

**C**ATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS  
SE 25/2016**

**Alogliptina para o tratamento do  
diabetes mellitus tipo 2**

**Belo Horizonte  
Novembro - 2016**

**Faculdade de Farmácia - UFMG  
Dep. de Farmácia Social  
[www.cates.org.br](http://www.cates.org.br)**

**UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE MINAS GERAIS**



2016. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E  
EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte - MG

Tel.: (31) 3409-6394

*Home Page:* <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Wallace Breno Barbosa  
Mestre em Medicamentos e  
Assistência  
Farmacêutica/UFMG  
CCATES/UFMG

## RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Nesina<sup>®</sup> (benzoato de alogliptina)

**Indicação na bula:** Nesina<sup>®</sup> é indicado como adjuvante à dieta e à prática de exercícios para melhorar o controle glicêmico em pacientes adultos com *diabetes mellitus* tipo 2 em vários cenários clínicos: como monoterapia e em combinação com metformina, sulfonilureia, tiazolidinediona (isoladamente ou em combinação com metformina ou sulfonilureia) ou insulina (isoladamente ou em combinação com metformina).

**Pergunta:** alogliptina é eficaz e seguro para o tratamento da *diabetes mellitus* tipo 2?

**Evidências:** foram analisadas duas revisões sistemáticas com metanálise que avaliaram a eficácia e a segurança do alogliptina em relação ao placebo e a alguns comparadores ativos. Alogliptina demonstrou eficácia na redução dos níveis de HbA1c, embora este achado pode estar relacionado com o nível basal de HbA1c e com a glicemia de jejum. Alogliptina pode estar associado a um risco aumentado de insuficiência cardíaca. A segurança e a eficácia do alogliptina necessita de estudos que avalie a sua utilização por um período maior e que o compare com os demais antidiabéticos utilizados na *diabetes mellitus* tipo 2.

**Conclusões:** alogliptina é indicado para melhorar o controle glicêmico em adultos com *diabetes mellitus* tipo 2, em monoterapia ou em combinação com outros antidiabéticos. Alogliptina tem demonstrado eficácia na redução dos níveis de HbA1c, embora o nível basal de HbA1c e a glicemia de jejum explicam a maior parte desta variação, e pode estar associado a um risco aumentado de insuficiência cardíaca. Alogliptina necessita de mais estudos que evidencie a sua eficácia e a sua segurança no tratamento da *diabetes mellitus* tipo 2.

## CONTEXTO

A *diabetes mellitus* (DM), ou simplesmente diabetes, é um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia e resultante de vários processos patogênicos, que vão desde a destruição autoimune das células  $\beta$ -pancreáticas, com a consequente deficiência de insulina, até a presença de anormalidades, como no metabolismo dos carboidratos, das gorduras e das proteínas, que resultam da resistência à ação da insulina nos tecidos periféricos. A deficiência da secreção de insulina e os defeitos na sua ação frequentemente se coexistem no paciente, e muitas vezes não se conhece qual delas é a principal causa da hiperglicemia<sup>(1)</sup>.

A DM pode ser classificada em: tipo 1 (DM1), tipo 2 (DM2), gestacional (DMG) e em tipos específicos de diabetes. A DM1 e a DM2 são doenças heterogêneas em que a apresentação clínica e a progressão da doença podem variar consideravelmente<sup>(2)</sup>. Atribuir um tipo de diabetes a um indivíduo muitas vezes depende das circunstâncias presentes no momento do diagnóstico, e muitos indivíduos diabéticos não se encaixam facilmente em uma única classe. Assim, para o clínico e o paciente, é menos importante identificar o tipo específico de diabetes do que entender a patogênese da hiperglicemia e tratá-la efetivamente<sup>(1)</sup>.

A DM2, previamente chamada de diabetes não insulino dependente ou diabetes tardio, é a forma mais prevalente de diabetes, respondendo por 90 a 95% dos casos<sup>(1)</sup>, e é causada por uma interação de fatores genéticos, embora muitas destas variantes genéticas permanecem sem explicação, e fatores ambientais, como sedentarismo, dietas ricas em gorduras e envelhecimento<sup>(3)</sup>. A DM2 se caracteriza por uma combinação de resistência à ação da insulina e de uma perda progressiva da sua secreção, ou seja, a secreção de insulina é insuficiente para compensar a resistência à insulina nos tecidos periféricos destes pacientes<sup>(1,2)</sup>, além da deficiência na regulação hepática da glicose<sup>(3)</sup>. A etiologia da deficiência na secreção de insulina ainda requer pesquisas, mas não está relacionada com a destruição autoimune das células  $\beta$ -pancreáticas, como na

DM1, e a resistência à insulina por muitas vezes está relacionada com a obesidade ou o aumento na porcentagem de gordura corporal<sup>(1,2)</sup>.

