

Tatiane Aida Santana Nogueira¹
 Jéssica Azevedo de Aquino¹
 Cristina Sanches Giraud¹
 André de Oliveira Baldoni¹

PERFIL DE SEGURANÇA E EFETIVIDADE DOS INIBIDORES DA DIPEPTIDIL PEPTIDASE-4

PROFILE OF SAFETY AND EFFECTIVENESS DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 INHIBITORS

1. Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ)

PERFIL DE SEGURIDAD Y EFICACIA DE LOS INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA-4

RESUMO

Objetivo: Analisar o perfil de segurança e efetividade dos fármacos antidiabéticos inibidores da Dipeptidil Peptidase-4 (DPP-4).

Métodos: Os artigos foram selecionados por meio de uma revisão no Portal de Periódicos Capes. Foram utilizados os seguintes descritores: "saxagliptin", "sitagliptin", "linagliptin", "vildagliptin", "alogliptin", "dutogliptin" e "Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors". O conector "AND" foi utilizado entre os descritores e a palavra "meta-analysis". A pesquisa foi limitada para publicações em Inglês, Espanhol e Português. Foram incluídos apenas metanálises que contemplavam parâmetros de segurança e/ou efetividade dos inibidores da DPP-4.

Resultados: Com base nos 23 estudos selecionados, constatou-se que os inibidores da DPP-4 apresentaram redução média comprovada da hemoglobina glicada (HbA1c) de 0,6% a 0,93% em relação ao placebo. Porém, quando os inibidores da DPP-4 foram combinados com metformina, o controle glicêmico foi mais eficaz. Observou-se também que os inibidores da DPP-4 estão associados à redução do risco de fraturas ósseas, ao efeito protetor sobre os lipídios plasmáticos e eventos cardiovasculares. E ainda, eles não apresentaram associação com aumento do risco de reações pancreáticas, no entanto, estão relacionados com maior incidência de infecções do trato urinário e nasofaringite.

Conclusão: Os inibidores da DPP-4 são opções terapêuticas recentes e promissoras, uma vez que apresentam risco de hipoglicemia reduzido, entretanto, novos estudos clínicos longitudinais com maior tamanho amostral são necessários para confirmar as associações apontadas nas metanálises selecionadas.

Descritores: Antidiabéticos, Diabetes Mellitus, Farmacovigilância.

ABSTRACT

Objective: To analyze the safety profile and effectiveness of antidiabetic drugs dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4).

Methods: Articles were selected through a review in Portal de Periódicos Capes. The following descriptors were used: "saxagliptin", "sitagliptin", "linagliptin", "vildagliptin", "alogliptin", "dutogliptin" and "Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors". The "AND" connector was used between the descriptors and the word "meta-analysis". The research or study was limited to publications in English, Spanish and Portuguese. Only meta-analyses that contemplated parameters of safety and / or effectiveness of DPP-4 inhibitors were included.

Results: Based on 23 studies, it was observed that DPP-4 inhibitors showed a proven average reduction of glycated hemoglobin (HbA1c) from 0.6% to 0.93% compared to placebo. However, when the DPP-4 inhibitors were combined with metformin, glycemic control was more effective. It was also observed that the DPP-4 inhibitors are associated with reduced risk of bone fractures, the protective effect on plasma lipids and cardiovascular events. And yet, they were not associated with increased risk of pancreatic reactions. However, they are associated with higher incidence of urinary tract infections and nasopharyngitis.

Conclusion: In conclusion, the DPP-4 inhibitors are new and promising therapeutic options, since they have reduced risk of hypoglycemia. However, new longitudinal clinical studies with larger sample size are needed in order to confirm the associations identified in the selected meta-analyses.

Descriptors: Antidiabetics, Diabetes Mellitus, Pharmacovigilance.

Recebido em: 14/10/14
 Aceito em: 30/12/2014

Autor para Correspondência:
 André de Oliveira Baldoni
 Universidade Federal de São João del Rei
 E-mail:
 andrealdoni@ufs.br

RESUMEN

Objetivo: Analizar el perfil de seguridad y eficacia de los fármacos antidiabéticos inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4).

Métodos: Se seleccionaron los artículos por medio de una revisión en el Portal de Periódicos CAPES. Se usaron los siguientes descriptores: "saxagliptina", "sitagliptina", "linagliptina", "vildagliptina", "alogliptina", "dutogliptin" y "la dipeptidil peptidasa-4 inhibidores". El conector "AND" se usa entre los descriptores y la palabra "meta-analysis". La búsqueda se limitó a las publicaciones en Inglés, Español y Portugués. Sólo meta-análisis que se incluyeron parámetros contemplados de seguridad y / o eficacia de los inhibidores de la DPP-4.

Resultados: En base a 23 estudios, se encontró que los inhibidores de la DPP-4 mostraron una reducción media de hemoglobina glicosilada (HbA1c) probada de 0,6% a 0,93% en comparación con el placebo. Sin embargo, cuando los inhibidores de la DPP-4 se combinaron con metformina, el control glucémico fue más eficaz. Se observó también que los inhibidores de la DPP-4 están asociados con un menor riesgo de fracturas óseas, el efecto protector sobre los lípidos plasmáticos y eventos cardiovasculares. Y, aún, no se asociaron con un mayor riesgo de reacciones de páncreas, sin embargo, están asociados con una mayor incidencia de infecciones de las vías urinarias y nasofaringitis.

Conclusión: Los inhibidores de la DPP-4 son opciones terapéuticas nuevas y prometedoras, ya que han reducido el riesgo de hipoglucemia, sin embargo, son necesarios nuevos estudios clínicos longitudinales con muestras de mayor tamaño para confirmar las asociaciones identificadas en los metanálisis seleccionados.

Descriptor: Antidiabéticos, Diabetes Mellitus, Farmacovigilancia.

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é um importante desafio para a saúde pública mundial, consistindo na quarta causa de morte no mundo. A investigação de novos fármacos que atuem através de outras vias fisiológicas é essencial para redirecionar o curso do DM, visto que os medicamentos antidiabéticos existentes não impedem a progressão deste transtorno metabólico¹.

