



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Diogo Emanuel de Pina e Pereira

**EFETIVIDADE NA PRÁTICA CLÍNICA VS
EFICÁCIA EM ENSAIOS CLÍNICOS DOS
INIBIDORES DA DIPEPTIDIL PEPTIDASE-4
NO TRATAMENTO DA DIABETES TIPO 2
REVISÃO SISTEMÁTICA**

VOLUME 1

Dissertação no âmbito do Mestrado em Farmacologia Aplicada
orientada pelo Professor Doutor Francisco Batel Marques e apresentada
à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Outubro de 2020



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Diogo Emanuel de Pina e Pereira

**EFETIVIDADE NA PRÁTICA CLÍNICA VS
EFICÁCIA EM ENSAIOS CLÍNICOS DOS
INIBIDORES DA DIPEPTIDIL PEPTIDASE-4
NO TRATAMENTO DA DIABETES TIPO 2
REVISÃO SISTEMÁTICA**

VOLUME 1

**Dissertação no âmbito do Mestrado em Farmacologia Aplicada
orientada pelo Professor Doutor Francisco Batel Marques e apresentada
à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.**

Outubro de 2020

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Francisco Batel Marques, meu orientador, pelo auxílio prestado na escolha do tema, pela oportunidade de aprender com a sua experiência, pelos ensinamentos técnicos e científicos e confiança nas minhas capacidades, que tornaram possível a realização do trabalho.

À Doutora Ana Penedones pela sua disponibilidade, pelo seu apreço e pela orientação dada ao longo de todo o processo.

Aos restantes colaboradores do Centre for Health Technology Assessment and Drug Research (CHAD) e da Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC), na AIBILI.

Aos colegas do Mestrado em Farmacologia Aplicada da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Aos amigos pela estima e motivação, pelo companheirismo e apoio prestados desde o início.

A toda a minha família pelo suporte incondicional e encorajamento constante ao longo de todo o meu percurso académico.

À cidade de Coimbra, que tão bem me acolheu.

A todos, muito obrigado!

RESUMO

Introdução - Os inibidores da Dipeptidil Peptidase-4 (iDPP-4) são uma opção terapêutica recente para o tratamento da Diabetes Mellitus do Tipo 2 (DMT2). Permitem controlar a hiperglicemia responsável pelo surgimento de diversas complicações cardiovasculares, renais, neuronais e vasculares. Os dados que suportam a utilização de antidiabéticos orais provêm, sobretudo, de resultados de estudos pré-comercialização. Porém, os estudos com dados do mundo real são cruciais para a avaliação de efetividade dos fármacos.

Objetivos – Comparar os resultados obtidos para o *endpoint* de eficácia HbA1C em meta-análises de ensaios clínicos aos resultados provenientes de dados da prática clínica, relativos aos iDPP-4.

Métodos – Foi elaborada uma revisão sistemática de ensaios clínicos aleatorizados e controlados (RCT) de fase IV e pragmáticos, e de estudos observacionais de coorte ou caso-controle (prospetivos ou retrospectivos), que avaliaram o *endpoint* HbA1c. Consideraram-se os seguintes iDPP-4: alogliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina e vildagliptina. As pesquisas na literatura decorreram entre agosto e setembro de 2020.

Resultados – Foram encontradas 4213 referências, das quais 2592 foram revistas. Foi avaliada a elegibilidade de 819 estudos completos potencialmente relevantes, o que resultou na amostra final de 74 estudos incluídos na análise qualitativa.

Discussão – Os estudos incluídos dividem-se, quanto ao delineamento, em 21 RCT de fase IV, 22 estudos pragmáticos e 31 estudos observacionais de coorte. Genericamente, os dados de efetividade recolhidos revelaram que a média da redução dos valores de HbA1c na linha de base foi superior à registada nos estudos avaliadores da eficácia, para todos os iDPP-4 incluídos na análise qualitativa.

Conclusão – Atualmente, não existem evidências suficientes relativas à segurança e efetividade dos iDPP-4 a longo prazo. Perspetiva-se que no futuro próximo a realidade possa vir a alterar-se através da execução de estudos com dados provenientes do contexto clínico, que reflitam a sua eficácia num horizonte temporal mais lato, de forma a que a sua posição na hierarquia terapêutica da diabetes tipo 2 possa ser revista pelas autoridades regulamentares.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus Tipo 2; Inibidores da Dipeptidil Peptidase-4; Revisão Sistemática; Eficácia; Efetividade.

ABSTRACT

Introduction – Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitors are a recent therapeutic option for the treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. They provide the control of the hyperglycemia responsible for causing several cardiovascular, renal, neuronal and vascular complications. Data supporting the use of oral antidiabetic drugs mainly rely on data from premarketing clinical trials. However, real-world data studies are crucial to evaluate the effectiveness of drugs.

Objectives – To compare the results obtained for the efficacy endpoint HbA1c in meta-analysis of clinical trials with the results obtained from clinical practice data, related to the use of iDPP-4.

Methods - A systematic review of phase IV randomized controlled trials and pragmatics, and observational cohort or case-control studies (prospective or retrospective), which evaluated the endpoint HbA1c, was carried. The following iDPP-4 were considered: alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin and vildagliptin. Literature searches were performed between August and September 2020.

Results – A total of 4213 references was found, of which 2592 were screened. The eligibility of 819 potentially relevant full-text studies was assessed, resulting in the final sample of 74 studies included in the qualitative analysis.

Discussion – The studies were divided into 21 RCT phase IV, 22 pragmatic studies and 31 observational cohort studies. Generally, the effectiveness data collected revealed that the average reduction in HbA1c values at baseline was higher than that recorded in studies evaluating efficacy, for all iDPP-4 included in the qualitative analysis.

Conclusion – Currently, there is insufficient evidence regarding the safety and effectiveness of iDPP-4 in the long term. Currently, there is insufficient evidence regarding the safety and effectiveness of iDPP-4 in the long term. It is expected that, in the near future, the reality may change through the execution of studies with data from the clinical practice, which reflect its effectiveness in a broader time horizon, so that its position in the therapeutic hierarchy of diabetes type 2 can be reviewed by regulatory authorities.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus; Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitors; Systematic Review; Efficacy; Effectiveness.

ÍNDICE

1. Introdução	15
1.1. Diabetes Mellitus	15
1.1.1. Epidemiologia – Prevalência e Incidência	16
1.1.2. Homeostasia da Glicose	17
1.1.2.1. Pâncreas.....	17
1.1.2.2. A Insulina	18
1.1.2.3. Incretinas e a Regulação da Glicose.....	21
1.1.3. Inibidores da Dipeptidil Peptidase-4 como terapêutica da DMT2.....	23
1.2. Estudos Farmacoepidemiológicos na Avaliação de Novos Fármacos	23
1.2.1. Estudos Clínicos Pré-comercialização	24
1.2.2. Estudos Clínicos Pós-comercialização.....	26
1.3. Dados do Mundo Real	28
2. Objetivos	33
3. Métodos	37
3.1. Critérios de Elegibilidade.....	37
3.2. Fontes de Informação.....	38
3.3. Estratégia de Pesquisa	39
3.4. Seleção de Estudos	39
3.5. Extração de Dados.....	39
3.6. Análise dos Dados e Métodos Estatísticos.....	40
4. Resultados	43
4.1. Seleção dos Estudos Completos.....	43
4.2. Caracterização dos Estudos.....	44
4.2.1. Alogliptina	44
4.2.2. Linagliptina	45
4.2.3. Saxagliptina.....	46

4.2.4. Sitagliptina	47
4.2.5. Vildagliptina.....	48
5. Discussão.....	67
6. Conclusão.....	73
7. Bibliografia.....	77

LISTA DE ABREVIATURAS

ADP – Adenosina difosfato;

AIM – Autorização de introdução no mercado;

ATP – Adenosina trifosfato;

cAMP – Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico;

Ca²⁺ – Ião Cálcio;

DM – Diabetes Mellitus;

DMT1 – Diabetes Mellitus Tipo 1;

DMT2 – Diabetes Mellitus Tipo 2;

DPP-4 – Dipeptidil Peptidase-4;

EMA – *European Medicines Agency*;

FDA – *Food and Drug Administration*;

GIP – *Glucose-insulinotrophic polypeptide*;

GLP-1 – *Glucagon-like Peptide-1*;

HbA1c – Hemoglobina Glicada;

HTA – *Health Technology Assessment*;

IDF – *International Diabetes Federation*;

iDPP-4 – Inibidores da Dipeptidil Peptidase-4;

K+ – Ião Potássio;

mRNA – Ácido Ribonucleico Mensageiro;

OMS – Organização Mundial de Saúde;

OR – *Odds Ratio*;

RCT – *Randomized Controlled Trial*;

RER – Retículo Endoplasmático Rugoso;

RR – Risco Relativo;

RWD – *Real-world Data*.

ÍNDICES DE FIGURAS

FIGURA 1 – FLUXOGRAMA ILUSTRATIVO DO PROCESSO DE SELEÇÃO DE ESTUDOS.....	45
---------------------------------------------------------------------------------	-----------

ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1 – ESTRATÉGIA UTILIZADA NA PESQUISA NA LITERATURA.....	40
TABELA 2 – SÍNTESE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	50

I. INTRODUÇÃO

I. INTRODUÇÃO

I.1. Diabetes Mellitus

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crónica caracterizada por níveis de glucose sanguíneos anormalmente elevados.^{1,2} É já considerada um relevante problema de saúde pública.^{1,2} Na origem do problema é possível identificar dois cenários: a produção deficiente/nula de insulina; a ineficácia da insulina produzida.^{1,2}

A insulina é uma hormona pancreática essencial para o transporte de glucose da corrente sanguínea para o interior das células, onde é convertida em energia.² A falha na produção da hormona ou a incapacidade das células dependentes lhe responderem, gera um aumento dos níveis de glucose no sangue (i.e., hiperglicemia), que é o principal indicador clínico da DM.²

Na DM tipo I (DMT1), a produção de insulina é deficiente.^{1,2} Por este motivo, doentes com este tipo da doença requerem a administração de insulina para regular a hiperglicemia.^{1,2} Os sintomas mais comuns são a polidipsia, a poliúria e a perda de peso.^{1,2} O seu diagnóstico é feito através da medição da concentração de glucose na corrente sanguínea, associada à presença de sintomas como os referidos anteriormente.² Porém, poderão ser necessários testes adicionais para distinguir entre DMT1 e DM Tipo 2 (DMT2).²

A pré-diabetes é um estado intermédio que marca a transição dos níveis normais de glicemia para um estado diabético, especialmente do tipo 2.^{1,2} É um fator de risco alarmante para o desenvolvimento da DMT2 e das complicações associadas.^{1,2} Caracteriza-se pela existência de insulinoresistência e hiperinsulinemia compensatória que mantém a normoglicemia.^{1,2} Para o seu diagnóstico, a Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Federação Internacional da Diabetes (*International Diabetes Federation*, IDF) recomendam a utilização do Teste de Tolerância à Glucose Oral.^{1,2}

A DMT2 é o tipo de DM mais prevalente em adultos, registando cerca de 90% dos casos.^{1,2} Nesta circunstância, os doentes diabéticos produzem insulina em resposta à hiperglicemia, mas esta não é efetiva na sua função reguladora.^{1,2} A este fenómeno atribui-se o nome de “insulinoresistência”. Os sintomas da DMT2 são semelhantes aos da DMT1, apesar de menos severos, ao ponto de serem indetetáveis numa fase inicial.^{1,2} O seu diagnóstico é executado

I. Introdução

através da medição de uma Hemoglobina Glicada (HbA1c) >6,5%.² Os fatores de risco mais proeminentes da DMT2 são o excesso de peso, a obesidade, inatividade física e uma dieta incorreta.^{1,2} Todavia, o histórico familiar, a diabetes gestacional prévia e o tabagismo constituem-se agravantes.^{1,2}

Quando o controlo da DM é deficiente, surgem complicações associadas que impactam diretamente na qualidade de vida do doente, aumentando a morbilidade e mortalidade causada pela doença.^{1,2} A hiperglicemia, por longos períodos de tempo, está na génese de complicações nos mais diversos órgãos do organismo, levando à perda progressiva da sua capacidade funcional.^{1,2} Doenças cardiovasculares, danos neuronais (neuropatia), danos renais (nefropatia), amputações e danos em vasos sanguíneos que irrigam a retina (retinopatia, perda de visão, cegueira) são as principais consequências da DM.^{1,2}

Sob o ponto de vista económico, a DM é responsável por uma larga fatia do investimento dos sistemas de saúde a nível mundial.^{1,2} Os custos médicos diretos refletem-se na prevenção e tratamento da doença, que incluem custos de atendimento urgente e ambulatorio, custos de internamentos, custos com medicação e dispositivos médicos, e custos de cuidados prolongados.^{1,2} Segundo os dados referidos no *Global Report of Diabetes*, da OMS, estima-se que os encargos anuais globais da Diabetes correspondam a cerca de 750 mil Milhões de Euros.^{1,2} As mais recentes projeções apontam para um cenário cada vez mais crítico.^{1,2}

Nesta dissertação abordar-se-á apenas a DMT2.

