



## Análise da terapia combinada com inibidores do SGLT2 e DPP4 em pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2: uma revisão integrativa

Analysis of combination therapy with SGLT2 and DPP4 inhibitors in patients with Type 2 Diabetes Mellitus: an integrative review

Análisis de la terapia combinada con inhibidores de SGLT2 y DPP4 en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2: una revisión integradora

Giovanna Lopes Evangelista<sup>1</sup>, Leonildo Pinheiro de Sousa Junior<sup>1</sup>, Layssa Caroline Maciel Carvalló<sup>1</sup>, Laura Souza Pereira<sup>1</sup>, Gyovanna Corrêa Barata<sup>1</sup>, Mario Humberto Del Aguila Gomez<sup>1</sup>, Enzo Ponte Souza Riccio<sup>1</sup>, Tainá Crisóstomo Nunes<sup>1</sup>, Márcia Cristina Monteiro Guimarães<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** analisar o uso da terapia combinada dos inibidores de cotransportador de sódio- glicose-2 (*Sodium-glucose co-transporter 2* -SGLT2) e inibidores dipeptidil peptidase -4 (*Dipeptidyl peptidase 4* -DPP4) em pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, utilizando bases de dados de acervos digitais de pesquisas científicas e aplicando critérios de inclusão e exclusão para selecionar os materiais mais relevantes. **Resultados:** A terapia combinada de inibidores de SGLT2 e DPP4 mostrou-se ser eficaz em diferentes parâmetros em relação a monoterapia. Ocorreu melhor controle glicêmico, perda de peso, baixo índice de infecções genitais e menor risco de hipoglicemia. Os efeitos expostos fortalecem o uso da terapia combinada. Os mecanismos desses medicamentos complementam o tratamento base com metformina. Ainda é necessário ampliar pesquisas e avaliações para a prescrição dessa combinação para indivíduos com doenças renais e cardíacas. **Considerações finais:** O tratamento combinado com um inibidor de DPP4 e SGLT2 pode ser uma opção eficaz e segura para pacientes com DM2 iniciando terapia farmacológica ou para pacientes que receberam tratamento em formato de medicação única de metformina mas necessitam de controle glicêmico adicional devido à característica de avanço da doença.

**Palavras-chave:** Diabetes, hipoglicemiantes, SGLT2 e DPP4.

### ABSTRACT

**Objective:** To analyze the use of combined therapy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (*Sodium-glucose co-transporter 2* -SGLT2) and dipeptidyl peptidase-4 (*Dipeptidyl peptidase 4* -DPP4) in patients with Type 2 Diabetes Mellitus. **Methods:** This is an integrative literature review, using databases of digital collections of scientific research and applying inclusion and exclusion criteria to select the most relevant materials. **Results:** The combined therapy of SGLT2 and DPP4 inhibitors proved to be effective in different settings compared to monotherapy. There was better glycemic control, weight loss, low rate of genital

<sup>1</sup> Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ), Belém - PA.

infections and lower risk of hypoglycemia. The exposed effects strengthen the use of a combination therapy. The mechanisms of these drugs complement the baseline treatment with metformin. It is still necessary to expand research and evaluations for the prescription of this combination for individuals with kidney and heart diseases. **Final considerations:** Combination treatment with a DPP4 and SGLT2 inhibitor may be an effective and safe option for T2DM patients initiating pharmacological therapy or for patients who received treatment in a single-medication format of metformin but require additional glycemic control due to the characteristic of disease progression.

**Keywords:** Diabetes, hypoglycemic agents, SGLT2 and DPP4.

---

## RESUMEN

**Objetivo:** Analizar el uso de la terapia combinada de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (Cotransportador de sodio-glucosa 2 -SGLT2) e inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (Dipeptidil peptidasa 4 -DPP4) en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. **Métodos:** Se trata de una revisión bibliográfica integradora, utilizando bases de datos de colecciones digitales de investigaciones científicas y aplicando criterios de inclusión y exclusión para seleccionar los materiales más relevantes. **Resultados:** La terapia combinada de inhibidores de SGLT2 y DPP4 demostró ser eficaz en diferentes entornos en comparación con la monoterapia. Hubo mejor control glucémico, pérdida de peso, baja tasa de infecciones genitales y menor riesgo de hipoglucemia. Los efectos expuestos fortalecen el uso de una terapia combinada. Los mecanismos de estos fármacos complementan el tratamiento de base con metformina. Todavía es necesario ampliar las investigaciones y evaluaciones para la prescripción de esta combinación para personas con enfermedades renales y cardíacas. **Consideraciones finales:** el tratamiento combinado con un inhibidor de DPP4 y SGLT2 puede ser una opción eficaz y segura para pacientes con DM2 que inician terapia farmacológica o para pacientes que recibieron tratamiento en un formato de medicación única de metformina pero que requieren un control glucémico adicional debido a la característica de progresión de la enfermedad.

**Palabras clave:** Diabetes, hipogluceantes, SGLT2 y DPP4.

---

## INTRODUÇÃO

As Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) são as principais causas de incapacidade e mortalidade prematura no mundo, no ano de 2018, foram responsáveis pela morte de 41 milhões de pessoas a cada ano, equivalente a 71% de todas as mortes no mundo (WHO V, 2018). Essas doenças estão relacionadas a uma baixa qualidade de vida, impactam as atividades dos indivíduos, seja para trabalho ou lazer e afetam negativamente a economia das famílias e consecutivamente das sociedades (BECKER RM e HEIDEMANN IT, 2020). O aumento crescente das DCNT, de acordo com Malta DC e Silva Júnior JB (2013), está afetando diretamente grupos sociais com menor renda e escolaridade, e isso ocorre, pois, essas pessoas estão mais vulneráveis a fatores de risco, assim como o baixo acesso a serviços de saúde e informações necessárias.

Dentre os diferentes tipos de DCNT encontra-se o Diabetes Mellitus, que é considerada uma doença crônica que tem como fator principal a deficiência parcial ou total na produção de insulina, esta particularidade faz com que ocorra uma anormalidade no metabolismo glicídico, proteico e lipídico, que acaba por resultar em hiperglicemia e levando, consecutivamente, a múltiplas anormalidades sistêmicas (ALVES C, et al., 2007). Existem diferentes tipos de diabetes, entretanto, este artigo irá focar no Diabetes Mellitus Tipo 2.

O Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2), uma doença metabólica, cada vez mais prevalente, afetando mais de 400 milhões de pessoas em 2018 e, de acordo com análises de cenários futuros, a população de pacientes com DM2 deve aumentar até 642 milhões em 2040 (ZHENG Y, et al., 2018). Somando os países da América Central e América do Sul, o número de pessoas afetadas pela DM2 foi de mais de 26 milhões de pessoas em 2017 (FLOR LS e CAMPOS MR, 2017). No Brasil, a prevalência de DM2 foi de 7,5% na população para o ano de 2017, o contexto de dos pacientes está associado a pessoas acima de 40 anos, com escolaridade,

majoritariamente, com formação básica (ensino fundamental), associada a obesidade, ao sedentarismo, hipertensão arterial e hipercolesterolemia (FLOR LS e CAMPOS MR, 2017).

A patogênese do DM2 está atrelada a múltiplos mecanismos, dentre eles está a diminuição da secreção e da sensibilidade à insulina, aumento da produção de glicose hepática, diminuição das respostas aos hormônios da incretina e aumento da reabsorção renal da glicose (MIN SH et al., 2018). Além disso, uma alta proporção de carga e custo relacionados ao diabetes pode ser atribuída a comorbidades e complicações, incluindo Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC), Doença Cardiovascular Aterosclerótica, ou, *Atherosclerotic Cardiovascular Disease* (DCV), Doença Vascular Periférica, Doença Renal Crônica (DRC), neuropatia e retinopatia (ZHENG Y et al., 2018). Nesse sentido, controle da hiperglicemia para evitar complicações futuras é de suma importância (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018).

De acordo com Nunes JS (2018), a resistência em relação à insulina, a nível de músculo e de fígado, além da secreção de insulina pelas células-beta das ilhotas de Langerhans (pequenos agrupamentos de células endócrinas que se encontram situadas no interior do pâncreas) são as principais características fisiopatológicas envolvidas na DM2. Ocorre uma menor capacidade secretora o que acaba gerando uma morte celular programada, também chamada de apoptose, de células-beta, isso ocorre em efeito de glicotoxicidade e lipotoxicidade nestas células-beta remanescentes, e também é consequência da resistência à ação de estímulo do ao peptídeo, aquele que é semelhante ao glucagon 1 (*Glucagon-Like Peptide-1* (GLP-1)).

Outra característica da DM2 é a presença do aumento de secreção de glucagon, chamado de hiperglucagonemia, e também um aumento na sensibilidade hepática do glucagon, toda essa dinâmica resulta em um aumento da produção hepática de glicose (KOLB H e MARTIN S, 2017). Ocorre também um fenômeno chamado de insulinoresistência periférica, principalmente em músculos e também no tecido adiposo, fazendo com que haja um aumento da lipólise e aumento dos Ácidos Graxos Livres Circulantes, ou, *Free Fatty Acids* (FFA), essa característica é chamada de lipotoxicidade, que é agravada pela ação da insulina a nível muscular e hepático (NUNES JS, 2018).

Por ser considerada complexa envolvendo múltiplos defeitos metabólicos, o tratamento do DM2 geralmente requer uma associação de várias abordagens farmacológicas para controlar a hiperglicemia (MUHAMMAD A, 2015). Diretrizes para o manejo do DM2 recomendam a metformina como tratamento farmacológico de primeira linha, mas a terapia inicial combinada com antidiabéticos orais com modos de ação complementares pode fornecer eficácia na redução da glicose mais robusta e durável, com melhores resultados em comparação com o tratamento tradicional (LEWIN A, et al., 2015).

A metformina é uma droga que possui baixo risco hipoglicêmico e oferece menor risco associado a mortalidade e morbidade de doenças cardiovasculares. Este fármaco também melhora a função do endotelial, o estresse oxidativo e o perfil lipídico e seu uso tem sido considerado positivo tanto para manipulação individual do fármaco como utilização do mesmo em combinação com outras drogas (KAKU K et al., 2019). Os principais efeitos adversos deste fármaco são de cunho gastrointestinal (enjoo e diarreias) e, caso mal administrado, pode interferir na absorção da vitamina B12 levando a um possível quadro de anemia (KOLB H e MARTIN S, 2017).

Alguns agentes antidiabéticos foram introduzidos no mercado nas últimas décadas e o uso de duas novas classes foram significativos: inibidores de cotransportador de sódio- glicose-2 (*Sodium-glucose co-transporter 2* (SGLT2)) e inibidores dipeptidil peptidase -4 (*Dipeptidyl peptidase 4* (DPP4)) (CURTIS HJ e CHO YK, 2018). A associação desses medicamentos é uma estratégia vantajosa devido aos seus mecanismos de ação complementares, os quais sugerem que essa combinação pode oferecer benefícios de tratamento sustentados (SCHEEN AJ, 2017).

O DPP4i está em uso clínico para o tratamento de DM2 há mais de uma década. Este medicamento inibe a enzima que degrada os hormônios incretinas, GLP-1 e polipeptídeo insulínico dependente de glicose, e resulta em concentrações plasmáticas elevadas de GLP-1 e GIP. O aumento das concentrações plasmáticas de GLP-1 e GIP estimula a secreção de insulina da célula  $\beta$  e inibe a secreção de glucagon da

célula  $\alpha$ , levando à inibição da Produção Endógena de Glicose, ou, *Endogenous Glucose Production* (EGP) e, redução da concentração plasmática de glicose (GIUSTI CT e NUNES CP, 2020).