Os antidiabéticos orais mais recentes consistem na classe dos Inibidores da DDP-4, fármacos que promovem o aumento da meia-vida do Glucagon Like Peptide 1 (GLP-1) através da inibição da DPP-4, visto que esta enzima é responsável pela rápida degradação de incretinas. A intervenção com esta opção terapêutica resulta na inibição da secreção de glucagon pelas células α -pancreáticas e em aumento da secreção de insulina pelas células β -pancreáticas de maneira dependente da concentração de glicose sanguínea². Dessa forma, para que os inibidores da DPP-4 sejam efetivos é necessário que o paciente apresente células β -pancreáticas fisiologicamente ativas.

Estes fármacos são indicados para o tratamento do DM do tipo 2 em monoterapia, quando o paciente apresentar a glicemia entre 200-250 mg/dL, função renal diminuída, obesidade, ou idade superior a 70 anos. A monoterapia com esta classe de fármacos promove diminuição entre 0,6% e 1,9% da HbA1c, dependendo da população considerada³. No entanto, a terapia baseada nos inibidores da DPP-4 é recente, o que implica no desconhecimento da ocorrência dos eventos adversos a longo prazo.

A Agência Européia de Medicamentos (EMA), a Agência Regulatória Americana (FDA) e o Núcleo de Farmacovigilância do Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo (CVS/SES/SP) publicaram alerta de segurança em decorrência de eventos adversos relacionados a esta terapêutica, como respostas cardio e cerebrovasculares, pancreatite e neoplasias pancreáticas, advertindo os profissionais de saúde sobre possíveis associações destas reações com o uso destes fármacos^{4,6}.

Diante disso e da necessidade de elucidar os aspectos relacionados à segurança e à efetividade dos inibidores da DPP-4, questão atual e emergente no contexto científico e da prática clínica, este trabalho possui como objetivo analisar o perfil de segurança e efetividade dos fármacos antidiabéticos inibidores da DPP-4, bem como comparar os parâmetros efetividade com as opções terapêuticas disponíveis na atualidade.

MÉTODOS

Os artigos foram selecionados por meio de uma busca realizada no Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior -CAPES (<http://www.periodicos.capes.gov.br/>).

A revisão foi baseada nos critérios recomendados por Liberati et al.

(2009). Os descritores de busca utilizados foram definidos por meio do "Medical Subject Heading (MeSH)" do PubMed/MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>). A palavra "meta-analysis" foi utilizada com cada um dos seguintes descritores: "saxagliptin", "sitagliptin", "linagliptin", "vildagliptin", "alogliptin", "dutogliptin" e "Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors". O conector "AND" foi utilizado entre os termos, de acordo com o exemplo: "saxagliptin" AND "meta-analysis". Foram incluídas publicações em Inglês, Espanhol e Português e a data das publicações não foi limitada, sendo incluído metanálises publicadas até 28 de fevereiro de 2014. Foram incluídos apenas estudos de metanálises de revisões sistemáticas devido ao maior nível de evidência científica destes estudos quando comparados aos estudos originais.

Em seguida, realizou-se a leitura do título e resumo dos artigos selecionados. Foram incluídas metanálises que contemplavam parâmetros de segurança e/ou efetividade dos inibidores da DPP-4. Foram excluídas as metanálises que contemplaram estudos com duração inferior a 12 semanas, visto que para análise do parâmetro de efetividade hemoglobina glicada este período de tempo de seguimento torna-se necessário.

Os artigos selecionados, após a leitura do título e resumo, foram submetidos a uma leitura analítica integral para identificação das variáveis de interesse, sendo: ano de publicação do estudo, medicamento(s) utilizado(s), números de artigos incluídos na metanálise, parâmetro de efetividade ou segurança analisado e os resultados principais encontrados.

Os dados coletados foram inseridos em uma tabela para posterior análise e interpretação. Em caso de alguma informação divergente, um segundo pesquisador/autor do presente estudo foi consultado para se discutir e estabelecer um consenso final sobre a variável a ser coletada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com a estratégia de busca pré-estabelecida, foram encontradas 2.246 publicações na base de dados CAPES. Após a análise prévia do título e resumo, foram excluídos 2.043 artigos por não apresentarem os aspectos relacionados à segurança e/ou efetividade dos inibidores da DPP-4, 146 artigos por não consistirem em metanálises de revisões sistemáticas, 33 artigos por estarem duplicados, e um artigo foi excluído por incluir estudos com tempo de seguimento inferior a 12 semanas. Dessa forma, 23 artigos foram selecionados para o estudo. Após leitura integral esses artigos foram analisados para coleta das variáveis de interesse. Os parâmetros avaliados nos trabalhos e os resultados destes estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Variáveis analisadas nas metanálises encontradas. (Continua)