I.1.1. Epidemiologia – Prevalência e Incidência

As estimativas mais recentes apontam para uma prevalência global de mais de 460 milhões de adultos com DM, em 2019, e é expectável que, num horizonte temporal de 25 anos, a prevalência siga uma tendência crescente. Os países com médio/baixo grau de desenvolvimento registam o maior número de casos (cerca de 80%).²

Em adultos jovens dos 20-24 anos de idade, a prevalência da doença é mais reduzida (1,4% em 2019), enquanto que em adultos idosos dos 75-79 anos de idade é significativamente superior (19,9% em 2019).²

Relativamente ao género, a DM afeta mais homens (cerca de 240 milhões em 2019) do que mulheres (cerca de 223 milhões em 2019). Segundo as projeções, ambos os géneros registarão um aumento da prevalência da doença.²

Na origem do aumento geral da prevalência estarão as melhorias dos cuidados de saúde e terapêuticas, que mantêm os doentes por mais tempo na “população diabética” utilizada para o seu cálculo. A incidência é uma medida de risco da população mais ilustrativa, já que no seu cálculo pondera a ocorrência de novos casos de doença.^{2,3}

Recentemente, uma revisão sistemática avaliou a tendência global da incidência da DM2 e verificou que, apesar de entre a década de 1960 e os anos 2000 a incidência ter aumentado progressivamente, existem países com alto grau de desenvolvimento que, desde então, conseguiram estabilizá-la (30% da população) e até mesmo reduzi-la (36% da população).³ Tais resultados contrastam com a prevalência desta doença. O mesmo estudo refere que não são claras as razões desta redução, mas aponta como possíveis motivos a maior sensibilidade e educação para a doença, a modificação de fatores e comportamentos de risco e o aumento da utilização da HbA1c como teste diagnóstico em detrimento dos valores de glucose sanguíneos.³

1.1.2. Homeostasia da Glicose

1.1.2.1. Pâncreas

Para manter o organismo funcional é imperioso regular os níveis de glicose no sangue. Tal é possível graças à ação de inúmeros neuropeptídeos e hormonas libertados por diversos órgãos, entre os quais o pâncreas.

As suas funções dependem do funcionamento da sua unidade exócrina e endócrina. O pâncreas exócrino é responsável pela libertação do suco pancreático que contém enzimas (amílase, lípase) importantes no desenrolar do processo da digestão. Já o pâncreas endócrino produz hormonas e liberta-as diretamente na corrente sanguínea. As células endócrinas formam os ilhéus de Langerhans – pequenas estruturas situadas no tecido exócrino – que correspondem a 1-2% de todo o órgão.⁴

I. Introdução

O sistema endócrino do pâncreas compreende cinco tipos de células diferentes:

- Células α (15-20%) – responsáveis pela produção de Glucagon;
- Células β (65-80%) – responsáveis pela produção de Insulina e Peptídeo-C;
- Células γ (3-5%) – responsáveis pela produção do Polipeptídeo Pancreático;
- Células δ (3-10%) – responsáveis pela produção de somatostatina;
- Células ϵ (<1%) – responsáveis pela produção de Grelina.

Cada hormona desempenha funções distintas. A Insulina reduz os níveis de glicose sanguíneos, enquanto que o Glucagon origina a ação contrária. A Somatostatina inibe ambos e o Peptídeo Pancreático regula a atividade secretora, seja ela endócrina ou exócrina. Desta forma, todas elas intervêm no processo de regulação da homeostasia da glicose.⁴

A manutenção dos níveis de glicose sanguíneos em valores ótimos deve-se fundamentalmente à ação oposta, mas equilibrada, da Insulina e do Glucagon. Num cenário de hipoglicémia, as células α são estimuladas para produzir Glucagon, que posteriormente promove a glicogenólise hepática. Num cenário de hiperglicemia, as células β recebem o estímulo da própria glicose e produzem Insulina.⁴

1.1.2.2. A Insulina

A insulina é uma hormona de carácter anabólico, pois promove os processos de produção de Glicogénio, Proteínas e Triglicéridos, e inibe a sua degradação e libertação na corrente sanguínea. É também responsável pela captação de glicose, aminoácidos e ácidos gordos para as células.⁵

A sua síntese inicia-se nos ribossomas do Retículo Endoplasmático Rugoso (RER) das células β dos ilhéus de Langerhans, sob a forma de pré-proinsulina. A pré-proinsulina constitui uma cadeia única formada por união de um peptídeo sinalizador a três cadeias de aminoácidos diferentes: a Cadeia B, o Peptídeo-C e a Cadeia A. A remoção do peptídeo sinalizador origina a proinsulina, que adquire uma conformação tridimensional no RER. Através de vesículas secretoras, a proinsulina é transportada para o Aparelho de Golgi, onde é convertida em Insulina e Peptídeo-C através da hidrolisação das respetivas cadeias. Quando as vesículas

armazenadoras (grânulos) se encontram maduros, dá-se a libertação da Insulina e do Peptídeo-C, por exocitose. Por ocorrer a co-libertação com a Insulina, o Peptídeo-C é considerado um preditor da capacidade secretora do Pâncreas.⁶

Secreção de Insulina

A produção de insulina desencadeia-se através de um mecanismo regulador de “feedback positivo”, já que são os elevados níveis de glucose no sangue que desencadeiam a estimulação das células produtoras. À superfície das células β , existem transportadores específicos de baixa afinidade que detetam e captam glucose – GLUT2. Através da difusão facilitada, a glucose entra dentro da célula, por alteração da conformação do recetor GLUT-2, e sofre o processo de glicólise. Tal resulta em produção de adenosina trifosfato (ATP) que, conseqüentemente, aumenta o rácio ATP/ADP. Quando o rácio é alterado, encerram os canais de potássio (K^+) sensíveis ao ATP e aumenta a concentração do ião K^+ no meio intracelular. Fruto desse aumento, gera-se a despolarização da membrana seguida da abertura dos canais de cálcio (Ca^{2+}) voltagem-dependentes, o que eleva a concentração de Ca^{2+} intracelular. Subseqüentemente, inicia-se a fusão das vesículas transportadoras da Insulina com a membrana celular das células β e respetiva libertação para a corrente sanguínea.^{4,6}

A secreção de insulina é bifásica: como resposta à glucose, é libertada rapidamente numa fase inicial, seguida de uma redução de secreção até um nível inferior, mas estável. Na Diabetes Mellitus Tipo 2, a primeira fase surge comprometida em oposição à segunda fase, que surge exagerada para compensar a hiperglicémia resultante.⁶

Via de Sinalização da Insulina – PI(3)K

Após a sua secreção, a insulina exerce o seu efeito em tecidos que dependem desta para obter glucose (insulinodependentes). Para tal, liga-se ao recetor da insulina presente à superfície destas células. O Recetor da Insulina, pertencente à subfamília tirosina cinase, é composto por duas subunidades α e duas subunidades β . Quando a insulina se liga às subunidades α , inibe a atividade da cinase nas subunidades β e leva a que estas sofram fosforilação e conseqüente alteração conformacional. Tal origina uma sequência de novas fosforilações de substratos do recetor, como os IRS, Shc e Cbl, que, por sua vez, levam a novas e distintas vias de sinalização. O PI(3)K consiste na reunião de uma subunidade catalítica p110 com uma subunidade reguladora p85, a qual interage com os resíduos de tirosina dos

I. Introdução

IRS anteriormente fosforilados, ativando-se. Seguidamente, gera-se uma cascata de ativação que culmina na estimulação da Akt, que desempenha uma função fundamental na sensibilização dos transportadores de glicose GLUT-4 – proteína insulino dependente transportadora de glicose. Após a ativação dos transportadores GLUT-4 pela Akt, estes migram para a superfície da célula e permitem a entrada da glicose para o seu interior.⁴⁻⁶

Insulinorresistência

O fator mais preponderante da DM2 é a resistência que os tecidos insulino dependentes revelam ter à insulina. Não existe uma causa objetivamente definida, mas, com base nas diversas vias de sinalização da hormona, é possível identificar eventuais anomalias provocadoras da patogénese da Diabetes.⁵⁻⁷

- Mutações nos substratos IRS: mutações da proteína IRS-1 originam insulinorresistência.
- Fosforilação dos resíduos de Serina dos substratos IRS: em condições normais, os substratos IRS são fosforilados nos seus resíduos de tirosina. Contudo, estudos recentes indicam que a fosforilação das proteínas IRS em resíduos de serina levam a uma redução da capacidade de ativação do PI(3)K.
- Alterações do PI(3)K: Os monómeros reguladores p85 e os heterodímeros p85-p110 competem para o mesmo local de ligação dos resíduos de tirosina fosforilados das proteínas IRS, pelo que qualquer interrupção do equilíbrio causa um aumento ou uma diminuição da atividade do PI(3)K.
- Disfunção Mitocondrial: a perda de função mitocondrial, refletida na redução do processo de fosforilação oxidativa, indicia a acumulação intracelular de lípidos, resultando em insulinorresistência.
- Adipocinas: o aumento dos ácidos gordos livres no plasma reduz a captação de glicose, por não permitir a fosforilação do IRS-1 e conseqüente ativação da PI(3)K. Além disso, o Tecido Adiposo produz adipocinas que modulam a homeostasia da glicose – TNF- α , leptina, adiponectina, resistina. O TNF- α fosforila os resíduos de serina do IRS-1, causando a diminuição da via de sinalização relacionada e, em último caso, da expressão dos GLUT-4.
- Outros

Embora nos últimos anos tenhamos assistido a um considerável progresso na investigação dos diversos mecanismos de ação da insulina e das causas prováveis para a sua resistência,

continuam a existir motivos para perceber processos e a patofisiologia.⁷ A identificação de defeitos de sinalização e a compreensão da complexa rede de modulação da atividade da insulina contribuem para o desenvolvimento de potenciais novos alvos terapêuticos para o tratamento da DMT2.