Já inibidores SGLT2 representam uma classe mais recente de medicamentos antidiabéticos que foram aprovados para o tratamento de DM2 (SCHEEN AJ, 2017). Os membros desta classe reduzem a concentração plasmática de glicose inibindo a reabsorção renal de glicose e produzindo glicosúria (ABDUL-GHANI, 2015). A perda urinária de glicose resulta em balanço energético negativo e, como o SGLT2 também bloqueia a absorção de sódio no túbulo proximal, causa perda de peso e diminuição da pressão arterial (GIUSTI CT e NUNES CP, 2020). Entretanto, a glicose na urina pode provocar poliúria e polidipsia, volume exagerado de urina por dia e ingestão excessiva de água, respectivamente, e podendo aumentar infecções no trato urinário (CHEN M et al., 2016).

Recentes estudos voltados para consequências cardíacas em doentes diabéticos trouxe um debate sobre os fármacos que potencializam ou reduzem este risco. De acordo com Alvarez CA, et al. (2016), apenas os inibidores de SGLT2 apresentaram efeito cardioprotetor significativo e também um impacto positivo na redução da pressão arterial, fator que acontece por maior diurese osmótica e excreção da glicose na urina. Outra questão debatida na comunidade acadêmica é o aumento da síntese hepática e aumento de colesterol, os inibidores de DPP4 e SGLT2 não apresentam característica deste aumento (ALVAREZ CA, et al., 2016).

Os inibidores da DPP4 apresentam alguns efeitos adversos, como possíveis infecções no trato respiratório e dores de cabeça, também ocorreu uma orientação da Administração de Alimentos e Medicamentos, Food and Drug Administration (FDA), para a utilização de DPP4 em pacientes com doenças cardíacas (GIUSTI, CT e NUNES CP, 2020).

Ainda são necessárias mais pesquisas e levantamentos que busquem reduzir os riscos de fármacos que atuam no tratamento da DM2, proporcionando maior segurança aos pacientes e também aos profissionais de saúde. A partir das características da DM2 e do exposto sobre a contextualização de tratamento e possíveis efeitos adversos, este artigo tem por objetivo analisar o uso da terapia combinada dos inibidores do SGLT2 e DPP4, bem como sua eficácia e segurança terapêutica em pacientes com DM2.

## MÉTODOS

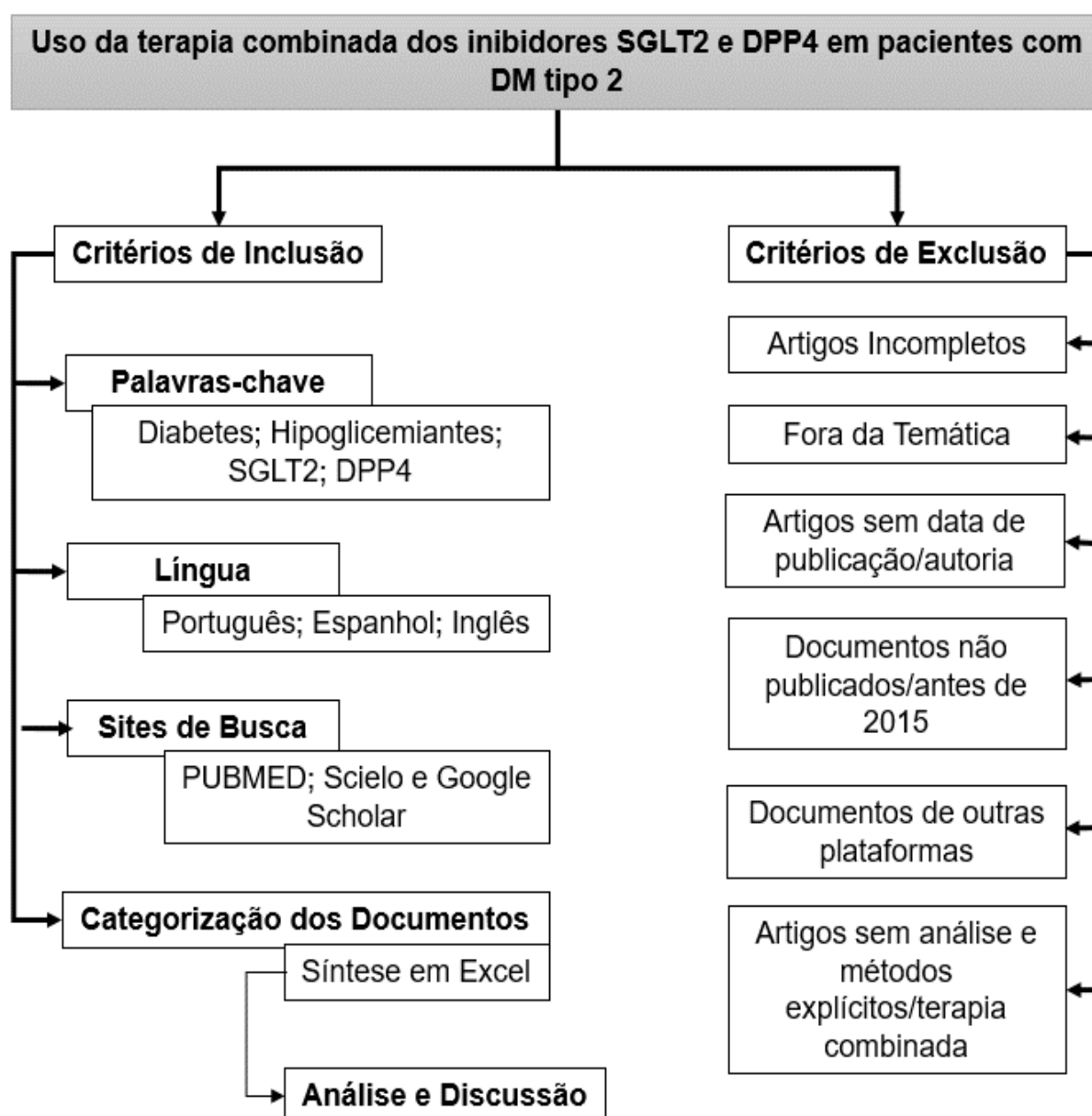
Esse artigo é baseado em levantamento de informações através de uma revisão integrativa, sendo considerado um estudo observacional, transversal e qualitativo com o intuito de sintetizar diferentes informações abordadas em pesquisas científicas publicadas em acervos digitais. Por ser um estudo que utiliza levantamento bibliográfico, foi necessário estabelecer, prioritariamente, a temática a ser abordada, neste caso, analisar o uso da terapia combinada dos inibidores do SGLT2 e DPP4, bem como sua eficácia e segurança terapêutica em pacientes com DM2.