Autor e ano de realização do estudo	Número de artigos incluídos na metanálise	Medicamento (s)	Resultados principais
Gao et al, 2014 ⁷	5 estudos	Vildagliptina Sitagliptina Saxagliptina Alogliptina Linagliptina Dutogliptina e Metformina	Terapia combinada com inibidores da DPP-4 e metformina mostrou maior redução na HbA1c [DMP = -0,55 %; IC 95 % -0,63 a -0,46 %], maior probabilidade em atingir a meta de HbA1c < 7% [RR=1,55; IC 95%, 1,43-1,67], glicemia de jejum reduzida (DMP = -0,97 mmol/l; IC 95%, -1,26 a -0,68 mmol/l). Incidência de eventos adversos totais: 51,8%, (RR = 0,96; IC 95%, 0,91 a 1,02) do que a monoterapia com metformina.
Monami et al, 2014 ⁸	84 estudos	Vildagliptina, Sitagliptina Saxagliptina Alogliptina Linagliptina Dutogliptina e outros antidiabéticos	O risco global de insuficiência cardíaca aguda foi maior nos pacientes tratados com inibidores da DPP-4 em comparação com aqueles tratados com placebo ou outros comparadores ativos OR: 1,19 [1,03; 1,37]; p = 0,015.
Monami et al, 2014 ⁹	134 estudos	Vildagliptina Sitagliptina Saxagliptina Alogliptina, Linagliptina Dutogliptina e outros antidiabéticos	O risco geral de câncer de pâncreas e pancreatite não foi diferente entre inibidores da DPP-4 e comparadores (OR: 0,93 [0,51-1,69], p = 0,82).
WU et al, 2014 ¹⁰	8 estudos	Vildagliptina Sitagliptina Saxagliptina Alogliptina Linagliptina Dutogliptina e Metformina	A monoterapia com inibidores da DPP-4, quando comparada com associação de metformina foi associada com menor redução no nível de HbA1c [DMP = 0,28, IC 95% (0,17, 0,40), p < 0,00001], menor redução na glicemia de jejum [DMP = 0,81, IC 95 % (0,60, 1,02) , p < 0,00001], menor perda de peso DMP= 1,51, IC 95 % (0,89, 2,13), p < 0,00001], mas menor risco de eventos adversos cardiovasculares [(RR) = 0,36, IC 95 % (0,15, 0,85), p = 0,02], menor risco de episódios de hipoglicemia [RR = 0,44, IC 95 % (0,27, 0,72), p = 0,001] e menor risco de eventos adversos gastrointestinais [RR = 0,63, IC 95 % (0,55, 0,70), p < 0,00001].
Berhan et al, 2013 ¹¹	10 estudos	Alogliptina e outros antidiabéticos	Houve redução significativa na HbA1c em pacientes tratados com alogliptina 12,5 mg em relação aos controles (DMP = -0,81 IC 95 % -1,11 para -0,51) ou alogliptina 25 mg (DMP = -0,98 IC 95 % -1,30 a -0,66). Também houve redução na glicemia de jejum (DMP = -0,43, IC 95% -0,6 a -0,26; DMP = -0,51, IC 95% -0,68 a -0,34 para alogliptina 12,5mg e 25 mg, respectivamente). Não houve diferença estatística na incidência de eventos adversos.
Kim et al, 2013 ¹²	55 estudos	Alogliptina Linagliptina Saxagliptina Sitagliptina Vildagliptina e outros antidiabéticos	Inibidores da DPP-4 reduziram os valores de HbA1c de forma mais significativa em estudos em que havia mais de 50% de participantes asiáticos, DMP -0,92% (IC 95%, -1,03, -0,82) versus -0,65% (IC 95%, -0,69, -0,60) para estudos com menos de 50% de participantes asiáticos. A redução da glicemia de jejum foi maior com monoterapia nos estudos asiáticos dominantes, sendo a diferença entre os dois grupos de -0,45 mmol/l (IC 95 % -0,79, -0,10). A eficácia de redução da glicose pós-prandial e alterações de peso corporal foram comparáveis entre os dois grupos.
Monami et al, 2013 ¹³	63 estudos	Vildagliptina Sitagliptina Saxagliptina Alogliptina Linagliptina Dutogliptina e outros antidiabéticos	O tratamento com inibidores da DPP-4 reduz o risco de eventos cardiovasculares e todas as causas de mortalidade em pacientes com DM do tipo 2 em comparação com placebo ou outros fármacos. OR foi de 0,71 [IC 95%, 0,59; 0,86] para eventos adversos cardiovasculares, 0,64 [IC 95%, 0,44; 0,94] para infarto do miocárdio, 0,77 [IC 95%, 0,48; 1,24] para acidente vascular cerebral e 0,60 [IC 95%, 0,41; 0,88] para mortalidade.
Aroda et al, 2012 ¹⁴	80 estudos	Sitagliptina Alogliptina Linagliptina Vildagliptina Saxagliptina Análogos de GLP- 1 e outros antidiabéticos	Valores de HbA1c variaram de 7,4 % a 10,3% (estudos de agonistas do receptor do GLP-1) e 7,2 % a 9,3% (inibidores da DPP-4). Maiores doses de manutenção de agonistas do receptor do GLP-1 e inibidores da DPP-4 foram associados com alterações significativas da HbA1c de 1,1% a 1,6% e 0,6% a 1,1%, respectivamente. As reduções médias na glicemia de jejum com exenatida uma vez por semana ou liraglutida uma vez por dia foram aparentemente superiores às obtidas com exenatida duas vezes por dia e os inibidores da DPP-4, com a exceção de vildagliptina. A média de perda de peso com agonistas do receptor do GLP-1 e inibidores da DPP-4 foi -2,0 e 0,2 a 0,6 kg, respectivamente.
Cai et al, 2012 ¹⁵	30 estudos	Vildagliptina 50 mg/dia Vildagliptina 100 mg/dia Tiazolidinedionas Sulfonilureias Metformina Inibidores da a-glicosidase	Vildagliptina em relação ao placebo reduziu HbA1c {DMP -0,77% [IC 95%, -96% a -0,58% para 100 mg/dia e DMP -0,58% [IC 95%, -0,72% a -0,44%] para 50 mg/dia}. Vildagliptina 50 mg/dia em relação ao placebo: não houve alteração de peso, enquanto vildagliptina 100 mg/dia resultou em um pequeno ganho de peso [0,95 kg (IC 95 %, 0,73 a 1,17 kg)]. Não houve associação da vildagliptina com aumento no risco global para qualquer evento adverso [RR= 0,97 (IC 95%, 0,94 a 0,99)]. Episódios de hipoglicemia foram raros, e o risco não foi significativamente diferente dos comparadores [0,85 (IC 95%, 0,49 a 1,47)]. O uso de vildagliptina não exibiu aumento do risco de infecções [1,03 (IC 95%, 0,94 a 1,13) para nasofaringite e 1,07 (IC 95%, 0,90 a 1,27) para infecção do trato respiratório superior]. As reduções na glicemia de jejum em 100 e 50 mg/dia foram -0,96 (IC 95%, -1,26 a -0,65) e -0,57 (IC 95%, -0,76 a -0,38), respectivamente.
Deacon et al, 2012 ¹⁶	21 estudos	Vildagliptina 50 mg Sitagliptina 100 mg Saxagliptina 5 mg Alogliptina 25 mg Linagliptina 5 mg Exenatida 10 ug Liraglutida 1.2 ou 1.8 mg Metformina e outros antidiabéticos	Em todos os grupos de estudo, houve uma correlação linear negativa entre HbA1c da linha de base e mudança na HbA1c (r = -0,70, p < 0,001). O peso corporal foi reduzido em extensão semelhante nos grupos com agonistas do receptor do GLP- 1 e não foi significativamente alterado nos grupos com inibidores da DPP-4. A glicemia de jejum reduziu mais significativamente em grupos de estudo com liraglutida ou exenatida de ação prolongada do que naqueles que receberam exenatida uma vez por dia ou inibidores da DPP-4 (ambos p < 0,001)
Gerrald et al, 2012 ¹⁷	29 estudos	Sitagliptina 25-100 mg por dia Saxagliptina: 2,5 a 5 mg por dia Sulfonilureias e outros antidiabéticos	As monoterapias com sitagliptina 100 mg ou com saxagliptina 5 mg reduziram mais significativamente HbA1c em comparação com placebo [DMP -0,82 %, IC 95% -0,95 a -0,70 e DMP -0,70, IC 95% -0,84 para -0,56, respectivamente]. A sitagliptina e a saxagliptina foram semelhantes às sulfonilureias para a redução da HbA1c (DMP 0,08%, IC 95% 0-0,16). Não houve significância estatística na diferença de crises de hipoglicemia entre sitagliptina (RR 1,55, IC 95% 0,55-4,36) ou saxagliptina (RR 1.04, IC 95% 0,28-3,81) em relação ao placebo. A variação de peso foi igual entre sitagliptina e saxagliptina quando comparados diretamente (-0,4 kg).