I.1.2.3. Incretinas e a Regulação da Glicose

As incretinas são hormonas produzidas pelo intestino em resposta à absorção de nutrientes.⁸ O “Efeito das Incretinas” consiste no aumento dos níveis de insulina no plasma provocado por uma dose equivalente de glucose administrada oralmente, que é significativamente superior ao aumento registado quando a glucose é administrada por via intravenosa.^{8,9} As incretinas mais relevantes são o *Glucagon-like Peptide-1* (GLP-1) e o *Glucose-insulinotrophic polypeptide* (GIP).^{8,9}

GLP-1

O GLP-1 é produzido nas células-L do intestino, localizadas sobretudo no Íleo distal e no Cólon. A sua secreção é estimulada preferencialmente pela ingestão de nutrientes, particularmente gorduras e hidratos de carbono. É, depois, libertado na corrente sanguínea em duas fases distintas: uma fase inicial (10-15 min) seguida de uma fase mais longa (30-60 min). É improvável que a fase inicial seja mediada pelo contacto direto dos nutrientes com as células-L intestinais, visto que as mesmas se encontram maioritariamente localizadas na porção distal do intestino delgado. Ao invés, o Sistema Nervoso Autónomo, neurotransmissores como o GRP ou a acetilcolina e o peptídeo hormonal GIP contribuem para essa rápida libertação. O Nervo Vago, que inerva o Jejunio, o Íleo e o Cólon, também aumenta a libertação do GLP-1.⁹

A sua ligação ao recetor específico GLP-1R nas células β pancreáticas origina a ativação da adenilato-ciclase e produção de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (cAMP) que, por sua vez, ativam mecanismos subsequentes: Inibição dos canais de potássio, despolarização da membrana, abertura dos canais de cálcio voltagem-dependentes, aumento do cálcio intracelular, aumento da síntese mitocondrial de ATP, nova despolarização da membrana, encerramento dos canais de potássio e exocitose dos grânulos transportadores de insulina.⁹

I. Introdução

Além disso, o GLP-I interage com a glicose, promovendo a transcrição genética da insulina, a estabilidade do seu ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) e a sua biossíntese, restabelecendo o armazenamento de insulina nas células β .⁹ Aumenta a sensibilidade das células β à glicose, pois impulsiona a expressão de transportadores de glicose, glucocinases e outros componentes moleculares importantes, permitindo restabelecer a responsividade de células β insulino-resistentes à glicose.^{8,9} Possui ainda atividade inibitória do Glucagon e estimuladora da libertação de Somatostatina, reduz o esvaziamento gástrico e ativa a expressão de genes codificadores de fatores de transcrição responsáveis pela regulação da proliferação e diferenciação de células dos ilhéus.^{8,9}

O seu tempo de semi-vida é bastante limitado (cerca de 2 minutos) devido à rápida ação proteolítica da enzima Dipeptidil Peptidase-4 (DPP-4), da qual é substrato.^{8,9} A DPP-4 encontra-se altamente expressa nos rins, pulmões, glândulas suprarrenais, fígado, intestino, baço, pâncreas, sistema nervoso central, entre outros tecidos. Está também localizada à superfície das células endoteliais, incluindo nos epitélios dos vasos sanguíneos que irrigam o intestino. Por se situar próxima do local onde o GLP-I é libertado, mais de metade da concentração do peptídeo que entra na circulação portal já está metabolizada.⁹

GIP

O GIP é sintetizado nas células-K do intestino, maioritariamente localizadas no duodeno e jejuno proximal. O estímulo para a sua libertação é a taxa de absorção de nutrientes, particularmente glicose e gorduras. Por este motivo, indivíduos com patologias intestinais que não permitem uma taxa de absorção normal verificam uma produção limitada deste peptídeo hormonal.⁹

A sua ação biológica é semelhante à do GLP-I, apesar do GIP apresentar funções distintas e relevantes noutros tecidos que não o pâncreas: aumento da formação e diminuição da reabsorção óssea, aumento da lipogénese no tecido adiposo, aumento da proliferação de células progenitoras no sistema nervoso central.⁹ Nas células β , liga-se ao seu recetor GIPR e ativa a via de sinalização que compreende o aumento dos níveis de cAMP e da concentração de cálcio intracelular, seguido da produção de diversos peptídeos subsequentes, como o PI(3)K e o Akt, e que culmina na potenciação da exocitose dos transportadores GLUT-4.⁹ Possui uma ação protetora das células β , uma vez que interage com a glicose para estimular a sua proliferação, e aumenta a transcrição génica.⁹

O seu tempo de semi-vida é de aproximadamente 7 minutos em indivíduos saudáveis e de 5 minutos em doentes diabéticos tipo 2.⁹ À semelhança do que acontece com o GLP-1, também o GIP é alvo de inativação por parte da enzima DPP-4.⁹

I.1.3. Inibidores da Dipeptidil Peptidase-4 como terapêutica da DMT2

Ao longo dos últimos anos, vários estudos demonstraram que a secreção de insulina atribuída ao efeito das incretinas se encontra diminuída em doentes com DMT2.⁹ Este facto deu o mote para o surgimento de novas estratégias moleculares e terapêuticas farmacológicas que visem intensificar o referido efeito. Um desses exemplos é o desenvolvimento de inibidores da enzima proteolítica DPP-4.

A DPP-4 desempenha um papel preponderante na viabilidade do efeito das incretinas, pois é responsável pela sua inativação via clivagem da posição 2-alanina. É, portanto, um alvo terapêutico importante, já que a sua inibição permitirá otimizar as ações dos peptídeos GLP-1 e GIP referidas anteriormente, no tratamento da DMT2.

I.2. Estudos Farmacoepidemiológicos na Avaliação de Novos Fármacos

O processo de aprovação de um novo fármaco para a sua introdução no mercado é alvo do escrutínio das autoridades reguladoras, como a *Food and Drug Administration* (FDA), nos Estados Unidos da América (EUA), e a *European Medicines Agency* (EMA), na União Europeia. Apesar de distintas, ambas apresentam uma base processual similar para a construção do Dossier Regulamentar do novo fármaco.¹⁰

I. Introdução

Ultrapassada a primeira fase de investigação e desenvolvimento, onde uma molécula promissora é selecionada após *screening* de um número elevado de outras moléculas, surge a etapa de estudos pré-clínicos. Neste momento, o novo fármaco é administrado e estudado em animais. Em caso de sucesso, o fármaco é posteriormente testado em humanos, através dos Ensaio Clínicos, onde será avaliada a sua segurança e eficácia que suportará a futura entrada no mercado. Todas as etapas anteriormente referidas são reguladas de acordo com as boas práticas vigentes.^{10,11}

Desta forma, os estudos pré-comercialização constituem-se como fonte de evidência que fundamenta o pedido de autorização de introdução no mercado (AIM) à respetiva entidade reguladora.

I.2.1. Estudos Clínicos Pré-comercialização

Os estudos pré-comercialização englobam ensaios clínicos de várias fases, que compreendem estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, estudos de doseamento de fármaco e estudos que visam avaliar a segurança e a eficácia clínica.^{11,12}

Os ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo e/ou substância ativa e com dupla ocultação constituem o delineamento mais frequentemente utilizado para avaliar a eficácia e a segurança de novos fármacos.¹² Os ensaios clínicos podem dividir-se em quatro fases:

- **Fase 0** – Surgiu recentemente e corresponde ao estudo de microdoses do fármaco experimental *in vivo*. As doses utilizadas são cerca de 100 vezes menores em relação à dose terapêutica esperada do fármaco em teste. Permitem estudar a resposta celular, bem como a sua farmacocinética, com menor risco de acontecimentos adversos. Para tal, o fármaco experimental é previamente ligado a um radioisótopo (p.ex. Carbono-14) e monitorizado por análise de amostras através das devidas técnicas analíticas (p.ex. Espectroscopia de Massa).¹²
- **Fase I** – Correspondem à primeira interação do fármaco com humanos. Em situações normais, utilizam indivíduos voluntários saudáveis, em número reduzido (10-100) e

sem ocultação, com o objetivo primário de avaliar a sua segurança. Secundariamente, também a farmacocinética (absorção, distribuição, metabolização e excreção) pode ser estudada. As doses iniciais administradas são determinadas com base nos resultados dos ensaios pré-clínicos. Ao longo do processo de Fase I, as doses do novo fármaco são aumentadas progressivamente, sob monitorização rigorosa dos indivíduos para avaliar a tolerância e a incidência de efeitos adversos.^{11,12}

- **Fase II** – Utilizam uma pequena amostra de doentes (50-500). É frequentemente controlado por placebo ou tratamento ativo, randomizado e com ocultação, produzindo dados acerca de segurança e eficácia do tratamento experimental. São utilizadas diversas doses de fármaco distintas, para que os resultados forneçam informações importantes para determinar a dose ótima eficaz e o regime terapêutico (frequência e duração). Os ensaios de Fase II podem ser divididos em duas sub-etapas: IIa e IIb. A fase IIa corresponde ao estudo da eficácia em pequenas amostras de doentes – “*proof of concept*” – enquanto a fase IIb se dedica ao estudo da eficácia e segurança, numa amostra de doentes superior, para determinar a dose ótima a utilizar na fase seguinte.¹¹⁻¹³ Existem vários exemplos de medicamentos, particularmente os que têm indicação para o tratamento de doenças órfãs e/ou oncológicas, que obtiveram AIM com base em resultados de estudos de fase II, sem terem sido avaliados em estudos de fase III.
- **Fase III** – Também designados de estudos confirmatórios, por terem como objetivo primordial verificar a eficácia do fármaco em estudo numa amostra de doentes significativamente maior (largas centenas a milhares). Randomizados, controlados e com dupla ocultação, são estudos extremamente importantes na produção de evidência que suporte a hipótese estabelecida à partida. Os resultados deste tipo de estudo permitem robustecer o pedido de AIM de um novo medicamento junto das autoridades reguladoras.^{11,12}

Embora sejam reconhecidos como o delineamento de estudo mais robusto e apropriado para avaliar a eficácia de um fármaco, os ensaios clínicos, randomizados e controlados com dupla ocultação conduzidos na fase pré-comercialização têm limitações metodológicas inerentes. Em primeiro lugar, utilizam critérios de inclusão e exclusão restritivos, que tornam a amostra de doentes o mais homogénea possível na tentativa de diminuir o efeito das variáveis

I. Introdução

de confundimento nos resultados. Grupos de indivíduos vulneráveis (idosos, crianças, mulheres grávidas) são frequentemente excluídos, assim como doentes com múltiplas patologias e/ou com medicação concomitante. Depois, o número de doentes recrutados para os estudos é insuficiente para permitir a deteção de efeitos adversos raros. Por exemplo, para que um evento adverso com frequência de 0,01% seja detetado, é necessária uma amostra de mais de 100 000 indivíduos, o que é, praticamente, inexecutável num RCT.¹⁴ Além disso, a curta duração do estudo inviabiliza a avaliação de segurança e eficácia do medicamento experimental a longo prazo, incluindo a deteção de eventos adversos de longo tempo de latência. Adicionalmente, as condições de acompanhamento dos participantes nos ensaios clínicos - número de visitas médicas, número e tipo de testes executados, monitorização de eventos - não são passíveis de reproduzir em ambiente de prática clínica. Também as estratégias de tratamento são fixadas *a priori*, onde as dosagens e/ou combinações de fármacos utilizadas são estabelecidas no protocolo. Por fim, para obter a AIM, é necessário avaliar a eficácia e segurança do fármaco, mas não é obrigatória a avaliação do fármaco em relação a outro disponível para a mesma indicação terapêutica. Deste modo, os estudos são frequentemente controlados por placebo, visto ser mais fácil provar a eficácia do fármaco em avaliação. Porém, aos decisores clínicos importa ter informações acerca da eficácia da nova intervenção farmacológica em comparação às outras alternativas existentes para a mesma indicação terapêutica.^{11,14,15}

As limitações metodológicas referidas anteriormente reforçam a necessidade de se conduzirem outros estudos que permitam avaliar a efetividade e a segurança do novo medicamento, nomeadamente em condições de utilização real (i.e., na prática clínica), como forma de evitar a eventual sobrevalorização da eficácia e subvalorização de segurança pelos ensaios clínicos realizados na fase de pré-comercialização.¹⁵

I.2.2. Estudos Clínicos Pós-comercialização

Após a entrada do novo medicamento no mercado, podem executar-se diversos tipos de estudos farmacoepidemiológicos com vista a avaliar os efeitos do fármaco na prática clínica e a longo prazo, bem como a determinar a sua efetividade. Os estudos pós-comercialização permitem avaliar o fármaco em diferentes subpopulações, noutras indicações terapêuticas para

a mesma doença ou para patologias distintas, ou mesmo noutras dosagens e formas de administração.^{14,16} Por produzirem evidência cumulativa, são estudos relevantes para o fármaco em causa, sobretudo em matéria de efetividade e segurança. Por essa razão, contribuem frequentemente para eventuais alterações de rotulagem, emissão de alertas de segurança (ex.: “Black Box Warning” pela FDA) e, em último caso, para a suspensão ou revogação da AIM e conseqüente retirada do mercado.¹⁶

São várias as situações que podem determinar a condução de estudos clínicos pós-comercialização. Entre eles, encontram-se os seguintes:

- Pedido expresso da entidade regulamentar aquando do processo de aprovação do novo fármaco;
- Iniciativa do titular, para suportar diversos aspetos do desenvolvimento do medicamento;
- Iniciativa de investigadores e académicos, após a aprovação do medicamento.