Esta forma de diabetes frequentemente não é diagnosticada por muitos anos, porque a hiperglicemia se desenvolve gradualmente e, nestes estágios iniciais, as alterações patológicas e funcionais nos tecidos periféricos, na maioria das vezes, não são suficientemente graves para o paciente observar qualquer um dos sintomas clássicos da diabetes. No entanto, estes pacientes possuem maior risco de desenvolver complicações macrovasculares e microvasculares<sup>(1)</sup>. Atualmente, são três os critérios aceitos para o diagnóstico do DM com utilização da glicemia (Quadro 1)<sup>(3)</sup>:

**Quadro 1.** Valores de glicose plasmática (em mg/dL) para diagnóstico de diabetes mellitus e seus estágios pré-clínicos

<b>Categoria</b>	<b>Jejum*</b>	<b>2h após 75g de glicose</b>	<b>Casual**</b>
Glicemia normal	< 100	< 140	-
Tolerância à glicose diminuída	≥ 100 a < 126	≥ 140 a < 200	-
<i>Diabetes mellitus</i>	≥ 126	≥ 200	≥ 200 (com sintomas clássicos)***

Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2016.

\*O jejum é definido como a falta de ingestão calórica por no mínimo 8h

\*\*Glicemia plasmática casual é aquela realizada a qualquer hora do dia, sem se observar o intervalo desde a última refeição.

\*\*\*Os sintomas clássicos do DM incluem poliúria, polidipsia e perda não explicada de peso.

Nota: o diagnóstico do DM deve sempre ser confirmado pela repetição do teste em outro dia, a menos que haja hiperglicemia inequívoca com descompensação metabólica aguda ou sintomas óbvios de DM.

A hemoglobina glicada<sup>1</sup> (HbA1c<sup>2</sup>) também é recomendada para o diagnóstico da DM, devido ao seu poder de avaliar o grau da glicemia crônica, refletindo os níveis médios de glicose no sangue ao longo de um período de dois a três meses e por esses valores se manterem estáveis após a coleta<sup>(1,3,4)</sup>

- Diabetes: HbA1c  $\geq$  6,5% a ser confirmada em outra coleta. Dispensável em caso de sintomas ou glicemia  $\geq$  200mg%;
- Indivíduos com alto risco para o desenvolvimento de diabetes: HbA1c entre 5,7 e 6,4%<sup>(3,4)</sup>.

**1-População acometida:** O risco de desenvolver a DM2 aumenta com a obesidade, a falta de atividade física e com a idade<sup>(1)</sup>. Geralmente esta enfermidade é diagnosticada após os 40 anos<sup>(3)</sup>. A DM2 ocorre mais frequentemente em mulheres com DMG prévia e em indivíduos com hipertensão ou dislipidemia, e sua frequência varia em diferentes subgrupos raciais / étnicos. É frequentemente associado a uma forte predisposição genética, mais do que é a forma autoimune da DM1. No entanto, a genética desta forma de diabetes é complexa e não está totalmente elucidada<sup>(1)</sup>.

**2-Prevalência/Incidência:** Estima-se que 422 milhões de pessoas no mundo tem diabetes, a sua prevalência global entre adultos com mais de 18 anos aumentou de 4,7% em 1980 para 8,5% em 2014 e tem se elevado mais rapidamente nos países de renda média e baixa. Em 2012, cerca de 1,5 milhão de mortes no mundo foram diretamente causadas por diabetes<sup>(5)</sup>. A incidência de DM2 na Espanha foi de 10,8 por 1000 pessoas/ano, baseado em uma população com idade entre 30 e 75 anos<sup>(6)</sup>. No Brasil, a estimativa da prevalência da diabetes em 2015 foi de 10,2% de indivíduos na faixa etária de 20 a 79 anos<sup>(7)</sup>. Em 2014, a DM foi responsável por 4,7% das mortes ocorrida no país, destes, 10,1% foram por DM2 (CID-10 E11)<sup>(8)</sup>.