Tabela 1. Variáveis analisadas nas metanálises encontradas. (Conclusão)

Autor e ano de realização do estudo	Número de artigos incluídos na metanálise	Medicamento (s)	Resultados principais
Gooben et al., 2012 ¹⁸	67 estudos	Vildagliptina Sitagliptina Saxagliptina Alogliptina Linagliptina Sulfonilureias e outros antidiabéticos	Os eventos adversos com inibidores da DPP-4 não apresentaram diferença estatística em relação ao placebo (RR 1,02 [0,99, 1,04]). Não houve aumento do risco de infecções (RR 0,98 [0,93, 1,05]) em comparação com placebo e em comparação com outros fármacos para DM 1,02 [0,97;1,07]. Astenia (RR 1,57 [1,09, 2,27]), bem como desordens cardíacas (RR 1,37 [1,00, 1,89]) e vasculares (RR 1,74 [1,05, 2,86] para a linagliptina) surgiram como eventos adversos. O risco de hipoglicemia foi baixo com inibidores da DPP-4 em relação ao placebo (RR 0,92 [0,74, 1,15]), e em comparação com sulfonilureias RR 0,20 [0,17, 0,24], mas significativamente elevados para a terapia de combinação de sulfonilureias ou insulina com sitagliptina ou linaliptina (RR 1,86 [1,46, 2,37] em comparação com placebo).
Monami et al., 2012 ¹⁹	17 estudos	Vildagliptina Sitagliptina Saxagliptina Alogliptina Linagliptina Dutogliptina e outros antidiabéticos	O tratamento com inibidores da DPP-4 está associado com uma redução significativa do colesterol total -0,18 [IC 95%, -0,29 ; -0,06] mmol/L -7,0 [IC 95%, -11,2 ; -2,50] mg/dL, p = 0,002. A redução do colesterol total é maior em pacientes mais jovens com menor duração do DM, um IMC menor e nível basal maior de colesterol e HbA1c.
Patil et al., 2012 ²⁰	18 estudos	Vildagliptina Sitagliptina Saxagliptina Alogliptina Linagliptina Dutogliptina e outros antidiabéticos	O RR de qualquer evento adverso cardiovascular com inibidores da DPP-4 em comparação com placebo ou outros antidiabéticos foi de 0,48 (0,31 a 0,75, p 0,001). RR para infarto do miocárdio não fatal ou síndrome coronariana aguda com inibidores da DPP-4 em comparação com placebo ou outros antidiabéticos foi de 0,40 (0,18 a 0,88, p 0,02)
Singh-Franco et al., 2012 ²¹	9 estudos	Linagliptina 2,5 e 5 mg/dia e outros antidiabéticos	Linagliptina 5 mg/dia reduziu significativamente a HbA1c (-0,63 %, p < 0,00001), a glicemia de jejum (-1,01 mmol/l, p < 0,00001) e apresentou melhor índice de disposição (p = 0,0001). Não houve aumento significativo do índice de HOMA [8,10 (mU/L)/ (mmol/l)]. O índice de HOMA-IR reduziu [-0,22 (MU/L) x (mmol/l)]. Houve pequeno aumento no peso (0,36 kg, p = 0,006).
Esposito et al., 2011 ²²	43 estudos	Sitagliptina Vildagliptina Saxagliptina Alogliptina e outros antidiabéticos	Inibidores DPP-4 mostrou uma redução estatisticamente significativa na HbA1c em comparação com placebo e cerca de 40% dos participantes atingiram a meta de HbA1c < 7%: Não houve alteração de peso e nem quadros de hipoglicemia (RR geral = 0,410, p < 0,001).
Monami et al., 2011 ²³	44 estudos	Vildagliptina Sitagliptina Saxagliptina Alogliptina Linagliptina Dutogliptina e outros antidiabéticos	Inibidores da DPP-4 reduziram significativamente a HbA1c em 24 semanas [por 0,6 (0,5-0,7) %], quando comparado com placebo; nenhuma diferença na HbA1c foi observada em comparações com tiazolidinedionas e inibidores da α -glicosidase, mas sulfonilureias e metformina reduziram mais a HbA1c. Inibidores da DPP-4 produziram menor variação de peso do que as tiazolidinedionas, e risco de hipoglicemia menor do que as sulfonilureias.
Monami et al., 2011 ²⁴	28 estudos	Vildagliptina Sitagliptina Saxagliptina Alogliptina Linagliptina Dutogliptina e outros antidiabéticos	Inibidores da DPP-4, comparativamente com placebo ou outros tratamentos com tiazolidinedionas ou sulfonilureias, foram associados com um risco menor de fraturas ósseas como evento adverso OR 0,60 (IC 95%, 0,37-0,99, p = 0,045).
