor da DPP-4 com segurança
cardiovascular comprovada em
pacientes diabéticos Tipo 2 que
apresentaram Síndrome Coronariana
Aguda RECENTE^{11,12}



Mecanismo de ação complementar:
MELHORA a função das células beta¹³
MELHORA a resistência insulínica¹³
RETARDA o uso da terapia insulínica¹³



REDUÇÃO rápida e potente
da HbA1c^{14****}



EFICÁCIA em terapia
de combinação inicial ou
em adição à metformina^{13-17****}



*Considerando que o portfólio Mantecorp Farmasa Diabetes oferece 3 medicamentos para o tratamento do DM2: Nesina, Nesina Met e Nesina Pio, que atendem ao tratamento com monoterapia, terapia dupla ou tripla de acordo com as diretrizes de tratamento do DM2 AACE/ACE. **Versus DPP-8 e DPP-9. Seletividade mensurada como IC50 (nM). *** Glipizida. ****Comparada à terapia de pioglitazona + metformina após 52 semanas

ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR
0800 97 99 900 LIGAÇÃO GRATUITA

<https://www.mantecorpfarmasa.com.br/>

Material de uso exclusivo do representante Mantecorp Farmasa, para divulgação a classe médica.

2173934 - Maio/2021

Mantecorp
Farmasa