Inicialmente foram selecionadas base de acervos que continham uma grande quantidade de pesquisas científicas publicadas e disponibilizadas em formato digital, sendo assim, as bases selecionadas foram: *Publications of Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (PUBMED), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *Google Scholar*. A margem estabelecida para o período de publicação das obras científicas foi de janeiro de 2015 até janeiro de 2022. Este período foi selecionado por considerar a modernização nos métodos de tratamento e possibilitar uma maior atualização das informações disponibilizadas e recentes descobertas.

Para direcionar a busca em documentos relevantes para alcançar o objetivo proposto, foram selecionadas as seguintes palavras-chave: diabetes (1); hipoglicemiantes (2); SGLT2 (3); DPP4 (4). As palavras-chave utilizadas foram fundamentais para filtrar a busca das pesquisas científicas, a primeira palavra-chave foi selecionada para abordar a temática central deste artigo, fornecendo informações contextualizadas acerca da doença, a segunda palavra-chave foi selecionada por direcionar sobre fármacos utilizados no tratamento de pacientes com diabetes e, por fim, as terceira e quarta palavras-chave para indicar a classe de medicamento dos inibidores do cotransportador sódio-glicose e inibidores da dipeptidil-peptidase, respectivamente.

Após a definição das bases de acervos científicos, de firmar o período das publicações e das palavras-chave necessárias, foi preciso estabelecer quais os critérios seriam aplicados às pesquisas encontradas, para isso, uma série de critérios de inclusão e exclusão foram estabelecidos, dentre os quais: a língua no qual o artigo/pesquisa foi redigido, sendo selecionados os idiomas português, espanhol e inglês, a seleção de documentos completos, sendo descartados documentos publicados parcialmente ou sem data de publicação, artigos que estavam fora da temática estabelecida, documentos sem métodos científicos robustos/claramente abordados, ou seja, material no qual havia a opinião do autor foram descartados. Através da **Figura 1** é possível visualizar o *framework* deste artigo e os critérios utilizados no processo de seleção dos artigos/pesquisas encontradas. No próximo tópico serão abordados o número de artigos/pesquisas encontrados e a redução deste total a partir da aplicação dos critérios de inclusão/exclusão.

**Figura 1** - Fluxograma com os critérios de inclusão e exclusão dos artigos/pesquisas encontrados nos acervos de busca acadêmica.

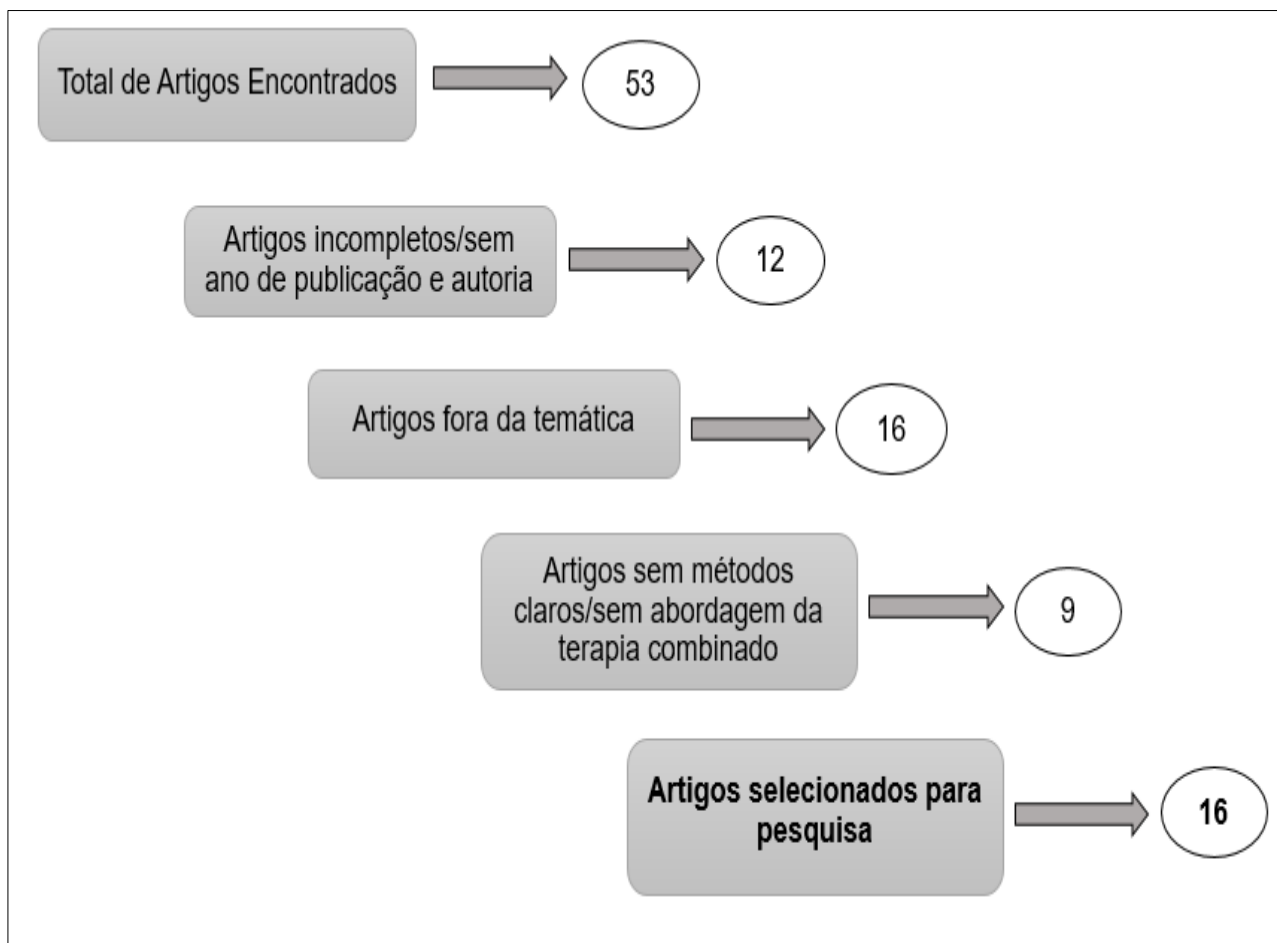


Fonte: Evangelista GL, et al., 2023.