<sup>1</sup> Hemoglobina conjugada à glicose, processo que ocorre de maneira lenta, não enzimática e é diretamente proporcional à glicose no ambiente. Como as hemácias são livremente permeáveis à glicose, a medida de HbA1c reflete o histórico da glicemia ao longo dos 120 dias prévios, tempo de vida médio dos eritrócitos<sup>(3)</sup>.

<sup>2</sup> A HbA1c é uma das formas da hemoglobina glicada.

**3-Curso da doença:** Como descrito anteriormente, muitos indivíduos com DM2 permanecem inconscientes de sua condição por um longo tempo, porque os sintomas, geralmente, são menos marcantes. No entanto, durante este tempo, o corpo já sofre as consequências do excesso de glicose no sangue. Como resultado, muitas pessoas já possuem evidências de complicações quando são diagnosticadas<sup>(1,2,7)</sup>.

Os sintomas de hiperglicemia incluem poliúria (urina em excesso), polidipsia (excessiva sensação de sede), perda de peso, às vezes com polifagia (fome excessiva) e visão turva<sup>(1,7)</sup>. A deficiência do crescimento e a suscetibilidade a determinadas infecções também podem acompanhar a hiperglicemia crônica. As consequências agudas e com risco de vida do diabetes não controlado são a hiperglicemia com cetoacidose ou a síndrome hiperosmolar não cetótica<sup>(1)</sup>.

Complicações em longo prazo do diabetes incluem retinopatia com potencial perda de visão; nefropatia que leva à insuficiência renal; neuropatia periférica com risco de úlceras de pé, amputações e articulações de Charcot<sup>3</sup>; neuropatia autonômica causando sintomas gastrointestinais, geniturinários e cardiovasculares e disfunção sexual<sup>(1)</sup>. As pessoas com diabetes apresentam maior risco de desenvolver uma série de problemas de saúde que podem ser incapacitantes e até fatais, como anormalidades no metabolismo das lipoproteínas, hipertensão, doença cardiovascular aterosclerótica, arterial periférica e cerebrovascular<sup>(1,7)</sup>. A diabetes descontrolada na gravidez também pode ter um efeito devastador, tanto na mãe quanto na criança<sup>(5)</sup>.

Quando a diabetes não é bem acompanhada, as complicações se desenvolvem e ameaçam a saúde, colocando em risco a vida. As complicações agudas contribuem significativamente para a mortalidade, os custos e a baixa qualidade de vida. A glicose sanguínea anormalmente elevada chega a ter um impacto fatal e a glicemia anormalmente baixa pode ocorrer em todos os tipos de diabetes, resultando até em convulsões ou perda de consciência. Este desequilíbrio pode

---

<sup>3</sup> Doença neuropática articular causada por destruição progressiva das articulações, que se desenvolve porque os indivíduos não sentem dor, dificultando a percepção deles quanto aos sinais precoces das lesões.

acontecer depois de saltar uma refeição ou fazer mais exercício do que o habitual, ou se a dosagem de medicação antidiabética é demasiado elevada<sup>(5)</sup>.

Simple mudanças no estilo de vida demonstraram ser eficazes na prevenção ou no atraso do aparecimento da DM2 e de suas complicações. As principais recomendações são: manter o peso corporal saudável, ser fisicamente ativo (praticar uma atividade física regular por pelo menos 30 minutos, de intensidade moderada, na maioria dos dias), manter uma dieta saudável (evitar ingestão de açúcar e gorduras saturadas) e evitar o consumo de tabaco (fumar aumenta o risco de diabetes e de doenças cardiovasculares)<sup>(9)</sup>.

## DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

**1-Nome da tecnologia:** Nesina<sup>®</sup>

**2-Princípio ativo:** benzoato de alogliptina

**3-Registro na ANVISA:**

Sim, para esta indicação. Registro: 106390266. Validade: 12/2018.

Sim, para outra indicação. Citar:

Não, o fabricante não recomenda este medicamento para esta finalidade, pois não há indicação expressa na

Bula.

**4-Registro em outras agências internacionais:**

a) FDA

Sim       Não

Indicação: é um adjuvante à dieta e ao exercício para melhorar o controle glicêmico em adultos com *diabetes mellitus* tipo 2.