Signorovitch et al., 2011 ²⁵	5 estudos	Sitagliptina 50 ou 100 mg uma vez ao dia Vildagliptina 50 mg duas vezes ao dia.	A vildagliptina 50 mg duas vezes por dia foi associado com redução significativa absoluta de HbA1c de 0,28% em comparação com sitagliptina 50 mg uma vez por dia (IC 95% 0,15, 0,41, p < 0,001) e de 0,35 % em comparação com sitagliptina 100 mg uma vez por dia (IC 95% 0,07, 0,62, p = 0,013).
Monami et al., 2010 ²⁶	41 estudos	Vildagliptina Sitagliptina Saxagliptina Alogliptina Linagliptina Dutogliptina e outros antidiabéticos	Efeito sobre HbA1c de inibidores da DPP-4 em comparação com placebo (OR: -0,7 [IC -0,8 a -0,6]). Efeito sobre o IMC de inibidores da DPP-4 versus placebo (+0,2 [-0,1; 0,6] kg/m ² ; p=0,11. O risco de eventos cardiovasculares e de todas as causas de morte com inibidores da DPP-4 foi 0,76 [0,46 e 1,28] e 0,78 [0,40 e 1,51], respectivamente.
Riche et al., 2009 ²⁷	12 estudos	Sitagliptina Metformina Sulfonilureias	Sitagliptina melhorou significativamente índice de HOMA 12,03% [IC = 95%, 9,45-14,60] em relação ao placebo e diminuiu significativamente PI/IR 0,06 (IC 95%, 0,08 a 0,04). Sitagliptina foi inferior ao controle ativo para - metformina e sulfonilureia- índice de HOMA [5,64% (IC 95 %, 0,38 -10,90)], mas não diferente em termos de PI/IR [0,01 (IC 95%, 0,04 a 0,06)].
Richter et al., 2008 ²⁸	22 estudos	Sitagliptina 100 mg/dia Vildagliptina 100 mg/dia e outros antidiabéticos	Os inibidores da DPP-4 versus placebo mostrou melhorias na taxa de HbA1c de 0,7%, mas não em comparação com a monoterapia com outros agentes hipoglicemiantes (0,3% em favor dos controles). Não houve variação de peso significativa. Quando combinado com outros medicamentos para DM, a vildagliptina apresentou redução adicional de HbA1c (-0,7%, IC 95%, -0,9 a -0,4, p < 0,00001). O perfil de risco global dos inibidores da DPP-4 foi baixo, mas um aumento de 34 % do RR (IC 95%, 10% a 64%, p = 0,004) foi observado para todas as causas de infecção associadas ao uso de sitagliptina.
Amori et al., 2007 ²⁹	29 estudos	Vildagliptina Sitagliptina Saxagliptina Análogos de GLP-1 e outros antidiabéticos	As incretinas (inibidores da DPP-4 e análogos de GLP-1) reduziram HbA1c em comparação com placebo (DMP de Análogos de GLP-1 =0,97 % [IC 95%, -1,13 % a -0,81 %] e DMP de Inibidores da DPP-4 = -0,74 % [IC 95%, -0,85 % e -0,62 %]) e não foram inferiores a outros agentes hipoglicemiantes. Inibidores da DPP-4 tiveram maior risco de infecção (RR=1,2 para nasofaringite [IC 95%, 1,0-1,4] e 1,5 [IC 95%, 1,0-2,2] para infecções do trato urinário) e dor de cabeça (RR=1,4 [IC 95%, 1,1 a 1,7]). Inibidores da DPP-4 não causaram variação de peso.

DM, Diabetes Mellitus; DMP, diferença média ponderada; HbA1c, hemoglobina glicada; HDL, lipoproteínas de alta densidade; HOMA, modelo de avaliação da homeostase de células; HOMA-IR, modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina; IC, intervalo de confiança; IMC, índice de massa corporal; LDL, lipoproteínas de baixa densidade; OR, odds ratio; PAS, pressão arterial sistólica; PI/IR índice pro-insulina / insulina ; r, correlação linear; RR, risco relativo.

Dentre os 23 estudos selecionados, observou-se que as publicações prevaleceram nos anos de 2011 e 2012. A justificativa reside no fato de que os inibidores da DPP-4 consistem em opções terapêuticas recentes, aprovadas para comercialização a partir do ano de 2006³⁰. Sendo assim, nesta época não existiam estudos suficientes para se realizar uma metanálise e provavelmente havia maior prevalência de estudos originais clínicos e pré-clínicos sobre esta classe de fármacos.

Dentre os trabalhos selecionados a sitagliptina foi o fármaco mais estudado, sendo abordado em 87,0% dos artigos analisados, seguido da vildagliptina (82,6%), saxagliptina (73,9%), alogliptina (69,6%), linagliptina (65,2%) e dutogliptina (43,5%). Este fato pode estar associado ao ano de aprovação e comercialização destes fármacos, uma vez que a sitagliptina foi o primeiro medicamento da classe disponível para uso, a partir de 2006²⁹⁻³⁰.