Entre os diferentes delineamentos de estudos pós-comercialização, salientam-se os ensaios clínicos de fase IV e estudos observacionais não-experimentais (estudos de coorte, estudos de caso-controlo, etc.).^{14,17}

Os ensaios clínicos de fase IV focam-se essencialmente em questões de segurança e os seus *endpoints* são, normalmente, avaliados de forma prospetiva. Utilizam amostras populacionais muito maiores e mais heterogéneas do que as amostras incluídas nos Ensaio Clínicos Randomizados e Controlados (*Randomized Controlled Trial*, RCT) de fase III e têm critérios de inclusão menos restritivos. São, portanto, estudos que tendem a reproduzir melhor as condições da vida real e da prática clínica rotineira. Representam, frequentemente, uma oportunidade para avaliar segurança e eficácia em indivíduos vulneráveis, como a população pediátrica.^{14,15}

Os estudos de coorte utilizam a fração de uma população maior (coorte) e acompanham-na ao longo do tempo, com o objetivo de verificar diferenças nos *outcomes* de interesse. São frequentemente utilizados para comparar doentes expostos com doentes não expostos a um determinado fator de risco (ex.: um medicamento). Para tal, utilizam, frequentemente, como medida de associação o Risco Relativo (RR), que corresponde à razão entre o risco de doença no grupo exposto e o risco de doença no grupo não exposto. Após o seu cálculo, um RR superior a 1 sugere que a exposição ao fator em causa está associada ao aumento do risco de

I. Introdução

desenvolver doença, enquanto um RR inferior a 1 sugere que a exposição tem caráter protetor, uma vez que diminui o risco de desenvolver doença. Em caso do RR ser igual a 1, o risco de desenvolver doença é indiferente da exposição, pois é igual em ambos os grupos. A coorte pode ser estudada prospetivamente, isto é, partindo da causa para estudar o efeito ao longo do tempo, como também retrospectivamente, após ocorrência do *outcome* de interesse, mas em que é possível recriar a exposição passada através de registos clínicos, questionários e entrevistas.¹⁷

Os estudos de caso-controlo utilizam uma amostra de indivíduos com determinada doença e comparam-na a um grupo controlo de indivíduos que não apresentam doença, com o objetivo de verificar diferenças em exposições passadas (estudo retrospectivo).¹⁷ Para cada fator de risco encontrado, é calculada, frequentemente, a Razão de Odds (OR), que corresponde à razão entre a probabilidade de ser exposto sendo doente e a probabilidade de ser exposto sendo controlo. Um OR superior a 1 sugere que os indivíduos doentes verificam maior probabilidade de ter estado em contacto com o fator de risco do que os controlos, o que propõe uma associação entre o fator de risco e a doença. Já um OR inferior a 1 indica que o fator de risco tem ação protetora da doença. Caso o OR seja igual a 1, não existe associação. Por partirem de casos de doença, os estudos de caso-controlo são os mais indicados para estudar doenças raras. Contudo, a seleção dos controlos é uma das grandes limitações, uma vez que a inclusão de controlos inapropriados aumenta o viés de seleção, que se irá refletir nas conclusões desse mesmo estudo.¹⁷

1.3. Dados do Mundo Real

Atualmente, não existe consenso acerca da definição dos dados do mundo real (*real-world data*, RWD).¹⁸ Porém, o conceito mais reconhecido afere que os RWD correspondem a toda a informação obtida fora do contexto de RCTs, prospetiva e retrospectivamente, através de fontes como os registos do doente, registos médicos eletrónicos e estudos observacionais.^{18,19} Embora esta tipologia de dados possa ter limitações, sobretudo ao nível da recolha e validação de informação, os seus pontos fortes tornam vantajosa a sua análise e respetivo estudo. A forma de utilização do medicamento pelos doentes é variável após a entrada do medicamento

no mercado. Fatores como as múltiplas indicações terapêuticas, a população-alvo (largas amostras de doentes, diferentes idades, género, co-morbilidades, polimedicação), a situação socioeconómica, a adesão e o acesso a cuidados de saúde, contribuem para a heterogeneidade dos RWD.^{19,20} Por essa razão, estes dados são fundamentais para avaliar a efetividade do fármaco, isto é, estudar de que forma se comporta o novo medicamento em condições de prática clínica e não em condições artificialmente experimentais a que se submeteu para provar a sua eficácia (em RCTs).

Recentemente, a indústria farmacêutica, as autoridades regulamentares, as agências de avaliação de tecnologias de saúde (*Health Technology Assessment*, HTA) e outras entidades/instituições semelhantes têm vindo a explorar formas de utilizar a evidência do mundo real como forma de complementar os dados provenientes dos estudos pré-comercialização e produzir informações robustas sobre a efetividade dos medicamentos.¹⁸ Esta evidência pode ser, portanto, um excelente contributo para os decisores clínicos que, ao praticarem as premissas da medicina baseada na evidência, necessitarão da melhor informação disponível sobre efetividade, no momento da seleção da abordagem terapêutica mais adequada.

II. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

O objetivo primordial desta revisão sistemática é comparar os resultados de eficácia obtidos para os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (iDPP-4) nos ensaios clínicos pré-comercialização com os resultados obtidos na prática clínica com os mesmos medicamentos.

Espera-se que os resultados do presente estudo possam fornecer evidências acerca da validade externa dos resultados dos ensaios clínicos, bem como da extensão na qual os doentes diabéticos beneficiam da terapêutica antidiabética na prática clínica e que estas evidências possam servir para auxiliar a tomada de decisão clínica, regulamentar e política.

III. MÉTODOS

3. MÉTODOS

O protocolo da presente revisão sistemática foi elaborado em conformidade com a orientação *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis Protocols (PRISMA-P 2015)*²¹. Foram seguidas as linhas orientadoras produzidas pelo *Centre for Reviews and Dissemination* da Universidade de York, para a execução de revisões em saúde,²² e os resultados foram relatados de acordo com a declaração PRISMA.²³ Por se tratar de uma revisão sistemática de estudos previamente publicados, não é necessária a aprovação por parte de comissões de ética.

O protocolo desta revisão sistemática foi adaptado a partir do protocolo publicado, após revisão por pares, na revista científica *BMJ Open*.²⁴ Foram feitas quatro adaptações face ao protocolo original: a) avaliou-se apenas um *outcome*; b) não foram identificados RCTs de fase III individuais na fase de pré-comercialização, tendo os resultados dos mesmos sido considerados através de meta-análises destes estudos; c) não foi possível efetuar pesquisa bibliográfica na Embase; d) não foi realizada meta-análise para comparação quantitativa de resultados pré- e pós-comercialização, tendo sido efetuada apenas uma análise descritiva da informação identificada.

3.1. Critérios de Elegibilidade

Todos os estudos foram avaliados quanto à sua elegibilidade através dos critérios definidos pela metodologia PICOS, detalhadamente descrita em seguida:

P: *Participants* – Estudos cuja população corresponde a doentes diabéticos do tipo 2 para os quais foi prescrito/administrado um inibidor da DPP-4.

I: *Intervention* – Estudos que incluem a avaliação de inibidores da DPP-4 aprovados em Portugal (alogliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina e vildagliptina).

3. Métodos

C: *Comparators* – Estudos que avaliam a intervenção comparativamente a placebo, a um tratamento ativo (outro inibidor da DPP-4 ou outro antidiabético) ou à ausência de tratamento.

O: *Outcomes* – Estudos que apresentam resultados para o seguinte *endpoint* de eficácia: alteração média do valor da hemoglobina A1C (HbA1c) desde a linha de base até ao final do seguimento dos doentes.

S: *Study Design*: RCTs de fase IV, estudos pragmáticos e estudos observacionais (i.e., estudos de coorte, prospetivos, retrospectivos ou ambispetivos; e estudos de caso-controlo) para avaliação de resultados do mundo real (RWD). Não foram considerados relatórios de casos ou séries de casos. Não se instituíram restrições no tempo de seguimento (*follow-up*) dos doentes.

3.2. Fontes de Informação

A pesquisa na literatura foi executada entre agosto de 2020 e setembro de 2020, com o objetivo de identificar estudos relevantes que tivessem avaliado a eficácia e/ou efetividade dos inibidores da DPP-4 no tratamento da diabetes tipo 2. Para tal, foram consultadas as seguintes bases de dados: MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Cochrane Controlled Register of Trials (<http://www.cochranelibrary.com/central>) e ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrials.gov>) desde o seu início até Setembro de 2020. A literatura cinzenta (*Grey Literature*) não foi considerada, uma vez que o objetivo da revisão sistemática consistiu na extração de dados relativos a resultados avaliados nos estudos publicados.

3.3. Estratégia de Pesquisa

Realizou-se a pesquisa utilizando o nome do fármaco, incluindo a classe farmacoterapêutica e denominação comum internacional (*international non-proprietary name*), bem como a combinação de termos *thesaurus* e termos livres.

Consideraram-se os filtros “*Clinical Trial, Phase IV*” e “*Observational Study*”, não tendo sido usados filtros de linguagem.

A estratégia de pesquisa encontra-se detalhadamente descrita na Tabela I.

3.4. Seleção de Estudos

Os títulos e *abstracts* de cada artigo resultante da pesquisa foram submetidos a um processo de *screening* por parte de dois investigadores, que de forma independente avaliaram a sua relevância. A versão integral dos estudos decorrentes desse processo foi posteriormente selecionada em função do cumprimento dos critérios de inclusão especificados. Os casos de desacordo foram resolvidos através de discussão e consenso com um terceiro investigador.

3.5. Extração de Dados

A extração de dados de cada estudo incluído foi concretizada por dois investigadores independentes e compreendeu o seguinte: referência bibliográfica, ano de publicação, tipo de estudo, desenho de estudo, duração do estudo clínico, intervenção (nome, dosagem e frequência), comparador (nome, dosagem e frequência) e a média da alteração do valor de HbA1c na linha de base.

3. Métodos

Tabela I – Estratégia utilizada na pesquisa na literatura.

Search	Equation
#1	Alogliptin (Supplementary Concept)
#2	Alogliptin
#3	#1 OR #2
#4	Linagliptin (MeSH)
#5	Linagliptin
#6	#4 OR #5
#7	Saxagliptin (Supplementary Concept)
#8	Saxagliptin
#9	#7 OR #8
#10	Sitagliptin Phosphate (MeSH)
#11	Sitagliptin
#12	#10 OR #11
#13	Vildagliptin (MeSH)
#14	Vildagliptin
#15	#13 OR #14
#16	Dipeptidyl-peptidase IV inhibitors (MeSH)
#17	Dipeptidyl-peptidase IV inhibitors
#18	Dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors
#19	#16 OR #17 OR #18
#20	#3 OR #6 OR #9 OR #12 OR #15 OR #19
#21	#20; Filters: “Clinical Trial Phase IV”
#22	#20; Filters: “Observational Study”

3.6. Análise dos Dados e Métodos Estatísticos

A informação identificada a partir dos estudos incluídos nesta revisão sistemática foi analisada através de estatística descritiva. As análises estatísticas foram realizadas no Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, Santa Rosa, CA, USA).

IV. Resultados

4. RESULTADOS

4.1. Seleção de Estudos Completos

Após pesquisa na base de dados *Cochrane*, foram obtidos 3888 artigos, aos quais se somaram 225 e 100 resultados provenientes das pesquisas na *Medline* (via *Pubmed*) e *ClinicalTrials.gov*, respetivamente. Ao total de artigos identificados (n=4213) foram removidos os duplicados, restando uma amostra de 2592 artigos potencialmente relevantes.

Em seguida, submeteu-se a amostra resultante ao processo de revisão de títulos e resumos, que levou à exclusão de 1773 artigos. Os motivos anexos à decisão prenderam-se, sobretudo, com o facto de se tratarem de artigos alheios ao tema, protocolos, populações não diabéticas do tipo 2, revisões narrativas e artigos de opinião, fundamentos esses que não preenchem os critérios de inclusão anteriormente referidos.