EMA

 Sim       Não

Indicação: em adultos, com 18 anos ou mais, com *diabetes mellitus* tipo 2 para melhorar o controle glicêmico em combinação com outros medicamentos que reduzem a glicose, incluindo a insulina, quando estes, juntamente com dieta e exercício físico, não fornecem controle glicêmico adequado.

## OPÇÕES DE TRATAMENTO

### 1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a DM2 é, em grande parte, evitável. São necessárias abordagens multissetoriais, baseadas na população, para reduzir a prevalência de fatores de risco modificáveis de diabetes, como sobrepeso, obesidade, inatividade física e dieta não saudável. Uma combinação de políticas públicas, legislação, mudanças no meio ambiente e conscientização sobre os riscos à saúde funcionam melhor para promover dietas mais saudáveis e atividade física. O diabetes pode ser retardado ou prevenido em pessoas que estão acima do peso e têm intolerância à glicose. Ainda de acordo com a OMS, as intervenções dietéticas e de atividade física são mais eficazes do que o tratamento medicamentoso<sup>(5)</sup>.

A utilização dos fármacos tem como meta a normoglicemia, ou seja, a obtenção de níveis glicêmicos tão próximos da normalidade quanto for possível alcançar na prática clínica. Desta forma, seguem os antidiabéticos

recomendados pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) para o tratamento da DM2 quando há o predomínio da resistência a insulina no paciente (Quadro 2)<sup>(3)</sup>:

**Quadro 2.** Medicamentos antidiabéticos

<b>Medicamentos</b>	<b>Perfil e mecanismo de ação</b>	<b>Medicamentos</b>	<b>Perfil e mecanismo de ação</b>
<b>Sulfonilureias</b>	<b>Hipoglicemiantes</b>	<b>Glitazonas</b>	<b>Anti-hiperglicemiantes</b>
Clorpropamida Glibenclamida Glipizida Gliclazida Glimepirida	Aumento da secreção de insulina	Pioglitazona	Aumento da sensibilidade à insulina em músculo, adipócito e hepatócito (sensibilizadores da insulina)
<b>Metiglinidas</b>	<b>Hipoglicemiantes</b>	<b>Gliptinas (inibidores da DPP-4)</b>	<b>Agentes que aumentam a secreção de insulina dependente de glicose e que diminuem a secreção de glucagon</b>
Repaglinida Nateglinida	Aumento da secreção de insulina	Sitagliptina Vildagliptina Saxagliptina	Aumento do GLP-1, com aumento da síntese e secreção de insulina, além da redução de glucagon

		na Linaglipti na Alogliptin a	
<b>Biguanidas</b>	<b>Anti-hiperglicemiantes</b>	<b>Miméticos e análogos do GLP-1</b>	<b>Agentes que aumentam a secreção de insulina dependente de glicose e que diminuem a secreção de glucagon</b>
Metformina	Reduz a produção hepática de glicose com menor ação sensibilizadora da ação insulínica	Exetanida Liraglutid a Lixisenati da	Efeitos anteriormente relatados em resposta à dose farmacológica do análogo da GLP-1 com ação
<b>Inibidores da alfa glicosidase</b>	<b>Anti-hiperglicemiantes</b>	<b>Inibidores da SGLT2</b>	<b>Agentes que promovem glicosúria (sem relação com a secreção de insulina)</b>

Acarbose	Retardo da absorção de carboidratos	Dapaglifozina Empaglifozina Canaglifozina	Inibidor de SGLT2 em túbulo proximal renal
----------	-------------------------------------	---	--

Fonte: Adaptado de Sociedade Brasileira de Diabetes, 2016.

DPP-4: dipeptidil peptidase-4; GLP-1: *glucagon-like peptide-1*; SGLT2: cotransportador sódio/glicose 2.

No decorrer dos anos, após a evolução da enfermidade, a principal característica é a insulinopenia<sup>4</sup>, onde o paciente passa a utilizar a insulina<sup>(3)</sup>:

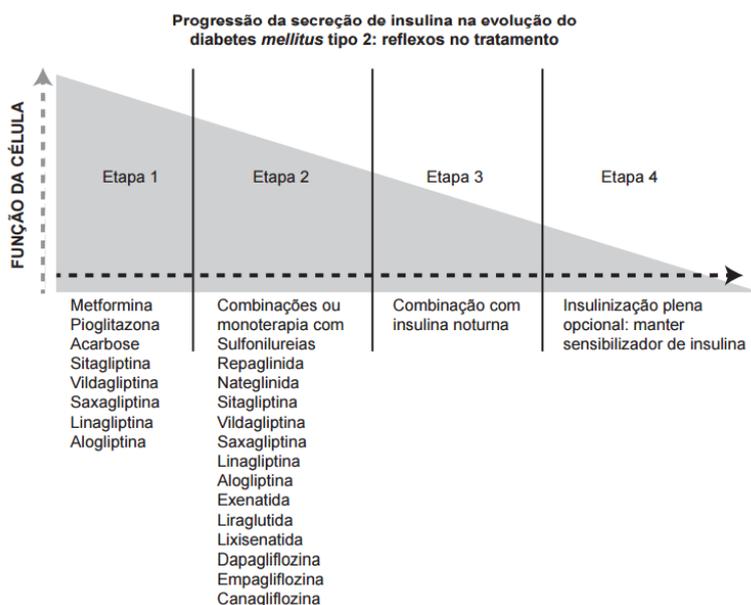
- Insulina de longa duração (glargina, detemir, degludeca);
- Insulina de ação intermediária (NPH<sup>5</sup>);
- Insulina de ação rápida R (regular);
- Insulina de ação ultrarrápida (aspart, lispro, glulisina);
- Insulina pré-misturas (70/30 NPH/regular, 75/25 NPL<sup>5</sup>/lispro, 50/50 NPL/lispro, 70/30 NPA<sup>5</sup>/aspart, 70/30 degludeca/aspart).

A seleção da terapia medicamentosa para o paciente dependerá muito da capacidade secretória de insulina do pâncreas (Figura 1)<sup>(3)</sup>.

<sup>4</sup> A insulinopenia, absoluta ou relativa, surge quando o aumento da secreção de insulina pelo pâncreas já não compensa a resistência à insulina.

<sup>5</sup> NPH: *neutral protamina Hagedorr*; NPL: protamina neutra lispro; NPA: protamina neutra asparte.

**Figura 1.** Algoritmo terapêutico para o tratamento de acordo com a progressão da doença



Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2016.

Além dos medicamentos descritos para o tratamento da resistência à insulina e a falência progressiva das células  $\beta$ -pancreáticas, os múltiplos transtornos metabólicos (disglicemia, dislipidemia e inflamação vascular) e as repercussões micro e macrovasculares que acompanham a história natural da DM2 também devem ser objetivos lembrados<sup>(3)</sup>.

## 2-Genérico

Sim

Não

## 3-Preço do tratamento:

Segundo a OMS, a dose diária definida (DDD) para o alogliptina é de 25mg (WHO/ATS)<sup>(10)</sup>. De acordo com a bula do fabricante do produto, a posologia recomendada é de uma vez ao dia, o que corresponderá com 30 comprimidos

mensais de 25mg<sup>6(11)</sup>. O preço do tratamento foi estimado considerando os valores da Câmara de Regulação do Mercado de Preços (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 20 de outubro de 2016, considerando o ICMS de 0% (imposto desonerado) e de 18%. Foi utilizado o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG)

**Tabela 1.** Preço estimado do tratamento mensal com alogliptina (Nesina<sup>®</sup>), de acordo com a DDD (25mg) e considerando as doses para os pacientes portadores de insuficiência renal crônica, moderada e grave (12,5mg e 6,25mg, respectivamente)

IC MS	Apresentação	Valor (R\$)	
		Unit ário	Mensal
0%	6,25MG COM REV CT	8,92	26,76
18%		11,18	33,54
0%	6,25MG COM REV CT	-	26,77
18%		-	33,55
0%	12,5MG COM REV CT	17,84	53,52
18%		22,35	67,05
0%	12,5MG COM REV CT	-	53,54
18%		-	67,08

<sup>6</sup> De acordo com o fabricante, a dose de alogliptina é 12,5mg uma vez ao dia para pacientes com insuficiência renal moderada (depuração de creatinina  $\geq 30$  a  $< 60$  mL/min) e de 6,25 mg uma vez ao dia para pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina  $\geq 15$  a  $< 30$  mL/min) ou com doença renal crônica terminal (depuração de creatinina  $< 15$  mL/min ou que necessita de hemodiálise).