Após análise dos resultados, observou-se que a monoterapia com os inibidores da DPP-4 apresenta baixo risco de hipoglicemia, efeito neutro na alteração do peso e redução média comprovada de HbA1c de 0,6% a 0,93%. No entanto, comparando dados da monoterapia com metformina, observou-se redução mais significativa nos valores de HbA1c quando se utiliza a metformina (redução em torno de 1,5% a 2%)^{3, 14-15, 23, 26, 28-29}. Por outro lado, quando os inibidores da DPP-4 foram combinados com metformina, houve maior redução de HbA1c (diferença média ponderada de -0,55%), maior probabilidade em atingir a meta de HbA1c < 7% e redução da glicemia de jejum, produzindo um controle glicêmico mais eficaz^{7,10}. Esse resultado é significativo, visto que a redução de um ponto percentual de HbA1c apresenta redução de 35% em complicações cardiovasculares e de 15% a 18% na mortalidade³¹.

Um estudo com asiáticos demonstrou melhores resultados no controle do DM do que em não asiáticos, o que implica na necessidade de elucidação de mecanismos desconhecidos na produção de respostas ao tratamento com os inibidores da DPP-4¹². Constatou-se também que a vildagliptina apresenta controle glicêmico mais eficaz do que a sitagliptina, com uma diferença de redução absoluta da HbA1c de aproximadamente 0,32%²⁵.

A atividade das células β -pancreáticas com a utilização desta terapêutica foi avaliada através de biomarcadores. Relatou-se melhora significativa no índice de HOMA (Modelo de Avaliação da Homeostase de Células) e PI/IR (pró-insulina / insulina) em relação ao placebo, mas não em relação a outros agentes utilizados para o tratamento do DM. Observou-se também melhor índice de disposição (ID), que consiste em produto da sensibilidade à insulina e a secreção de insulina aguda - sugerindo melhor capacidade de resposta das células β ^{21,27}.

Os estudos evidenciam que os inibidores da DPP-4 podem constituir uma alternativa credível para pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 que não podem utilizar a metformina, ou estão em alto risco de exposição cardiovascular^{3,13}. A boa tolerabilidade e baixo risco de hipoglicemia destes fármacos fornecem uma opção de tratamento adicional para pacientes considerados mais frágeis e mais vulneráveis à redução glicêmica. No entanto, o custo do tratamento com os inibidores da DPP-4 varia entre R\$ 45,00 a 200,00/mês aproximadamente³², com isso é possível observar que a limitação financeira pode ser uma barreira que dificulta o acesso a estes medicamentos. Desta forma, é importante que a equipe clínica analise a relação custo-benefício antes da elaboração do plano farmacoterapêutico junto ao paciente e que as Comissões de Farmácia e Terapêutica (CFT) dos municípios brasileiros analisem a possibilidade de padronização de um fármaco desta classe, de forma a possibilitar o acesso via Sistema Único de Saúde (SUS) mediante ao cumprimento de protocolos clínicos com critérios de inclusão bem estabelecidos e fundamentados em evidências científicas.

Em relação aos parâmetros de segurança, observou-se uma possível associação do uso de inibidores da DPP-4 com maiores riscos de infecções do trato urinário e nasofaringite, principalmente com a sitagliptina²⁸⁻²⁹. Outros dados da literatura confirmam que infecções, tais como infecções virais das vias respiratórias superiores, incluindo nasofaringite e sinusite, foram notificadas mais frequentemente para os usuários de inibidores DPP-4 em comparação com outros medicamentos para tratamento do DM³³. O motivo desse possível aumento do risco de infecções consiste

no efeito imunomodulador desta classe de medicamentos, uma vez que várias citocinas críticas e quimiocinas são possíveis substratos da DPP-4. Assim, estes fármacos implicam na supressão da produção de citocinas inflamatórias pelas células T, apresentam efeitos sobre o crescimento, diferenciação e apoptose celular³³⁻³⁵. No entanto, é preciso enfatizar que, a própria progressão do DM implica em um possível aumento do risco da ocorrência de infecções, fato que pode interferir nas associações de causalidade das notificações³⁶⁻³⁷.

O Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo (CVS/SES/SP) avaliou 2.318 notificações de suspeitas de reações adversas associadas ao uso destes medicamentos, recebidas no período de maio/2005 a dezembro/2013, e constatou-se que as reações pancreáticas, como neoplasia pancreática, cisto pancreático, pancreatites ou alteração das enzimas pancreáticas, constituíram 12% do total de reações adversas medicamentosas e que nestes casos, 51% das indicações de tratamento eram direcionadas para obesidade ou causa indefinida, caracterizando uso *off label* dos medicamentos⁶.

Com base nos eventos adversos supostamente gerados pelos inibidores da DPP-4, um artigo incluído na análise avaliou a incidência de reações pancreáticas e concluiu que não houve associação dos inibidores da DPP-4 com pancreatite e câncer de pâncreas, mas que é necessário novos estudos para avaliar a extensão do risco⁹. O estudo de Li et al. (2014) também confirma estes resultados³⁸. Entretanto, dados da literatura contrapõem estas conclusões e demonstram que a terapia com incretinas (análogos de GLP-1 e os inibidores da DPP-4) causava uma expansão demarcada dos compartimentos pancreáticos exócrinos e endócrinos, o primeiro com um aumento da proliferação e displasia, e o último com hiperplasia de células α -pancreáticas com o potencial de evolução em tumores neuroendócrinos³⁹. Ainda, outro estudo indica que análogos de GLP-1 e inibidores da DPP-4 podem aumentar o risco de pancreatite e câncer no pâncreas, possivelmente devido à capacidade destes fármacos de aumentar a renovação celular ductal. Além disso, há evidências que indicam alterações na expressão de DPP-4 em pacientes com carcinoma do ovário, melanoma, carcinoma do endométrio, câncer da próstata, câncer do pulmão e em certas doenças malignas hematológicas⁴⁰.