Por conseguinte, foram avaliados 819 estudos completos quanto à sua elegibilidade. O processo originou a remoção de 745 estudos, pelo facto de não cumprirem os seguintes critérios: tipo de estudo (n=353); população (n=3); intervenção (n=205); *outcome* de interesse (n=141); idioma (n=10). Dos 353 artigos removidos devido ao tipo de estudo, 3 são estudos de fase I, 47 de fase II, 198 de fase III, 65 são sub-análises, 8 são meta-análises, 6 são resumos de conferências e 26 outro tipo não especificado. Registaram-se ainda 23 e 10 exclusões, por falta de artigo/resultados e duplicados, respetivamente.

Foram, por fim, seleccionados e incluídos 74 estudos na análise qualitativa, como é ilustrado na Figura 1.

4.2. Caracterização dos Estudos

A amostra incluída divide-se em função do tipo de estudo, tendo sido obtidos 21 RCT de fase IV, 22 estudos pragmáticos e 31 estudos observacionais de Coorte, dos quais 22 são prospetivos, oito são retrospectivos e um é ambispetivo. Não se verificou a existência de estudos observacionais de caso-controlo na amostra de estudos incluídos. Os estudos contidos na análise qualitativa encontram-se detalhadamente descritos na Tabela 2.

4.2.1. Alogliptina

Não foram incluídos estudos de fase IV e pragmáticos cuja intervenção correspondesse à Alogliptina. No entanto, foram analisados quatro estudos observacionais, divididos quanto ao seu delineamento em três estudos de coorte prospetivos e um estudo de coorte retrospectivo. Todos eles estudaram a alogliptina como intervenção em regime de monoterapia.

Quanto à duração do tratamento com alogliptina, os estudos de coorte prospetivos variaram entre o mínimo de 26 semanas e o máximo de 156 semanas. O único estudo de coorte retrospectivo considerado incluiu um período de tratamento de 52 semanas.

Apenas um estudo apresentou dados relativos a dosagem e frequência, que correspondeu a 25mg, uma vez por dia, respetivamente.

Todos os estudos considerados apresentaram apenas um braço de tratamento (*single-arm*).

Os valores da alteração média de HbA1c em relação à linha de base variaram entre o decréscimo mínimo 0.14% e o decréscimo máximo de 1.3%, e registaram o valor médio de -0,88% nos estudos de coorte prospetivos. Já o estudo de coorte retrospectivo registou uma redução de 0,54% do valor da linha de base de HbA1c.

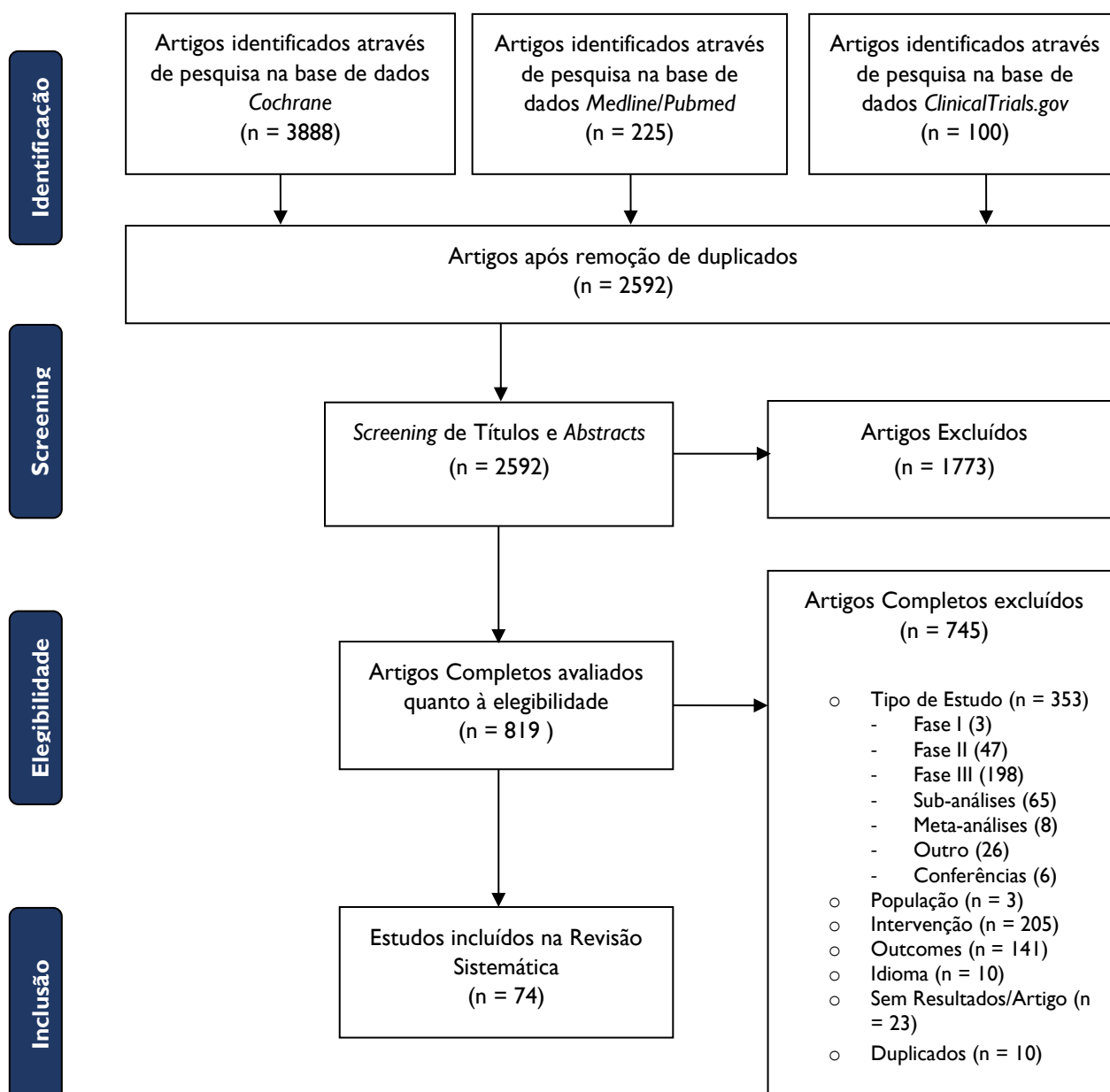


Figura 1 – Fluxograma ilustrativo do processo de seleção de estudos.

4.2.2. Linagliptina

Foram incluídos cinco estudos de fase IV onde a intervenção avaliada foi a linagliptina. Destes, quatro avaliaram-na em monoterapia e um em associação com metformina. Foi ainda incluído um estudo pragmático e três estudos observacionais de coorte, dos quais dois apresentaram o delineamento prospetivo e um o delineamento retrospectivo. Todos os estudos observacionais referidos estudaram a intervenção em monoterapia.

No que concerne à duração do tratamento com linagliptina, registou-se o mínimo de 24 semanas e o máximo de 52 semanas, nos estudos de fase IV que avaliaram o fármaco em

monoterapia. Já no estudo de fase IV cuja intervenção foi a associação com a metformina, o período correspondeu a 14 semanas. O único estudo pragmático incluído teve como duração da terapêutica 12 semanas. Relativamente aos estudos observacionais, o delineamento de coorte prospetivo registou as durações de 24 e 156 semanas, e o delineamento de coorte retrospectivo registou a duração de 26 semanas.

A dosagem e frequência utilizada foi de 5mg uma vez por dia em todos os estudos cuja intervenção foi a linagliptina, à exceção do estudo observacional de coorte retrospectivo onde tal informação não foi mencionada.

Os comparadores do estudo pragmático e dos estudos de fase IV avaliadores da linagliptina em monoterapia foram a insulina glargina, voglibose e placebo. O estudo de fase IV que avaliou a associação linagliptina-metformina, comparou a intervenção com uma dose elevada de metformina. Todos os estudos observacionais incluídos apresentaram apenas um braço de tratamento.

Nos estudos de fase IV cujo regime da intervenção foi a monoterapia, a diferença entre tratamentos demonstrou uma redução de valor de HbA1c em relação à linha de base favorável à linagliptina em dois estudos (-0,58% e -0,63%) e favoráveis aos comparadores nos restantes dois estudos (+0,1% e +0,2%). O estudo de fase IV com regime de associação registou uma diferença entre tratamentos de -0,01%. O ensaio clínico pragmático incluído verificou uma diferença entre tratamentos de -0,40%. Quanto aos estudos observacionais de coorte, os prospetivos registaram um decréscimo médio de 1,2% e o retrospectivo verificou uma redução de 0,51%.

4.2.3. Saxagliptina

Dos cinco estudos de fase IV incluídos, nos quais a intervenção corresponde à saxagliptina, três compreendem o regime de monoterapia e dois o regime de associação com metformina. Foi, adicionalmente, incluído um estudo pragmático e um estudo observacional cujo delineamento é o coorte ambispetivo.

Em relação à duração do tratamento, registou-se o mínimo de 24 semanas e o máximo de 52 semanas, nos estudos de fase IV que avaliaram o fármaco em monoterapia. Os estudos de fase IV que estudaram a associação saxagliptina-metformina e o estudo pragmático incluído

tiveram o mesmo período de tratamento: 24 semanas. O estudo ambispetivo registou uma duração de cerca de 104 semanas.

A dosagem e frequência utilizada foi de 5mg, uma vez por dia, em todos os estudos cuja intervenção foi a linagliptina, à exceção do estudo observacional de coorte ambispetivo, onde não foi reportada a dosagem.

Os comparadores dos estudos de fase IV, avaliadores da saxagliptina em monoterapia, foram a glimepirida e a acarbose. As associações saxagliptina-metformina foram comparadas com a metformina em monoterapia. O estudo pragmático comparou a eficácia da saxagliptina com a sitagliptina e a vildagliptina. Já o estudo observacional apresentou apenas um braço de tratamento.

A diferença da alteração média do valor de HbA1c registado na linha de base entre intervenção e comparador, nos estudos de fase IV que avaliaram a monoterapia, foi favorável à saxagliptina num estudo (-0,04% vs acarbose) e desfavorável em dois estudos (0,06% e 0,2% vs glimepirida). As duas associações saxagliptina-metformina demonstraram um decréscimo superior às respetivas monoterapias (-0,47% e -1,3%). O estudo pragmático registou uma diferença favorável à saxagliptina quando comparada com a sitagliptina (-0,14%) e uma diferença desfavorável quando comparada com a vildagliptina (+0,13%). O estudo observacional registou um decréscimo de -1,0%.

4.2.4. Sitagliptina

A sitagliptina foi a intervenção avaliada em quatro estudos de fase IV incluídos, dos quais dois em monoterapia e dois em associação com metformina. Incluíram-se ainda sete estudos pragmáticos, dos quais seis deles avaliaram o fármaco em monoterapia e o restante avaliou em associação com metformina. Três estudos observacionais de coorte prospetivo avaliaram a sitagliptina em monoterapia. Em associação com metformina, registam-se dois estudos de coorte prospetivo. Já os estudos de coorte retrospectivo incluíram duas avaliações em monoterapia e três em associação com metformina.

No que respeita à duração do tratamento dos diferentes tipos de estudo, nos estudos de fase IV, que avaliaram o fármaco em monoterapia, verificaram-se períodos de tratamento entre as 24 e as 52 semanas. Nos estudos de fase IV cuja intervenção foi a associação com

metformina, os períodos corresponderam a 24 e 30 semanas. A duração da terapêutica mínima foi de 12 semanas e a duração máxima foi de 52 semanas entre os estudos pragmáticos incluídos. Relativamente à investigação observacional, os estudos de coorte prospetivos registaram durações entre as 12 e as 156 semanas, e os estudos de coorte retrospectivos registaram durações entre as 12 e as 208 semanas.

A dosagem e frequência utilizada variou entre 50 e 100mg, uma a duas vezes por dia, nos estudos onde tal foi referido.