		%	
0%	25MG COM REV CT	34,6	104,07
18	BL AL AL X 10	43,4	130,44
		%	
0%	25MG COM REV CT	-	104,11
18	BL AL AL X 30	-	130,45
		%	

**4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos):** Não se aplica

**5-Principal objetivo do tratamento:**

- Cura da doença
- Redução de surtos
- Estabilização do paciente
- Manutenção do tratamento de uma condição crônica
- Outros

**BUSCA DE EVIDÊNCIAS**

**Data da busca (1):** 24/11/2016

**Pergunta estruturada:** alogliptina é eficaz e seguro para o tratamento da *diabetes mellitus* tipo 2?

**Base pesquisada:** PUBMED

**Data da busca (2):** 24/11/2016

**Pergunta estruturada:** alogliptina é eficaz e seguro para o tratamento da *diabetes mellitus* tipo 2?

**Base pesquisada:** Cochrane

## RESULTADOS COMPILADOS

Foram selecionadas cinco revisões sistemáticas (RS) e metanálise entre 2014 e 2016. Destas, foram analisadas duas RS que avaliaram a eficácia e a segurança dos inibidores da DPP-4, entre eles a alogliptina, no tratamento da DM2, em relação a placebo e comparadores ativos.

Esposito et al (2015)<sup>(12)</sup> realizaram uma RS e metanálise de ensaios clínicos randomizados (ECR) avaliando a eficácia de inibidores da DPP-4 (vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina e alogliptina) em relação a placebo e comparadores ativos, acompanhados por pelo menos 12 semanas, tendo como desfecho as alterações nos níveis de HbA1c entre pacientes adultos diagnosticados com DM2. Foram incluídos 98 ECR com 24163 pacientes, destes, 11 ECR com 1793 pacientes utilizaram o alogliptina, sendo dois estudos contendo pioglitazone como comparador e os demais utilizaram placebo. Considerando todos os estudos incluídos, a média basal da HbA1c foi de 8,05%, a redução nos níveis de HbA1c em relação ao baseline foi de -0,77% (IC 95%: -0,82 a -0,72), com alta heterogeneidade ( $I^2=96\%$ ). Considerando os estudos contendo o alogliptina, a média basal de HbA1c foi de 8,14, a redução nos níveis da HbA1c foi de -0,76 (IC 95%: -0,86 a -0,66),  $p<0,0001$  e  $I^2=90\%$ . O modelo multivariável de metarregressão que incluiu HbA1c basal, tipo de inibidor da DPP-4 e glicemia de jejum explicou 58% de variância entre os estudos, sem interação significativa entre eles. Outros fatores, incluindo a idade, os medicamentos antidiabéticos prévios e a duração do tratamento adicionaram um baixo poder preditivo (<1%). Os autores concluíram que nível basal de HbA1c e a glicemia de jejum explicam a maior parte da variância na alteração da HbA1c em resposta aos inibidores da

DPP-4: cada aumento de 1,0% de unidades de HbA1c proporciona uma queda maior de 0,4-0,5%. Ou seja, quando se inicia a terapia com um inibidor de DPP-4, o principal determinante da alteração na HbA1c é o nível basal de HbA1c, auxiliado pelo nível de glicose em jejum. Embora tenha apresentado uma alta heterogeneidade entre os estudos observados, os autores declaram ter explorado este achado.

Monami et al (2014)<sup>(13)</sup> realizaram uma RS e metanálise de ECR avaliando a segurança de inibidores da DPP-4 (vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina e dutogliptina) em relação a placebo e comparadores ativos, acompanhados por pelo menos 24 semanas, tendo como desfecho os efeitos dos inibidores da DPP-4 na incidência de insuficiência cardíaca aguda que necessitou de hospitalização entre os pacientes diagnosticados com DM2. Foram incluídos 82 ECR com 69615 pacientes. Entre os ensaios, 45 não apresentaram evento e o restante (37) relataram 448 e 361 casos de insuficiência cardíaca aguda em DPP-4 e comparador, respectivamente. Nenhuma heterogeneidade foi detectada ( $I^2=0,0$ ). O risco global de insuficiência cardíaca aguda foi maior nos pacientes tratados com inibidores da DPP-4 em comparação com aqueles tratados com placebo / comparadores ativos (MH-OR<sup>7</sup>: 1,19 [IC 95%: 1,03; 1,37];  $p=0,015$ ). Considerando todos os ensaios, a incidência anual de insuficiência cardíaca relatada como evento adverso grave foi de 0,9 e 0,9% nos grupos inibidores da DPP-4 e comparador, respectivamente. A maioria dos eventos foi relatada nos dois testes de desfecho cardiovascular, SAVOR-TIMI53 e EXAMINE, que responderam por 64 e 25% do resultado global, respectivamente. O EXAMINE foi um dos estudos que utilizou a alogliptina e teve placebo como comparador. A alogliptina também foi comparada com glipizida e pioglitazona/placebo. As análises de metarregressão não mostraram qualquer efeito da idade, duração do diabetes, HbA1c basal e índice de massa corporal sobre o risco de insuficiência cardíaca aguda. Os autores concluem que os dados disponíveis de ECR sugerem que os inibidores da DPP-4 podem estar associados a um risco aumentado de insuficiência cardíaca, sem qualquer evidência clara de diferenças entre os