Em relação ao risco de fraturas ósseas, observou-se que este foi reduzido comparativamente com placebo ou outros tratamentos²⁴. Este fato pode estar relacionado às ações fisiológicas extra-hepáticas do Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP), uma vez que esta incretina promove o aumento da formação óssea e diminui a reabsorção óssea⁴¹. Dados de um estudo clínico que utilizou modelos de ratos com DM do tipo 2 confirmam que o tratamento com os inibidores da DPP-4 não conduziu a quaisquer efeitos prejudiciais sobre o osso *in vivo*⁴².

Houve associação do tratamento com inibidores da DPP-4 ao efeito protetor sobre os lipídios plasmáticos, uma vez que foi observado redução do nível de colesterol total¹⁹. Este possível efeito benéfico sobre o colesterol pode estar relacionado à redução de risco de eventos cardiovasculares evidenciada nos estudos incluídos neste trabalho^{13, 20, 26, 43-45}. Contudo, duas metanálises relacionaram a intervenção com esta classe de fármacos ao risco aumentado de insuficiência cardíaca e outras desordens vasculares, evidenciando a necessidade de uma análise mais aprofundada sobre as respostas geradas pelo aumento dos níveis de incretinas^{8,18}.

Outro estudo clínico relatou aumento do risco de angioedema em pacientes que utilizaram vildagliptina e inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) concomitantemente, uma vez que a DPP-4 apresenta ação sobre a substância P e diminui a degradação desta, o que caracteriza uma potencial interação medicamentosa⁴⁶.

A aplicabilidade das descobertas podem ter algumas restrições, uma vez que muitos estudos apresentaram limitações amostrais, metodológicas e de análises estatísticas. Diante disso, é importante considerar que algumas metanálises selecionadas utilizaram dados de resumos de artigos, o que implica na possibilidade de desconsideração de informações importantes como a progressão do estágio da doença e a susceptibilidade ao desenvolvimento de determinados eventos adversos, como neoplasias pancreáticas. Além disso, muitos estudos não consideraram fatores que podem influenciar na resposta ao tratamento e indicar indevidamente associação com eventos adversos, tais como a

idade dos pacientes, a presença de comorbidades, a função imunológica, o estilo de vida e a presença de complicações diabéticas^{18,40}. Frente a estas observações, verifica-se a necessidade de novos estudos de longo prazo, com amostras mais representativas e bem delimitadas para a obtenção de respostas mais robustas relacionadas ao perfil segurança dos inibidores da DPP-4.

Ademais, faz-se necessário a análise de informações sobre o uso e efeito destes medicamentos na população em geral, por isso as ações de farmacovigilância são fundamentais. Neste contexto é válido destacar que a intervenção terapêutica com os inibidores da DPP-4 deve ser sob orientação e recomendação médica, sendo importante que os pacientes sejam monitorados, pelos profissionais de saúde, para identificar precocemente possíveis eventos adversos. Qualquer suspeita de ocorrência de algum evento adverso, o profissional de saúde deve notificar ao Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária – NOTIVISA⁴⁷⁻⁴⁹.

CONCLUSÃO

Os inibidores da DPP-4 são opções terapêuticas recentes e que carecem de elucidaciones relacionadas à efetividade e a segurança. A intervenção com esta classe de medicamentos apresenta menor risco de quadros de hipoglicemia e uma ação mais favorável sobre o peso corporal, mas apresenta menor efetividade e custos mais elevados quando comparada com a metformina. Ainda sim, a combinação destes dois tratamentos demonstrou maior efetividade nos resultados clínicos. Em relação à segurança dos inibidores da DPP-4, houve associação do tratamento com inibidores da DPP-4 à redução do risco de fraturas ósseas, ao efeito protetor sobre os lipídios plasmáticos e eventos cardiovasculares. Os fármacos desta classe não apresentaram associação com aumento do risco de reações pancreáticas, no entanto estão associados com maior incidência de infecções do trato urinário e nasofaringite.

REFERÊNCIAS

1. Torres HCea. Avaliação estratégica de educação em grupo e individual no programa educativo em diabetes. *Rev Saúde Pública*, 2009, 43(2): 291-8.
2. Fernandez Lando L, Casellini CM. Exenatide trials for the treatment of type 2 diabetes. *Medicina*, 2009, 69(4):447-57.
3. Sociedade Brasileira de Diabetes - SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2013 – 2014. São Paulo – AC Farmacêutica, 2014.
4. European Medicines Agency - EMA. European Medicines Agency 2011 Priorities for Drug Safety Research - Anti diabetic drugs: Cardio/cerebrovascular adverse effect and pancreatitis/ pancreatic cancer. Julho/2010. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/07/WC500094264.pdf>. Acesso em 20/04/2014, 20h30min.
5. FDA - Food And Drug Administration. Incretin mimetic drugs for type 2 Diabetes: Early Communication - Reports of possible increased risk of pancreatitis and precancerous findings of the pancreas. Março/2013. Disponível em: <<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm343805.htm>>. Acesso em 20/04/2014, 20h00min.
6. Núcleo De Farmacovigilância Do Centro De Vigilância Sanitária Da Secretaria De Estado Da Saúde De São Paulo - CVS/SES/SP. Alerta terapêutico em farmacovigilância - Risco de pancreatite e neoplasia pancreática associado à terapia baseada nas Incretinas, 2014.
7. Gao W, Dong J, Liu J, Li Y, Liu F, Yang L, Zhou X, Liao L. Efficacy and safety of initial combination of DPP-IV inhibitors and metformin versus metformin monotherapy in type 2 diabetes: a systematic

review of randomized controlled trials. *Diabetes Obesity and Metabolism*, 2014, 16(2): 179-185

8. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*, 2014, 24(7):689-97.
9. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, obesity & metabolism*, 2014,16(1):48-56.
10. Wu D, Li L, Liu C. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism*, 2014,16(1):30-7.
11. Berhan A, Berhan Y. Efficacy of alogliptin in type 2 diabetes treatment: a meta-analysis of randomized double-blind controlled studies. *BMC endocrine disorders*, 2013,13:9.
12. Kim YG, Hahn S, Oh TJ, Kwak SH, Park KS, Cho YM. Differences in the glucose-lowering efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 2013,56(4):696-708.
13. Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, obesity & metabolism*, 2013, 15(2):112-20.
14. Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, DeYoung MB, Darsow T, et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. *Clinical therapeutics*, 2012, 34(6):1247-58 e22.
15. Cai L, Cai Y, Lu ZJ, Zhang Y, Liu P. The efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 2012, 37(4):386-98.
16. Deacon CF, Mannucci E, Ahren B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. *Diabetes, obesity & metabolism*, 2012,14(8):762-7.
17. Gerrald KR, Van Scoyoc E, Wines RC, Runge T, Jonas DE. Saxagliptin and sitagliptin in adult patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism*, 2012,14(6):481-92.
18. Gooben K, Gräber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2012, 14(12):1061-72.
19. Monami M, Lamanna C, Desideri CM, Mannucci E. DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis. *Advances in therapy*, 2012, 29(1):14-25.
20. Patil HR, Al Badarin FJ, Al Shami HA, Bhatti SK, Lavie CJ, Bell DS, et al. Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*, 2012, 110(6):826-33.

21. Singh-Franco D, McLaughlin-Middlekauff J, Elrod S, Harrington C. The effect of linagliptin on glycaemic control and tolerability in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism*, 2012, 14(8):694-708.
22. Esposito K, Cozzolino D, Bellastella G, Maiorino MI, Chiodini P, Ceriello A, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA1c target of < 7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, obesity & metabolism*, 2011, 13(7):594-603.
23. Monami M, Cremasco F, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Predictors of response to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: evidence from randomized clinical trials. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 2011, 27(4):362-72.
24. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes care*, 2011, 34(11):2474-6.
25. Signorovitch JE, Wu EQ, Swallow E, Kantor E, Fan L, Gruenberger JB. Comparative efficacy of vildagliptin and sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a matching-adjusted indirect comparison of randomized trials. *Clinical drug investigation*, 2011, 31(9):665-74.
26. Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*, 2010, 20(4):224-35.
27. Riche DM, East HE, Riche KD. Impact of sitagliptin on markers of beta-cell function: a meta-analysis. *The American journal of the medical sciences*, 2009, 337(5):321-8.
28. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C. Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Vascular health and risk management*, 2008, 4(4):753-68.
29. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2007, 298(2):194-206.
30. Januvia (sitagliptin) [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co, Inc, 2006.
31. Organização Mundial da Saúde - OMS. Cuidados inovadores para condições crônicas: componentes estruturais de ação. Brasília: Organização Mundial da Saúde, 2003.
32. Agência Nacional De Vigilância Sanitária – ANVISA. Secretaria Executiva – CMED. Lista de preço fábricas e máximo ao consumidor. Atualizada em 2/5/2013. Disponível em: < http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/69558e8043feeb07aa9eaf42bb5ed7a/LISTA+CONFORMIDADE_2013-04-30.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em 10/05/2014, 21h00min.
33. Willemsen MJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, Meyboom RH, Egberts TC, Leufkens HG. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the reporting of infections: a disproportionality analysis in the World Health Organization Vigibase. *Diabetes care*. 2011, 34(2):369-74.
34. Reinhold D, Biton A, Goihl A, Pieper S, Lendeckel U, Faust J, et al. Dual inhibition of dipeptidyl peptidase IV and aminopeptidase N suppresses inflammatory immune responses. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1110:402-9.
35. Pro B, Dang NH. CD26/dipeptidyl peptidase IV and its role in cancer. *Histology and histopathology*, 2004,19(4):1345-51.
36. Muller LM, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AI, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2005, 41(3):281-8.
37. Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes care*, 2003, 26(2):510-3.
38. Li L, Shen J, Bala MM, Busse JW, Ebrahim S, Vandvik PO, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *Bmj*, 2014, 348:g2366.
39. Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. *Diabetes*, 2013, 62(7):2595-604.
40. Labuzek K, Kozłowski M, Szkudlowski D, Sikorska P, Kozłowska M, Okopien B. Incretin-based therapies in the treatment of type 2 diabetes--more than meets the eye? *European journal of internal medicine*, 2013, 24(3):207-12.
41. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*, 2007, 132(6): 2131-2157.
42. Gallagher Ej, Sun H, Kornhauser C, Tobin-Hess A, Epstein S, Yakar S, Leroitn D. The effect of dipeptidyl peptidase-IV inhibition on bone in a mouse model of type 2 diabetes. *Diabetes/Metabolism Research And Reviews*, 2014, 30:191–200.
43. Chrysant SG, Chrysant GS. Clinical implications of cardiovascular preventing pleiotropic effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *The American journal of cardiology*, 2012,109(11):1681-5.
44. Horton ES, Silberman C, Davis KL, Berria R. Weight loss, glycaemic control, and changes in cardiovascular biomarkers in patients with type 2 diabetes receiving incretin therapies or insulin in a large cohort database. *Diabetes care*, 2010, 33(8):1759-65.
45. RIZZO, M. Manfredi Rizzo†, Rizvi AA, Spinaz GA, Rini GB, Berneis K. Glucose lowering and anti-atherogenic effects of incretin-based therapies: GLP-1 analogues and DPP-4-inhibitors. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2009, 18 (10):1495-1503.
46. Brown NJ, Byiers S, Carr D, Maldonado M, Warner BA. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. *Hypertension*, 2009, 54(3):516-23.
47. Agência Nacional De Vigilância Sanitária – ANVISA. Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária – NOTIVISA. Ministério da Saúde (BR). Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/apresenta.htm>>. Acesso em 10/05/2014, 10h40min.
48. Oliveira Jr, Xavier Rmf, Santos Junior Af. Adverse events notified on the Brazilian Health Surveillance Notification System (NOTIVISA): Brazil, descriptive study, 2006-201. *Epidemiol Serv Saúde*, 2013, 22(4):671-8.
49. WHO. Guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems. World Health Organization .Geneva, 2004..