Os comparadores dos estudos incluídos variaram entre glibenclamida, pioglitazona, glimepirida, voglibose, metformina, ausência de tratamento e outros fármacos não iDPP-4. O estudo pragmático cuja intervenção é a associação sitagliptina-metformina utilizou como comparador a associação insulina glargina-metformina.

Nos estudos de fase IV cujo regime da intervenção foi a monoterapia, a diferença entre tratamentos na redução média do valor de HbA1c da linha de base foi favorável ao comparador nos 2 estudos considerados (0.1% vs glibenclamida e 0.23% vs pioglitazona). Já os estudos de fase IV que consideraram a associação com metformina registaram uma diferença favorável em relação ao comparador (-1,0% e -0,78%). Por seu lado, apenas um estudo pragmático registou uma diferença do valor de decréscimo da HbA1c favorável ao comparador (+0.092% vs pioglitazona). Todos os estudos observacionais incluídos registaram diferenças do valor de decréscimo da HbA1c da linha de base favoráveis à intervenção sitagliptina, à exceção de um estudo de coorte prospetivo que opôs a intervenção sitagliptina-metformina à terapêutica tripla sitagliptina-glimepirida-metformina (DIF= +0,1%).

4.2.5. Vildagliptina

Foram incluídos sete estudos de fase IV, cinco dos quais avaliaram a intervenção vildagliptina em monoterapia. Os restantes dois estudos avaliaram a mesma intervenção em associação com metformina. Os 13 estudos pragmáticos incluídos subdividem-se, quanto à intervenção, em 12 intervenções de vildagliptina em monoterapia e uma em associação com metformina. Foram incluídos 12 estudos observacionais de coorte prospetivo, entre os quais sete avaliaram a vildagliptina em monoterapia e cinco avaliaram a associação com metformina.

Foi incluído apenas um estudo de coorte retrospectivo que avaliou a associação vildagliptina-metformina.

As durações do tratamento com vildagliptina variaram entre o mínimo de oito semanas e o máximo de 52 semanas, nos estudos de fase IV. No caso dos estudos pragmáticos, os períodos de tratamento variaram entre as quatro e as 104 semanas. Já nos estudos observacionais de coorte, a duração mínima registada foi de quatro semanas e a máxima de 73 semanas.

A dosagem mais utilizada foi de 50mg, com frequência variável entre uma a duas vezes por dia.

Os comparadores dos estudos incluídos variaram entre o placebo, a metformina, outros comparadores ativos (glimepirida, gliclazida, voglibose, pioglitazona) e a vildagliptina em regime bi-diário.

Quanto à média do decréscimo do valor de HbA1c da linha de base, os estudos de fase IV revelaram uma diferença favorável à vildagliptina, exceto em 2 estudos onde a diferença foi positiva (0,12% vs gliclazida e 0,1% vs glimepirida). Adicionalmente, a administração bi-diária de vildagliptina revelou-se superior relativamente à frequência de uma dose diária, com uma diferença entre tratamentos de 0,2%. As associações vildagliptina-metformina revelaram um controlo glicémico superior, com diferenças de -0,14% e -0,82%. Os estudos pragmáticos revelaram diferenças globalmente favoráveis à vildagliptina, exceto em três estudos onde a diferença foi favorável ao respetivo comparador. Um cenário semelhante foi registado nos estudos observacionais de coorte, onde a diferença foi desfavorável à intervenção em apenas três estudos (0,2%; 0,12% vs vildagliptina-metformina e 0,49% vs vildagliptina-metformina bi-diário).

Tabela 2 – Síntese dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Referência	Título	Ano	Tipo de Estudo	Design	Duração	Background	Intervenção			Comparador			Outcomes
							Nome	Dosagem	Frequência	Nome	Dosagem	Frequência	
Umpierrez GE et al. ²⁵	A Randomized Controlled Study Comparing a DPP4 Inhibitor (Linagliptin) and Basal Insulin (Glargine) in Patients With Type 2 Diabetes in Long-term Care and Skilled Nursing Facilities: Linagliptin-LTC Trial	2017	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado	Fase IV	26 semanas	Metformina	Linagliptina	5mg	uma vez ao dia	Insulina Basal Glargina	0.1 U/kg dose inicial	uma vez ao dia	LINA: -1.1%; INSU: -1.2%; DIF= 0.1%
Parthan G et al. ²⁶	Effect of Linagliptin and Voglibose on metabolic profile in patients with Type 2 Diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial	2018	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado	Fase IV	26 semanas	-	Linagliptina	5mg	uma vez ao dia	Voglibose; Placebo	0.2 mg; -	três vezes ao dia; uma vez ao dia	LINA: -0.2%; VOG: -0.4%; PBO: 0.0%; DIF (vs Vog): 0.2%; DIF (vs PBO): -0.2%
Araki E et al. ²⁷	Long-Term Efficacy and Safety of Linagliptin in a Japanese Population with Type 2 Diabetes Aged ≥ 60 Years Treated with Basal Insulin: A Randomised Trial	2019	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado	Fase IV	52 semanas	Insulina ± metformina/inibidores α-glicosidase	Linagliptina	5mg	uma vez ao dia	Placebo	-	uma vez ao dia	LINA: -0.86%; PBO: -0.29%; DIF= -0.58%
Ledesma G et al. ²⁸	Efficacy and safety of linagliptin to improve glucose control in older people with type 2 diabetes on stable insulin therapy: A randomized trial	2019	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado	Fase IV	24 semanas	Insulina basal	Linagliptina	5mg	uma vez ao dia	Placebo	-	uma vez ao dia	LINA: -1.01%; PBO: -0.38% DIF= -0.63%
Ji L et al. ²⁹	Efficacy and Safety of Linagliptin Co-Administered with Low-Dose Metformin Once Daily Versus High-Dose Metformin Twice Daily in Treatment-Naive Patients with Type 2 Diabetes: a Double-Blind Randomized Trial	2015	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado	Fase IV	14 semanas	-	Linagliptina + Metformina (LD)	5mg + 500-1000mg	uma vez ao dia	Metformina (HD)	1000mg (Dose Máxima diária 2000mg)	duas vezes ao dia	LINA+MET: -0.99%; MET: -0.98%; DIF= -0.01%

4. Resultados

Referência	Título	Ano	Tipo de Estudo	Design	Duração	Background	Intervenção			Comparador			Outcomes
							Nome	Dosagem	Frequência	Nome	Dosagem	Frequência	
Schernthaler G et al. ³⁰	Efficacy and tolerability of saxagliptin compared with glimepiride in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled study (GENERATION)	2015	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado	Fase IV	52 semanas	Metformina	Saxagliptina	5mg/dia	-	Glimepirida	1mg/dia (aumentando até 6mg)	-	SAXA: -0.44%; GLIM: -0.64%; DIF= 0.2%
Du J et al. ³¹	Efficacy and Safety of Saxagliptin Compared with Acarbose in Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Uncontrolled on Metformin Monotherapy: Results of a Phase IV Open-Label Randomized Controlled Study (The SMART Study)	2017	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado	Fase IV	24 semanas	Metformina	Saxagliptina	5mg	uma vez ao dia	Acarbose	50mg (aumentando até 100mg, se necessário)	três vezes ao dia	SAXA: -0.82; ACA: -0.78%; DIF= -0.04%
Gu T et al. ³²	Comparative effect of saxagliptin and glimepiride with a composite endpoint of adequate glycaemic control without hypoglycaemia and without weight gain in patients uncontrolled with metformin therapy: Results from the SPECIFY study, a 48-week, multi-centre, randomized, controlled trial	2018	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado	Fase IV	48 semanas	Metformina (1500 mg)	Saxagliptina	5mg	uma vez ao dia	Glimepirida	1mg (aumentando até 4mg)	uma vez ao dia	SAXA: -0.93%; GLIM: -0.99%; DIF= 0.06%
Hermans M et al. ³³	Effects of saxagliptin added to sub-maximal doses of metformin compared with uptitration of metformin in type 2 diabetes: the PROMPT study	2012	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado	Fase IV	24 semanas	Metformina 1500mg/dia (2500mg de manhã e 500mg à tarde)	Saxagliptina (em associação)	5mg	uma vez ao dia	Metformina	500mg	uma ou duas vezes ao dia (dependendo do nível de aumento - Dose Máxima Diária: 2500mg)	SAXA+MET: -0.47%; MET: -0.38%; DIF= -0.09%

Referência	Título	Ano	Tipo de Estudo	Design	Duração	Background	Intervenção			Comparador			Outcomes
							Nome	Dosagem	Frequência	Nome	Dosagem	Frequência	
Tao T et al. ³⁴	Comparison of glycemic control and β -cell function in new onset T2DM patients with PCOS of metformin and saxagliptin monotherapy or combination treatment	2018	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado	Fase IV	24 semanas	-	Saxagliptina; Metformina; Metformina + Saxagliptina	5mg; 2000mg; 2000mg + 5mg	-	-	-	SAXA: -1.1%; MET: -1.1%; MET+SAXA: -1.3%	
Derosa G et al. ³⁵	A Randomized, Double-Blind, Comparative Therapy Evaluating Sitagliptin Versus Glibenclamide in Type 2 Diabetes Patients Already Treated with Pioglitazone and Metformin: A 3-Year Study	2013	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado	Fase IV	156 semanas	Metformina 2200mg/dia + pioglitazone 30mg/dia	Sitagliptina	100mg	uma vez ao dia	Glibenclamide	5mg	três vezes ao dia	SITA: -0.4%; GLIB: -0.5%; DIF= 0.1%
Liu S et al. ³⁶	Efficacy and safety of adding pioglitazone or sitagliptin to patients with type 2 diabetes insufficiently controlled with metformin and a sulfonylurea	2013	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado	Fase IV	24 semanas	Metformina (≥ 1500 mg/d) e/ou Sulfonilureias	Sitagliptina	100mg	uma vez ao dia	Pioglitazone	30mg	uma vez ao dia	SITA: -0.71%; PIO: -0.94%; DIF= 0.23%
NCT00832390 ³⁷	Study to Assess the Efficacy and Safety of Sitagliptin in Recently Diagnosed, Naive Type 2 Diabetics With Inadequate Glycemic Control on Diet and Exercise (0431-158)	2008	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado	Fase IV	24 semanas	-	Sitagliptina; Sitagliptina + Metformina	100mg; 100mg + não especificado	uma vez ao dia	Terapêutica Padrão (sem iDPP-4)	-	-	SITA: -0.2%; SITA+MET: -1.0%; STAND: 0.0 (0.0 to 0.0)%
Kim SS et al. ³⁸	Efficacy and safety of sitagliptin/metformin fixed-dose combination compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes: A multicenter randomized double-blind study	2016	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado	Fase IV	30 semanas	Sitagliptina + Metformina (50+500mg) e glimepirida (1mg)	Sitagliptina + Metformina	50mg + 500-1000mg	duas vezes ao dia	Glimepirida	1-6mg/dia	-	SITA+MET: -1.49%; Glimepiride: -0.71%; DIF= -0.78%