## RESULTADOS

Na primeira etapa de levantamento, no qual aplicou-se apenas os critérios de plataforma selecionada, idioma e período de análise (2015-2022), foram identificados 53 artigos/pesquisas científicas sobre a temática em questão, entretanto, ao ser feita a leitura destes documentos, constatou-se que 12 artigos não possuíam informações totais sobre a data da publicação e os autores, levando a exclusão destes. Em uma segunda leitura, foram identificados 16 documentos que abordavam a temática de forma mais superficial com foco em outros debates que não eram de interesse desta pesquisa, logo, estes foram excluídos. Após estes filtros foi necessário se debruçar sobre os métodos e, constatou-se que 9 artigos não abordavam métodos de forma clara ou não possuíam como finalidade metodológica a terapia combinada para tratamento da DM2. Ao final foram selecionados 16 artigos sobre a temática e com tratamento referência para a pesquisa. Através da **Figura 2** é possível visualizar o processo de exclusão dos documentos encontrados e a motivação para tal.

**Figura 2** - Processo de seleção dos artigos/pesquisas de acordo com os critérios metodológicos de inclusão/exclusão.



Fonte: Evangelista GL, et al., 2023.

Após todo o processo para a seleção dos documentos e pesquisas que eram de interesse para realizar esse artigo foi necessário o processo de síntese de informações e posteriormente análise e discussão. Para a síntese deste levantamento e com o propósito de apresentar essas informações de maneira mais dinâmica, foi elaborada um quadro em *Excel* (**Quadro 1**) com as seguintes informações: autoria, ano da publicação da pesquisa, a tipologia do estudo, o objetivo estabelecido em cada documento e, por fim, os principais resultados de cada pesquisa.

**Quadro 1** - Síntese dos principais achados dos artigos selecionados para a revisão integrativa.

<b>Autores (Ano)</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Objetivo da Pesquisa</b>	<b>Principais achados</b>
ZHOU J, et al. (2022)	Estudo observacional retrospectivo	Analizou taxas de eventos adversos cardiovasculares em usuários de inibidores do SGLT2I e DPP4I.	A prescrição de SGLT2I é preferida quando levados em consideração os perfis de risco cardiovascular e metabólico individual, além das interações medicamentosas.
LINGVAY I, et al. (2020)	Ensaio clínico randomizado	Avaliou a combinação de dose fixa tripla de empagliflozina, linagliptina e metformina para pacientes com DM2.	Níveis de HbA1c significativamente reduzidos quando comparado com a monoterapia envolvendo os componentes individuais.
GU N, et al. (2020)	Revisão bibliográfica	Analizou a interação medicamentosa entre inibidores de DPP4i e SGLT2 para melhor controle glicêmico.	É improvável uma interação medicamentosa significativa entre essas duas classes de medicamentos (inibidores de DPP4i e SGLT2, para melhor controle glicêmico no tratamento de DM2).
KAKU K, et al. (2019)	Ensaio clínico randomizado	Avaliou a eficácia e segurança da empagliflozina de 10 ou 25 mg e a linagliptina de 5 mg em um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo.	A linagliptina como adjuvante da empagliflozina levou a reduções significativas e clinicamente relevantes na HbA1c e FPG. FDCs de empagliflozina 10 ou 25 mg e linagliptina foram bem tolerados. Utilidade clínica de Empa/Lina FDC para controle glicêmico em pacientes com DM2.
MIN S, et al. (2018)	Revisão sistemática	Analizou a eficácia e segurança da terapia combinada entre inibidor de SGLT2 e DPP4 em comparação placebo mais inibidor de DPP4.	Quando comparado ao PCB/DPP4, o SGLT2/DPP4 obteve melhor controle glicêmico e maior redução de peso corporal sem aumentar o risco de hipoglicemia e infecção do trato urinário.
CHO YK, et al. (2018)	Revisão sistemática	Avaliou a eficácia e segurança de uma terapia combinada compreendendo um SGLT2i e DPP4i no tratamento de DM2.	A terapia combinada com SGLT2i e DPP4i é eficaz e segura. Um efeito adicional de redução da glicose é evidente quando o SGLT2i é combinado ou adicionado ao DPP4i, e não vice-versa.
LI D, et al. (2018)	Revisão sistemática	Analizou terapia combinada com inibidor SGLT2 e inibidor da DPP4	A terapia combinada com inibidor SGLT2 e inibidor da DPP4 foi significativamente associada a uma diminuição no controle glicêmico, peso corporal e pressão arterial sistólica, mas um aumento no Colesterol Total.
SCHEEN AJ (2017)	Revisão Bibliográfica	Analizou a farmacocinética e a eficácia clínica de diferentes terapias combinadas com SGLT2I e DPP4I.	SGLT2I e DPP4I podem ser usados como combinação inicial ou em uma abordagem gradual. Combinar as duas opções farmacológicas é seguro e não induz hipoglicemia.
TAN X, et al. (2016)	Revisão Bibliográfica	Analizou a combinação de empagliflozina e linagliptina em um comprimido de dose fixa, sendo utilizados conjuntamente hábitos de vida saudáveis para o controle glicêmico.	Ocorreu o controle da glicemia em pacientes que já utilizaram metformina e redução modesta do peso corporal e da pressão arterial sem problemas de segurança significativos.