---

<sup>7</sup> Mantel-Haenszel odds ratio

fármacos da classe. Embora seja plausível que o risco seja maior em algumas subpopulações de pacientes, as evidências atuais ainda não são suficientes para identificar pacientes suscetíveis. Neste estudo, dois do três autores declaram ter prestado serviço e/ou recebido bolsa de pesquisa proveniente de laboratórios farmacêuticos, inclusive pelo fabricante do medicamento contendo alogliptina.

### ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS

Além dos procedimentos ambulatoriais e hospitalares disponibilizados para o tratamento dos pacientes diagnosticados com diabetes e a suas complicações, o SUS fornece medicamentos e insumos (Quadro 3)<sup>(14)</sup>:

**Quadro 3.** Relação de medicamentos e insumos disponibilizados pelo SUS para o tratamento da diabetes

Medicamento	Forma Farmacêutica	Componente da
Glibenclamida	Comprimido	Básico
Gliclazida	Comprimido	
Metformina	Comprimido	
Insulina	Suspensão injetável	
Insulina	Solução injetável	
Insulina	Solução injetável	Especializado
Insumos		Componente da
Aparelho glicosímetro*		Básico
Lancetas para punção digital		
Seringas com agulha acoplada para		
Tiras reagentes de medida de glicemia		

(\*) Disponíveis pelo SUS, em Minas Gerais, por meio da Secretaria Estadual de Saúde SES/MG<sup>(15)</sup>.

## RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

### ■ NICE

Em seu *guidance* intitulado “*Type 2 diabetes in adults: management*”, publicado em dezembro de 2015, *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) aborda a utilização dos inibidores da DPP-4 no tratamento medicamentoso, mas não menciona, especificamente, a alogliptina como opção terapêutica<sup>(16)</sup>.

Ainda de acordo com o NICE, em seu *evidence summary* intitulado “*Type 2 diabetes: alogliptin*”, publicado em maio de 2013, o alogliptina reduz os níveis de HbA1c em aproximadamente 5,5 mmol/mol comparado com placebo quando adicionado a determinados regimes de terapia dupla e tripla. No entanto, o NICE reforça a ausência de ECR avaliando alogliptina adicionado a metformina e a uma sulfonilureia, ou alogliptina comparada com outros inibidores da DPP-4 ou miméticos e análogos do GLP-1 e reforça sobre a ausência de dados de segurança do uso a longo prazo da alogliptina e nenhum dado sobre o efeito da alogliptina sobre as complicações a longo prazo da DM2<sup>(17)</sup>.

### ■ CADTH

O *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), por meio do *Common Drug Review*, intitulado “*Alogliptin (Nesina) for Type 2 Diabetes Mellitus*”, publicado em dezembro de 2014, recomenda que o alogliptina não seja incluído na lista dos medicamentos sujeitos ao reembolso por meio dos planos públicos federal, provincial e territorial do Canadá<sup>(18)</sup>.

O CADTH considerou que o único ECR que comparou o alogliptina com uma sulfonilureia como terapia complementar à metformina, em doentes com controle glicêmico prévio apresentando resultados inadequados com metformina, isoladamente, apresentou várias limitações significativas. Devido a estas limitações e à falta de outros ensaios clínicos controlados ativos, o benefício clínico comparativo do alogliptina em relação a outras farmacoterapias orais