4. Resultados

Referência	Título	Ano	Tipo de Estudo	Design	Duração	Background	Intervenção			Comparador			Outcomes
							Nome	Dosagem	Frequência	Nome	Dosagem	Frequência	
NCT01882907 ³⁹	Safety and Efficacy Study to Compare Vildagliptin to Pioglitazone as Adding on Metformin in Type 2 Diabetes	2013	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado	Fase IV	16 semanas	Metformina	Vildagliptina	50mg	duas vezes ao dia	Pioglitazona	15mg	duas vezes ao dia	VILDA: -0.94%; PIO: -0.60%; DIF= -0.34%
Hassanein M et al. ⁴⁰	A double-blind, randomized trial, including frequent patient-physician contacts and Ramadan-focused advice, assessing vildagliptin and gliclazide in patients with type 2 diabetes fasting during Ramadan: the STEA DFAS T study	2014	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado	Fase IV	8 semanas	Metformina (1500–2500 mg/dia)	Vildagliptina	50mg	duas vezes ao dia	Gliclazida	Dose equivalente à SU em múltiplos de 80mg	-	VILDA: -0.01%; GLIC: -0.13%; DIF= 0.12%
NCT01766778 ⁴¹	Early add-on Vildagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by Metformin	2015	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado	Fase IV	52 semanas	Metformina	Vildagliptina	50mg	uma vez ao dia	Vildagliptina	50mg	duas vezes ao dia	QD: -0.8 ± 1.0%; BID: -1.0 ± 1.2%; DIF= 0.2%
Kim G et al. ⁴²	The efficacy and safety of adding either vildagliptin or glimepiride to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus	2017	Estudo Aleatorizado e Controlado	Fase IV	12 semanas	Metformina	Vildagliptina	50mg	duas vezes ao dia	Glimepirida	2mg	uma vez ao dia	VILDA: -0.8%; GLIM: -0.9%; DIF= 0.1%
Kim NH et al. ⁴³	Effects of Vildagliptin or Pioglitazone on Glycemic Variability and Oxidative Stress in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin Monotherapy: A 16-Week, Randomised, Open Label, Pilot Study	2017	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado	Fase IV	16 semanas	-	Vildagliptina	50mg	duas vezes ao dia	Pioglitazona	15mg	uma vez ao dia	VILDA: -0.8%; PIO: -0.7%; DIF= -0.1%
NCT01582243 ⁴⁴	Safety and Efficacy of Vildagliptin Plus Metformin (SPC) Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Patients	2015	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado	Fase IV	24 semanas	-	Vildagliptina + Metformina (SPC)	50mg + 500mg	duas vezes ao dia	-	-	-	DIF= -0.82%

Referência	Título	Ano	Tipo de Estudo	Design	Duração	Background	Intervenção			Comparador			Outcomes
							Nome	Dosagem	Frequência	Nome	Dosagem	Frequência	
Ji LN et al. ⁴⁵	Efficacy and safety of combination therapy with vildagliptin and metformin versus metformin uptitration in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a randomized, open-label, prospective study (VISION)	2016	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado	Fase IV	24 semanas	-	Vildagliptina + Metformina	50mg + 500mg	duas vezes ao dia + duas vezes ao dia	Metformina	500mg (aumentando até Dose Diária Total de 2000mg)	duas vezes ao dia	VILDA+MET: -0.54%; MET: -0.40%; DIF= -0.14%
Mori K et al. ⁴⁶	Linagliptin monotherapy compared with voglibose monotherapy in patients with type 2 diabetes undergoing hemodialysis: a 12-week randomized trial	2016	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado	Pragmático	12 semanas	-	Linagliptina	5mg	uma vez ao dia	Voglibose	0.2mg	três vezes ao dia	LINA: -0.60%; VOG: -0.20%; DIF= -0.40%
Li C et al. ⁴⁷	Efficacy and safety of vildagliptin, Saxagliptin or Sitagliptin as add-on therapy in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with dual combination of traditional oral hypoglycemic agents	2014	Estudo Aleatorizado	Pragmático	24 semanas	Metformina e glimepirida, acarbose ou pioglitazona	Saxagliptina; Vildagliptina; Sitagliptina	5mg; 50mg; 100mg	uma vez ao dia; duas vezes ao dia; uma vez ao dia	-	-	-	SAXA: -1.21%; VILDA: -1.34%; SITA: -1.07%; DIF(saxa-sita)= -0.14% DIF(saxa-vilda)= 0.13%
Takahata M et al. ⁴⁸	Comparative study of sitagliptin with pioglitazone in Japanese type 2 diabetic patients: the COMPASS randomized controlled trial	2012	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado	Confirmatório, Pragmático	24 semanas	Metformina, glimepirida, glibenclamida ou gliclazida	Sitagliptina	50mg, aumentando para 100mg na semana 16	-	Pioglitazona	15mg, aumentando até 30mg na semana 16	-	SITA: -0.86%; PIO: -0.58%; DIF= -0.28%
Chawla S et al. ⁴⁹	Effect of addition of either sitagliptin or pioglitazone in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus on metformin: A randomized controlled trial	2013	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado	Pragmático	16 semanas	Metformina ≥1500 mg/dia	Sitagliptina	100mg	-	Pioglitazona	30mg	-	SITA: -0.656%; PIO: -0.748%; DIF= 0,092%

4. Resultados

Referência	Título	Ano	Tipo de Estudo	Design	Duração	Background	Intervenção			Comparador			Outcomes
							Nome	Dosagem	Frequência	Nome	Dosagem	Frequência	
Matsushima Y et al. ⁵⁰	Pleiotropic effects of sitagliptin versus voglibose in patients with type 2 diabetes inadequately controlled via diet and/or a single oral antihyperglycemic agent: a multicenter, randomized trial	2016	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado	Confirmatório, Pragmático	12 semanas	Dieta e/ou um Agente hipoglicemiante (sulfonilureia, biguanida ou tiazolidinediona)	Sitagliptina	50mg	uma vez ao dia	Voglibose	0.6mg	0.2mg a cada refeição	SITA: -0.78%; VOGLI: -0.30%; DIF= -0.48%
Xiao X et al. ⁵¹	Effects of sitagliptin as initial therapy in newly diagnosed elderly type 2 diabetics: A randomized controlled study	2016	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado	Pragmático	24 semanas	Metformina 0.25-0.5g três vezes ao dia	Sitagliptina	100mg	uma vez ao dia	Glimepirida	1mg (aumentando até 4mg)	uma vez ao dia	SITA: -1.1%; GLIM: -0.8%; DIF= -0.3%
Deng X et al. ⁵²	A randomized-controlled study of sitagliptin for treating diabetes mellitus complicated by nonalcoholic fatty liver disease	2017	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado	Pragmático	52 semanas	-	Sitagliptina	50mg (até 100 mg, se necessário)	uma vez ao dia	Dieta e Exercício	-	-	SITA: -0.81%; CONTROL: -0.25%; DIF= -0.56%
Rehman Z et al. ⁵³	Comparison of mean HbA1c with Sitagliptin plus Metformin Versus Glimepiride plus Metformin for the Management of Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus	2017	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado	Pragmático	26 semanas	Metformina	Sitagliptina	50-100mg	uma vez ao dia	Glimepirida	1-2mg	uma vez ao dia	SITA: -2.9%; GLIM: -0.9%; DIF= -2.0%
Ji M et al. ⁵⁴	Sitagliptin/Metformin Versus Insulin Glargine Combined With Metformin in Obese Subjects With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes	2016	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado	Pragmático	24 semanas	-	Sitagliptina + Metformina (FDC)	50mg + 850mg	uma vez ao dia (1ª semana); duas vezes ao dia (depois da 1ª semana)	Insulina Glargina + Metformina	14.4 ± 3.2 U + 850mg	uma vez ao dia (1ª semana); duas vezes ao dia (depois da 1ª semana)	SITA+MET: -2.89%; INS+MET: -2.25%; DIF= -0.64%
Ahrén B et al. ⁵⁵	Twelve- and 52-Week Efficacy of the Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor LAF237 in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes	2004	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado	Pragmático	52 semanas	Metformina (1500–3000 mg/dia)	Vildagliptina	50mg	uma vez ao dia	Placebo	-	uma vez ao dia	VILDA(12 wk): -0.6%; PBO(12 wk): 0.1%; DIF= -0.7%; DIF(52 wk)= -1.1%

Referência	Título	Ano	Tipo de Estudo	Design	Duração	Background	Intervenção			Comparador			Alteração média do valor de HbA1c
							Nome	Dosagem	Frequência	Nome	Dosagem	Frequência	
Kikuchi M et al. ⁵⁶	Vildagliptin dose-dependently improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus	2008	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado	Pragmático	14 semanas	-	Vildagliptina	10mg, 25mg, 50mg	duas vezes ao dia	Placebo	-	duas vezes ao dia	Between-treatment differences (VILDA-PBO): -0.8% (10mg); -1.0% (25mg); -1.2% (50mg)
Bolli G et al. ⁵⁷	Comparison of vildagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin	2009	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado	Pragmático	52 semanas	Metformina 1500mg/dia	Vildagliptina	50mg	duas vezes ao dia	Pioglitazona	30mg	uma vez ao dia	VILDA: -0.6%; PIO: -0.6%; DIF= 0.0%
Iwamoto Y et al. ⁵⁸	Efficacy and safety of vildagliptin and voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes: a 12-week, randomized, double-blind, active-controlled study	2010	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado	Pragmático	12 semanas	-	Vildagliptina	50mg	uma vez ao dia	Voglibose	0.2mg	três vezes ao dia	VILDA: -0.95%; VOG: -0.38%; DIF= -0.57%
Matthews DR et al. ⁵⁹	Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study	2010	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado	Pragmático	104 semanas	Metformina	Vildagliptina	50mg	duas vezes ao dia	Glimepirida	2mg/dia dose inicial (até um máximo de 6 mg/dia)	-	VILDA: -0.1%; GLI: -0.1%; DIF= <0.3%
Jeon HJ et al. ⁶⁰	Comparison of Vildagliptin-Metformin and Glimepiride-Metformin Treatments in Type 2 Diabetic Patients	2011	Estudo Aleatorizado	Pragmático	32 semanas	Metformina 500mg	Vildagliptina	50mg	duas vezes ao dia	Glimepirida	2mg	duas vezes ao dia	VILDA: -0.94%; GLIM: -1.0%; DIF= 0.06%
Lukashevich V et al. ⁶¹	Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial	2011	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado	Pragmático	24 semanas	-	Vildagliptina	50mg	uma vez ao dia	Placebo	-	uma vez ao dia	VILDA(moderateRI): -0.7%; DIF(moderate vs PBO)= -0.5%; VILDA(severeRI): -0.9%; DIF(severe vs PBO)= -0.6%
Derosa G et al. ⁶²	Vildagliptin Added to Metformin on β -Cell Function After a Euglycemic Hyperinsulinemic and Hyperglycemic	2012	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado	Pragmático	86 semanas	Metformina 2500-500mg/dia	Vildagliptina	50mg	duas vezes ao dia	Placebo	-	duas vezes ao dia	VILDA: -1.2%; PBO: -0.8%; DIF= -0.4%

4. Resultados

Referência	Título	Ano	Tipo de Estudo	Design	Duração	Background	Intervenção			Comparador			Outcomes
							Nome	Dosagem	Frequência	Nome	Dosagem	Frequência	Alteração média do valor de HbA1c
	Clamp in Type 2 Diabetes Patients												
Pan C et al. ⁶³	Efficacy and tolerability of vildagliptin as add-on therapy to metformin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus	2012	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado	Pragmático	24 semanas	Metformina	Vildagliptina	50mg	duas vezes ao dia; uma vez ao dia	Placebo	-	-	VILDA(bid): -1.05%; VILDA(qd): -0.92%; PBO: -0.54%; DIF(vilda bid-placebo)= -0.51%
Lukashevich V et al. ⁶⁴	Efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with dual combination of metformin and sulphonylurea	2013	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado	Pragmático	38 semanas	Metformina ≥1500mg (monoterapia) ou associação com Sulfonilureias, tiazolidinediona or glinida	Vildagliptina	50mg	duas vezes ao dia	Placebo	-	duas vezes ao dia	VILDA: -1.01%; PBO: -0.25%; DIF= -0.76%
Malha L et al. ⁶⁵	Glycemic effects of vildagliptin in patients with type 2 diabetes before, during and after the period of fasting in Ramadan	2014	Estudo Aleatorizado e Controlado	Pragmático	4 semanas	Metformina	Vildagliptina	50mg	duas vezes ao dia	Sulfonilureia (glimepirida ou gliclazida)	-	-	VILDA: -0.8%; SULF: -1.0%; DIF= 0.2%
Su Y et al. ⁶⁶	A randomized controlled clinical trial of vildagliptin plus metformin combination therapy in patients with type II diabetes mellitus	2014	Ensaio Clínico Aleatorizado e Controlado	Pragmático	24 semanas	Metformina e inibidores da α-glicosidase	Vildagliptina	50mg	duas vezes ao dia	Placebo	-	duas vezes ao dia	VILDA: -2.1%; PBO: -0.16%; DIF= -1.94%
Bhandare B et al. ⁶⁷	A Comparative Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Vildagliptin as an Add-on Therapy to a Low-Dose Metformin vs an Uptitration of Metformin in Type 2 DM Patients	2013	Estudo Aleatorizado	Pragmático	12 semanas	-	Vildagliptina + Metformina	50mg + 500mg	duas vezes ao dia	Metformina	1000mg	duas vezes ao dia	VILDA+MET: -0.58%; MET: -0.13%; DIF= -0.45%
NCT01964963 ⁶⁸	Alogliptin Tablets Special Drug Use Surveillance: Mild Type 2 Diabetes Mellitus	2017	Observacional	Coorte Prospetivo	156 semanas	-	Alogliptina	25mg	uma vez ao dia	-	-	-	-0.14 ± 0.777% [week 156]