Autores (Ano)	Tipo de Estudo	Objetivo da Pesquisa	Principais achados
ABDUL-GHANI M (2016)	Ensaio clínico randomizado.	Analisou a eficácia da terapia combinada com SGLT2i mais DPP4i em pacientes com DM2 mal controlados com Metformina.	A terapia combinada desses medicamentos produz uma redução sinérgica na HbA1c.
KIM E e DEEKS E (2015)	Revisão Sistemática	Analisou a eficácia clínica e tolerabilidade da empagliflozina/linagliptina oral.	A empagliflozina/linagliptina melhoraram o controle glicêmico significativamente mais do que a linagliptina quando administrada como terapia inicial, também proporcionou perda de peso.
WOO V (2015)	Revisão bibliográfica	Avaliou a combinação dupla de cotransportador de glicose de sódio 2/inibidor de dipeptidil peptidase-4 em uma combinação de comprimido único.	A empagliflozina/linagliptina em comprimido único administrado como terapia inicial ou com base em metformina reduziu a HbA1c e o peso corporal médio.
DEFRONZO R, et al. (2015)	Ensaio clínico randomizado.	Avaliou a eficácia e segurança de combinações de empagliflozina/linagliptina como terapia de segunda linha em indivíduos inadequadamente controlados com metformina.	Ocorreu a redução significativa da HbA1c em comparação com os componentes individuais e foram bem toleradas.
GUTHRIE R (2015)	Revisão Sistemática	Analisou a eficácia, segurança e tolerabilidade de combinação medicamentosa em pacientes com DM2, incluindo um inibidor de DPP4i e/ou inibidor de SGLT2.	Ocorreu redução de peso e baixas taxas de eventos hipoglicêmicos quando há inclusão de Metformina junto a esses medicamentos. São opção eficaz para o início do tratamento ou para pacientes que necessitam de controle glicêmico adicional.
LEWIN A, et al. (2015)	Ensaio clínico randomizado	Avaliou a eficácia e segurança da combinação inicial de Empaglifozina (SGLT2) e Linagliptina (DPP4i) em pacientes com DM2.	Observou-se reduções significativas da linha de base na HbA1c e com baixo risco de hipoglicemia. As reduções com empaglifozina foram maiores do que com os componentes individuais para pacientes intolerantes à metformina e/ou hiperglicemia acentuada.
ROSENSTOCK J (2015)	Ensaio clínico randomizado	Avaliou a comparação de eficácia da adição dupla de saxagliptina (DPP4i) e dapaglifozina (SGLT2i) versus quando eram adicionadas isoladamente.	Ocorreu a redução de HbA1c, maior controle glicêmico sem aumento do risco de hipoglicemia e associação com redução do peso corporal.

Fonte: Evangelista GL, et al., 2023.



## DISCUSSÃO

Nesta seção serão apresentados os principais resultados da pesquisa, esta análise visa discorrer sobre os diferentes métodos para o tratamento da DM2, e inferir sobre as estratégias para melhor eficácia no tratamento, serão apresentados os tratamentos, as interações, os resultados e as possíveis fragilidades do tratamento da DM2. A estrutura desta seção se apresenta da seguinte forma: benefícios da terapia combinada em diferentes aspectos e perfis de tratamento, interações medicamentosas para o tratamento combinado, benefícios da terapia combinada e, por fim, efeitos adversos identificados na terapia combinada.

Pacientes em tratamento da diabetes inicialmente atingem metas glicêmicas com um medicamento antidiabético oral, entretanto, posteriormente, há a necessidade de inserir novos medicamentos ao tratamento isso ocorre porque, a DM2 tem a característica de progredir com o passar do tempo e necessitar de intensificação gradual dos fármacos utilizados (DEFRONZO R et al., 2015; GUTHIRIE RM, 2015)

De acordo com DeFronzo R et al. (2015), em pacientes que utilizam apenas metformina, a utilização de substrato da glicoproteína, seja na combinação de empagliflozina ou linagliptina (que são SGLT2i e DPP4i respectivamente) adicionada ao próprio metformina oferece aos pacientes uma redução na Hemoglobina Glicada (HbA1c), redução da glicose plasmática de jejum (*Fasting Plasma Glucose - FPG*), redução de peso e também da pressão arterial. Ou seja, uso do fármaco metformina individualmente é menos eficaz do que um tratamento combinado (GUTHIRIE RM, 2015).

Seguindo a lógica de terapia dupla, é importante salientar o perfil de tratamento que está sendo abordado em cada paciente. Por exemplo, a terapia dupla é mais potente do que a monoterapia em pacientes tratados com dieta e exercícios ou já tratados com metformina e podem ser usados como combinação inicial ou em uma abordagem gradual (GUTHIRIE, 2015). A indicação é a utilização de DPP4 ou SGLT2 como segundo ou terceiro agente, e os dados indicam que, com a adição, há um melhor controle glicêmico. Neste estudo a sugestão é a introdução no tratamento de um dos inibidores e gradualmente a inserção do outro inibidor.

Além da estratégia de adicionar inicialmente um inibidor ou outro, existem também estudos que sugerem o tratamento com a manipulação combinada dos dois inibidores. Min S et al. (2018) pesquisou a interação dos dois inibidores, e não a interação se apenas um deles, e concluiu que o uso combinado de inibidores de SGLT2 e DPP4 possuem controle glicêmico superior, com maior redução no HbA1c e uma maior taxa de alcance da meta de HbA1c.

Ainda na lógica da terapia combinada, de acordo com Li D et al. (2018), a terapia combinada de SGLT2 e DPP4 apresenta resultados significativamente positivos, a pesquisa informa que houve uma diminuição no controle glicêmico e outros parâmetros como: diminuição da HbA1c ; da glicemia em jejum; da glicose plasmática pós-prandial do peso corporal e da pressão arterial sistólica. Esses resultados são considerados positivo na dinâmica terapêutica combinada.

Outro fator interessante, de acordo com Li D et al. (2018) é a forma de interação destes dois inibidores, pois, o autor afirma que, para melhores resultados é necessária uma combinação sequencial entre os inibidores, e não uma combinação simultânea. Entretanto este fator esse fator é positivo quando já ocorre a utilização de inibidores DPP4 e o inibidor SGLT2 é adicionado sequencialmente ao tratamento. O autor apresenta dados otimistas, uma melhora acentuada com as reduções de Hemoglobina Glicada (HbA1c).