menos dispendiosas é incerto para os pacientes com DM2 e que apresentam controle glicêmico inadequado após utilizarem metformina ou sulfonilureia<sup>(18)</sup>.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Alogliptina é indicado como adjuvante à dieta e à prática de exercício físico, para melhorar o controle glicêmico em adultos com DM2, em monoterapia ou em combinação com outros medicamentos que reduzem a glicose. Estudos tem demonstrado a eficácia dos inibidores de DPP-4, entre eles a alogliptina, na redução dos níveis de HbA1c, porém estes achados parecem estar relacionados com o nível basal de HbA1c e da glicemia de jejum. Juntamente com a alogliptina, os demais inibidores da DPP-4 podem estar associados a um risco aumentado de insuficiência cardíaca. Alogliptina necessita de mais estudos que evidencie a sua segurança e a sua eficácia no tratamento da DM2, considerando, principalmente, um período maior de utilização do fármaco e comparado-o com os demais antidiabéticos, entre eles aqueles disponibilizados pelo SUS.

## REFERÊNCIAS

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014 Jan;37 Suppl 1:S81-90. doi: 10.2337/dc14-S081.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016. *Diabetes Care*. 2016 Jan;39 Suppl 1:S1-112. doi: 10.2337/dc16-S001.
3. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes (2015-2016). Adolfo Milech... [et al]; organização José Egídio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio. São Paulo: A. C. Farmacêutica, 2016. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/sbdonline/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>>. Acesso em: 21 nov. 2016.
4. The International Expert Committee. International expert committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(7):1327-34. doi: 10.2337/dc09-9033.
5. World Health Organization. WHO library cataloguing in publication data. Global report on diabetes. 2016. Disponível em: <[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf?ua=1)>. Acesso em: 23 nov. 2016.
6. Valdés S, Botas P, Delgado E, Alvarez F, Cadórniga FD. Population-based incidence of type 2 diabetes in northern Spain: the Asturias Study. *Diabetes Care*. 2007 Sep;30(9):2258-63. Disponível em: <<http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/30/9/2258.full.pdf>>. Acesso em: 23 nov. 2016.
7. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [Internet]. seventh edition. Brussels: International Diabetes Federation, 2015. Disponível em: <<http://www.diabetesatlas.org/>>. Acesso em: 23 nov. 2016.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sus (DATASUS). Informações em Saúde. Estatísticas Gerais. Mortalidade - 1996 a 2014, pela CID-10. Mortalidade Geral. 2016. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205>>. Acesso em: 23 nov. 2016.

9. World Health Organization. Health topics. Diabetes. General information. Fact sheet: diabetes. Disponível em: <[http://www.who.int/topics/diabetes\\_mellitus/en/](http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/en/)>. Acesso em: 23 nov. 2016.
10. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016. Alogliptin. Disponível em: <[http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=A10BH04](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A10BH04)>. Acesso em: 24 nov. 2016.
11. Takeda Pharma Ltda. Nesina<sup>®</sup>. Bula do Profissional. 21 out. 2016. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=26843922016&pIdAnexo=4155270](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=26843922016&pIdAnexo=4155270)>. Acesso em: 21 nov. 2016.
12. Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, Capuano A, Cozzolino D, Petrizzo M, Bellastella G, Giugliano D. A nomogram to estimate the HbA1c response to different DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of 98 trials with 24 163 patients. *BMJ Open*. 2015 Feb 16;5(2):e005892. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005892.
13. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014 Jul;24(7):689-97. doi: 10.1016/j.numecd.2014.01.017.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : RENAME 2014 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. - 9. ed. rev. e atual. - Brasília : Ministério da Saúde, 2015. 230 p. ISBN 978-85-334-2261-2.
15. Minas Gerais. Secretaria de Estado de Saúde do Estado de Minas Gerais. Deliberação CIB-SUS/MG nº 867, de 20 de julho de 2011. Disponível em: <<http://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/Deliberacao%20867%2>

0Financiamento%20de%20componente%20basico%20SAF.pdf>. Acesso em: 23 nov. 2016.

16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline. Published: 2 December 2015. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-1837338615493>>. Acesso em: 24 nov. 2016.
17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes: alogliptin. Evidence summary. Published: 21 May 2013. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/esnm20/resources/type-2-diabetes-alogliptin-1502680856639173>>. Acesso em: 24 nov. 2016.
18. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Common Drug review. CDEC final recommendation. . Alogliptin (Nesina) for Type 2 Diabetes Mellitus. Disponível em: <[https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_SR0368\\_Nesina\\_Jan-19-15.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0368_Nesina_Jan-19-15.pdf)>. Acesso em 24 nov. 2016.