Alguns benefícios da utilização do tratamento combinado com os inibidores de SGLT2 e DPP4 são avaliados por Cho YK et al., 2018. De acordo com a autora, a terapia combinada conta com eficiente perfil de segurança, pois os inibidores de SGLT2 e DPP4 dificilmente causam hipoglicemia. Outro benefício é a redução do peso corporal, o que proporciona uma redução na incidência de resistência à insulina e doenças cardiovasculares, pressão arterial e redução do risco de infecções genitais. Os efeitos ressaltados fortalecem o uso de SGLT2 e DPP4 como terapêutica combinada (CHO YK et al., 2018).

Rosenstock J (2015) aborda outros benefícios do inibidor SGLT2, dentro os quais tem-se a melhora a sensibilidade à insulina e a função das células-beta. Outra vantagem é a supressão de glucagon pós-prandial,

pois esse tem sido sugerido como mais importante do que a supressão de glucagon em jejum para o controle glicêmico com inibidores de DPP4 associados aos inibidores de SGLT2 (KAKU K, et al. 2019).

GU N et al (2020) avaliaram a possibilidade de interação medicamentosa dos inibidores DPP4 e os inibidores de SGLT2 com o metabolismo com drogas por transportadores e por ligação de proteínas plasmáticas e concluíram que uma interação medicamentosa clinicamente significativa entre essas duas classes de drogas é improvável, embora não se possa excluir todas as interações farmacocinéticas possíveis. (GU N et al, 2020).

Além das interações medicamentosas para o tratamento combinado, é necessário também abordar pesquisas que estudam a dosagem dos inibidores. Par o caso de pacientes que já fazem uso de metformina, Lingvay I et al. (2020) avaliam a combinação de dose fixa tripla de empaglifozina, linagliptina e metformina em um mesmo comprimido e em dosagens livres correspondentes. As doses avaliadas de um mesmo comprimido foram bio-equivalentes às dosagens em comprimidos diferentes, além de não serem relatados efeitos adversos graves (LINGVAY I et al. 2020).

De modo similar, vê-se que a disponibilidade de uma combinação dupla, em comprimido único, administrada como terapia inicial ou com base em metformina reduz a HbA1c e o peso corporal médio (WOO V, 2015). O uso do comprimido único combinado no tratamento de DM2 pode simplificar o regime de dosagem de medicamentos, reduzir a carga de pílulas e aumentar a adesão ao tratamento, o que parece ser uma escolha racional para uma ampla gama de pacientes que necessitam de múltiplos agentes para controlar a hiperglicemia (WOO V, 2015).

Curiosamente, baixas doses de um inibidor de SGLT2 na combinação têm eficácia semelhante ou até melhor em alguns aspectos do que altas doses (LI D et al., 2018). Além disso, observou-se que a combinação sequencial de inibidores SGLT2 com inibidores DPP4 pré-existentis tende a ser mais eficaz do que a combinação simultânea das duas drogas.

É importante considerar também, que os inibidores de SGLT2 são protetores contra eventos cardiovasculares adversos, incluindo insuficiência cardíaca de início recente, infarto do miocárdio, mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas. Assim, a prescrição dos medicamentos associados pode trazer benefícios importantes para indivíduos com perfis de risco cardiovascular e metabólico individual (ZHOU J et al., 2022). Há constatação que, independente da ordem do tratamento ou da disposição sequencial, o tratamento combinado sempre apresenta melhores resultados (LI D et al., 2018)

Apesar dos benefícios apresentados pelo tratamento combinado para o tratamento de DM2, algumas pesquisas se debruçam para investigar possíveis efeitos colaterais. Em revisão produzida com Kim E e Deeks E (2015), na terapia com combinação é necessário verificar a avaliação das funções renais antes e regularmente durante o tratamento, por conta da capacidade, principalmente da empaglifozina, de ampliar os níveis de creatinina sérica e diminuir a taxa de filtração glomerular, o que pode implicar que a terapia combinada não deve ser realizada em pacientes com insuficiência renal crônica, doença renal terminal ou em diálise, pois os medicamentos possuem um baixo potencial de interação medicamentosa (KIM E e DEEKS E, 2015).

O efeito glicosúrico dos inibidores de SGLT2 melhora a sensibilidade à insulina e a função das células-beta em indivíduos com DM2, no entanto, essas alterações foram acompanhadas por um aumento na produção de glicose endógena, possivelmente resultado de um aumento no glucagon plasmático, que pode compensar parcialmente a diminuição nas concentrações de glicose no plasma provocada pela glicosúria induzida pelo inibidor de SGLT2. Como os inibidores de DPP4 reduzem as concentrações plasmáticas de glucagon, a combinação de um inibidor de DPP4 com um inibidor de SGLT2 pode suprimir os efeitos pró-glucagônicos deste último (ROSENSTOCK J, 2015).

Entende-se que o processo para melhoria de tratamentos, independente da morbidade, é uma atividade que ocorre de forma desacelerada, isto porque, é necessário uma série de levantamentos para assegurar a utilização dos fármacos em ampla escala. Os medicamentos desenvolvidos precisam oferecer mais benefícios

do que efeitos adversos. O reconhecimento dos efeitos adversos no tratamento também é de suma importância para o avanço de combinações farmacêuticas que neutralizem as adversidades. Através do **Quadro 2** é possível visualizar de forma sintetizada as vantagens e desvantagens da terapia combinada.

**Quadro 2** - Vantagens e Desvantagens da utilização de terapia combinada para o tratamento de Diabetes Mellitus tipo 2.

Terapia combinada para tratamento da DM2	
Vantagens	Desvantagens
Controle Glicêmico	Aumento Colesterol Total
Diminuição da HbA1c	Aumento lipoproteína de alta densidade
Diminuição da glicemia em jejum	Aumento lipoproteína de baixa densidade
Perda de peso	Aumento na produção de glicose endógena

**Fonte:** Evangelista GL, et al., 2023.

**Fundamentado em:** Cho YK et al., 2018; DeFronzo R et al., 2015; Gu N et al., 2020; Guthrie RM, 2015; Kaku K, et al., 2019; Kim E e Deeks E, 2015; Li D et al., 2018; Lingvay I et al., 2020; Min S et al., 2018; Rosenstock J, 2015; Woo V, 2015; Zhou J et al., 2022.

Para a terapia combinada como solução da DM2, esta pesquisa apresentou as diversas esferas neste campo de pesquisa, indicando que o tratamento isolado pode até ter resultados positivos, entretanto a validade do tratamento é curta e seu grau de eficácia diminui com o passar do tempo, e isso se deve a característica da doença, logo, um tratamento combinado mostrou-se eficaz e com respostas positivas, apesar de ainda necessitar de maiores pesquisas que indiquem os efeitos adversos e possibilitem ações para melhoria gradativa do tratamento.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento combinado com um inibidor de DPP-4 e SGLT2 pode ser uma opção eficaz para pacientes com DM2 iniciando terapia farmacológica ou para pacientes que receberam tratamento individual de metformina. Os mecanismos subjacentes de ação desses medicamentos complementam, inclusive, o tratamento base com metformina, além de possuírem controle glicêmico superior, com maior redução no HbA1c e uma maior taxa de alcance da meta de HbA1c. Uma das limitações deste tratamento é a necessidade de controle glicêmico adicional, assim como monitoramento constante de pacientes que possuem doenças renais (independente do estágio da doença). Apesar do alto sucesso deste método de tratamento, estudos mais direcionados e afim de reduzir os efeitos adversos para pacientes com doenças prévias ainda se tornam fundamentais.

## REFERÊNCIAS

1. ALVAREZ CA, et al. Cardiovascular Risk in Diabetes Mellitus: Complication of the Disease or of Anti-hyperglycemic Medications. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;13(11):1478–86
2. ALVES C, et al. Mecanismos Patogênicos da Doença Periodontal Associada ao Diabetes Mellito. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51 (7).
3. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care.* 2018;41: 917–928.
4. ANDREW L, et al. Initial Combination of Empagliflozin and Linagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 1, 2015; 38 (3): 394–402.
5. BECKER RM e HEIDEMANN IB. Promoção da saúde no cuidado às pessoas com doença crônica não transmissível: revisão integrativa. *Texto Contexto Enferm.* 2020;29.
6. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. National Diabetes Statistics Report, 2020.
7. CHEN M, et al. The efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus patients with severe renal impairment: A metaanalysis. *Ren Fail.* 2016; 38(4): 581–7.

8. CHO YK, et al. Efficacy and safety of combination therapy with SGLT2 and DPP4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2018; 44: 393–401.
9. CURTIS HJ, et al. Time trends and geographical variation in prescribing of drugs for diabetes in England from 1998 to 2017. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 2159–2168.
10. DEFRONZO RA, et al. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(1):11–26.
11. DEMUTH HU, et al. Type 2 diabetes--therapy with dipeptidyl peptidase IV inhibitors. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1751(33).
12. GIUSTI CT e NUNES CP eficácia e eventos adversos dos inibidores de sgl2. *Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis*, 2020; 4(1).
13. GU N, et al. Possibility of pharmacokinetic drug interaction between a DPP-4 inhibitor and a SGLT2 inhibitor. *Transl Clin Pharmacol.* 2020; 28(1): 17-33.
14. KAKU K et al. Linagliptin as add-on to empagliflozin in a fixed-dose combination in Japanese patients with type 2 diabetes: Glycaemic efficacy and safety profile in a two-part, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2019; 21(1): 136-145.
15. KIM, ES e DEEKS, ED. Empagliflozin/Linagliptin: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs*, 2015; 75: 1547–155.
16. KOLB H E MARTIN S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Med.* 2017; 15(1): 13.
17. LI D, et al. SGLT2 inhibitor plus DPP-4 inhibitor as combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.*, 2018; 20: 1972– 1976.
18. LINGVAY I, et al. Combinação de dose fixa tripla empagliflozina, linagliptina e metformina para pacientes com diabetes tipo 2, *Postgraduate Medicine*, 2020; 132(4): 337-345.
19. MALTA DC e SILVA JR JB O Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis no Brasil e a definição das metas globais para o enfrentamento dessas doenças até 2025: uma revisão. *Epidemiol. Serv. Saúde*, 2013; 22(1): 151-164.
20. MIN SH et al. Combination of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis. *Sci Rep.*, 2018; 8(1): 4466.
21. MUHAMMAD ABDUL-GHANI; Where Does Combination Therapy with an SGLT2 Inhibitor Plus a DPP-4 Inhibitor Fit in the Management of Type 2 Diabetes? *Diabetes Care*, 2015; 38(3): 373–375.
22. NUNES SILVA J Fisiopatologia da diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2. *Portugal*, 2018; 100: 8-12.
23. GUTHRIE ROBERT M. Uso clínico de dipeptidil peptidase-4 e inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 em terapia combinada para diabetes mellitus tipo 2. *Medicine*, 2015; 127(5): 463-479.
24. SCHEEN ANDRÉ J. Cardiovascular Effects of New Oral Glucose-Lowering Agents: DPP-4 and SGLT-2 Inhibitors. *Circ Res.*, 2018; 122(10): 1439-1459.
25. SCHEEN ANDRÉ J. Pharmacokinetic Characteristics and Clinical Efficacy of an SGLT2 Inhibitor Plus DPP-4 Inhibitor Combination Therapy in Type 2 Diabetes. *Clin Pharmacokinet.*, 2017; 56: 703–718.
26. TAN X, HU J. Empagliflozin/Linagliptin: Combination therapy in patients with type 2 diabetes. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2016; 77(5): 557-562.
27. VALLON V e THOMSON SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*, 2017; 60(2): 215–225.
28. WORLD HEALTH ORGANIZATION. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva, 2018.
29. WOO V. Empagliflozin/linagliptin single-tablet combination: first-in-class treatment option. *Int J Clin Pract.*, 2015; 69(12): 1427-1437.
30. ZHENG Y, et al. Global etiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.*, 2018; 4: 88-98.
31. ZHOU J, et al. Incident heart failure and myocardial infarction in sodium-glucose cotransporter-2 vs. dipeptidyl peptidase-4 inhibitor users. *ESC Heart Fail*, 2022; 9(2): 1388-1399.