Referência	Título	Ano	Tipo de Estudo	Design	Duração	Background	Intervenção			Comparador			Outcomes
							Nome	Dosagem	Frequência	Nome	Dosagem	Frequência	Alteração média do valor de HbA1c
NCT02756832 69	An Observational Study of Alogliptin Benzoate in Participants With Diabetes Mellitus Type 2	2018	Observacional	Coorte Prospectivo	26 semanas	-	Alogliptina	-	-	-	-	-	-1.2 ± 1.0%
Takamiya Y et al. ⁷⁰	Comprehensive Efficacy of the Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Alogliptin in Practical Clinical Settings: A Prospective Multi-Center Interventional Study	2020	Observacional	Coorte Prospectivo	52 semanas	-	Alogliptina	-	-	-	-	-	-1.3 ± 2.1%
Takeda H et al. ⁷¹	Efficacy and Safety of Alogliptin in Patients With Type 2 Diabetes: Analysis of the ATTK-J Study	2016	Observacional	Coorte Retrospectivo	52 semanas	-	Alogliptina	-	-	-	-	-	-0.54 ± 1.22%
NCT01826370 72	Linagliptin Among Filipino Patients With Type 2 Diabetes Mellitus	2013	Observacional	Coorte Prospectivo	24 semanas	-	Linagliptina	5mg	uma vez ao dia	-	-	-	-1.7 ± 1.5 %
Yamamoto F et al. ⁷³	Long-Term Safety and Effectiveness of Linagliptin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A 3-Year Post-Marketing Surveillance Study	2019	Observacional	Coorte Prospectivo	156 semanas	-	Linagliptina	5mg	uma vez ao dia	-	-	-	-0.67% (95% CI -0.72 to -0.61)
NCT03338803 74	Real World Glycemic Effectiveness of Linagliptin	2018	Observacional	Coorte Retrospectivo	26 semanas	-	Linagliptina	-	-	-	-	-	-0.51 ± 1.46%
Balkau B et al. ⁷⁵	The Use of Saxagliptin in People with Type 2 Diabetes in France: The Diapazon Epidemiological Study	2017	Observacional	Coorte Ambispetivo	104 ± 12 semanas	-	Saxagliptina	-	-	-	-	-	-1.0%
Hussain M et al. ⁷⁶	Effect Of Sitagliptin On Glycemic Control, Body Weight, Blood Pressure And Serum Lipid Profile In Type 2 Diabetic Hyperlipidemic Patients	2016	Observacional	Coorte Prospectivo	12 semanas	-	Sitagliptina	50mg	duas vezes ao dia	-	-	-	-1.2 ± 0.9%

4. Resultados

Referência	Título	Ano	Tipo de Estudo	Design	Duração	Background	Intervenção			Comparador			Outcomes
							Nome	Dosagem	Frequência	Nome	Dosagem	Frequência	Alteração média do valor de HbA1c
Tsurutani Y et al. ⁷⁷	Efficacy and Safety of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin on Atherosclerosis, β -Cell Function, and Glycemic Control in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who are Treatment Naïve or Poorly Responsive to Antidiabetes Agents: A Multicenter, Prospective, Observational, Uncontrolled Study	2017	Observacional	Coorte Prospectivo	52 semanas	Sulfonilureias, biguanidas e tiazolidinedionas (monoterapia ou em associação)	Sitagliptina	50mg/dia	-	-	-	-	-0.8 \pm 2.6%
	Long-Term Safety and Efficacy of Sitagliptin for Type 2 Diabetes Mellitus in Japan: Results of a Multicentre, Open-Label, Observational Post-Marketing Surveillance Study	2020	Observacional	Coorte Prospectivo	156 semanas	-	Sitagliptina (Monoterapia)	-	-	Sitagliptina + Outros Anti-hiperglicemiantes (sulfonilureias, tiazolidinedionas, biguanidas, inibidores da α -glucosidase, insulina)	-	-	SITAMono: - 0.66%; TOT: -0.68%
Yoshikawa K et al. ⁷⁸													
Kubota A et al. ⁷⁹	Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy and combination therapy in Japanese type 2 diabetes patients	2012	Observacional	Coorte Retrospectivo	12 semanas	-	Sitagliptina (Monoterapia)	25 to 50mg	-	Sitagliptina + Sulfonilureias, Biguanidas, Pioglitazona, inibidores da α -glucosidase ou Glinidas (em associação)	-	-	MONO: -0.79%; COMB: -0.76%; DIF= -0.03%

Referência	Título	Ano	Tipo de Estudo	Design	Duração	Background	Intervenção			Comparador			Outcomes
							Nome	Dosagem	Frequência	Nome	Dosagem	Frequência	
Choe EY et al. ⁸⁰	The Effect of DPP-4 Inhibitors on Metabolic Parameters in Patients with Type 2 Diabetes	2014	Observacional	Coorte Retrospectivo	24 semanas	-	Sitagliptina	100mg	uma vez ao dia	Vildagliptina	50mg	duas vezes ao dia	SITA: -1.0%; VILDA: -0.9%; DIF= -0.1%
Chung H et al. ⁸¹	Predictive factors of durability to sitagliptin: Slower reduction of glycated hemoglobin, older age and higher baseline glycated hemoglobin	2013	Observacional	Coorte Prospetivo	60 semanas	Metformina; Metformina + Glimepirida	Sitagliptina + Metformina	100mg	uma vez ao dia	Sitagliptina + Glimepirida + Metformina	-	-	SITA+MET: -0.9%; SITA+MET+GLI: -1.0%; DIF= 0.1%
Saeed SB et al. ⁸²	Comparison of HbA1c With Sitagliptin Plus Metformin and Pioglitazone Plus Metformin	2018	Observacional	Coorte Prospetivo	12 semanas	Metformina	Sitagliptina (em associação)	-	-	Pioglitazona (em associação)	-	-	SITA: -1.0%; PIO: -0.7%; DIF= -0.3%
Maeda H et al. ⁸³	Long-term efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of Japanese Type 2 diabetes (ASSET-K1) to a target of HbA1c<7%	2013	Observacional	Coorte Retrospectivo	52 semanas	-	Sitagliptina (monoterapia ou em associação com 1, 2 ou 3 outros fármacos)	-	-	-	-	-	-0.7 ± 2.0%
Jeong Ku E et al. ⁸⁴	Four-Year Durability of Initial Combination Therapy with Sitagliptin and Metformin in Patients with Type 2 Diabetes in Clinical Practice; COSMIC Study	2015	Observacional	Coorte Retrospectivo	208 semanas	-	Sitagliptina + Metformina (Grupo "Responder")	-	-	Sitagliptina + Metformina (Grupo "Non-responder")	-	-	1st year: -1.5%; 2nd year: -1.5%; 3rd year: -1.7%; 4th year: -1.6%; DIF(3 months)= -1.22%
Kumar S et al. ⁸⁵	Efficacy, Safety and Treatment Satisfaction of Glimepiride vs Sitagliptin in Combination with Metformin in Type 2 Diabetes Mellitus	2015	Observacional	Coorte Retrospectivo	12-24 semanas	Metformina (≥1500 mg/dia) e sitagliptina (100-200mg/dia) ou glimepirida (1-6 mg/dia)	Sitagliptina + Metformina	-	-	Glimepirida + Metformina	-	-	MET+SITA: -0.3%; MET+GLIM: 0.4%; DIF= -0.7%

4. Resultados

Referência	Título	Ano	Tipo de Estudo	Design	Duração	Background	Intervenção			Comparador			Outcomes
							Nome	Dosagem	Frequência	Nome	Dosagem	Frequência	Alteração média do valor de HbA1c
Ved P et al. ⁸⁶	Evaluation of vildagliptin and fixed dose combination of vildagliptin and metformin on glycemic control and insulin dose over 3 months in patients with type 2 diabetes mellitus	2012	Observacional	Coorte Prospectivo	12 semanas	Insulina	Vildagliptina (monoterapia)	50mg	-	Vildagliptina + Metformina (FDC)	50mg + 500mg, 850mg e 1000mg	-	DIF= -1.4%
Al-Arouj M et al. ⁸⁷	The effect of vildagliptin relative to sulphonylureas in Muslim patients with type 2 diabetes fasting during Ramadan: the VIRTUE study	2013	Observacional	Coorte Prospectivo	16 semanas	Vildagliptina ou SU em associação a metformina ou como monoterapia	Vildagliptina	-	-	Sulfonilureia	-	-	VILDA: -0.24%; SU: 0.02%; DIF= -0.26%
Mathieu C et al. ⁸⁸	Effectiveness and tolerability of second-line therapy with vildagliptin vs. other oral agents in type 2 diabetes: a real-life worldwide observational study (EDGE)	2013	Observacional	Coorte Prospectivo	52 semanas	-	Vildagliptina	-	-	Outros OADs	-	-	VILDA: -1.19%; COMP: -0.99%; DIF= -0.2%
Shete A et al. ⁸⁹	Vildagliptin vs sulfonylurea in Indian Muslim diabetes patients fasting during Ramadan	2013	Observacional	Coorte Prospectivo	8-10 semanas	-	Vildagliptina	-	-	Sulfonilureia	-	-	VILDA: -0.43%; SU: -0.01%; DIF= -0.42%
Rosales R et al. ⁹⁰	Clinical effectiveness and safety of vildagliptin in >19,000 patients with type 2 diabetes: the GUARD study	2015	Observacional	Coorte Prospectivo	24 ± 6 semanas	-	Vildagliptina	-	-	Vildagliptina + Metformina	-	-	VILDA: -1.17%; VILDA+MET: -1.29%; DIF= 0.12%
Al Omari M et al. ⁹¹	Vildagliptin efficacy in combination with metformin among Jordanian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin	2016	Observacional	Coorte Prospectivo	12 semanas	Metformina (1700–2550mg/dia)	Vildagliptina	50mg	duas vezes ao dia	-	-	-	-1.1 ± 1.0%

Referência	Título	Ano	Tipo de Estudo	Design	Duração	Background	Intervenção			Comparador			Alteração média do valor de HbA1c
							Nome	Dosagem	Frequência	Nome	Dosagem	Frequência	
El Ebrashy I et al. ⁹²	Effectiveness, safety, and tolerability of vildagliptin or vildagliptin/metformin combination in patients with type 2 diabetes uncontrolled on insulin therapy in a real-world setting in Egypt: The OMEGA study	2020	Observacional	Coorte Prospectivo	12 semanas	Insulina	Vildagliptina	50mg	duas vezes ao dia	Vildagliptina + Metformina	50mg + 1000mg, 50mg + 850mg e 50mg + 500mg	duas vezes ao dia	VILDA: -1.1%; VILDA+MET: -1.3%; DIF= 0.2%
Blüher M et al. ⁹³	Efficacy and safety of vildagliptin in clinical practice-results of the PROVIL-study	2012	Observacional	Coorte Prospectivo	26 semanas	-	Vildagliptina + Metformina; Vildagliptina + Metformina (SPC)	50, 100mg + 850, 1000, 2000mg	-	Outros OADs	-	-	VILDA+MET: -0.9%; VILDA+MET (SPC): -0.9%; OADs: -0.6%; DIF= -0.3%
Ayvaz G et al. ⁹⁴	Real-Life Safety and Efficacy of Vildagliptin as Add-on to Metformin in Patients with Type 2 Diabetes in Turkey - GALATA Study	2015	Observacional	Coorte Prospectivo	26 semanas	-	Vildagliptina + Metformina	100mg (entre 50-100) + 2000mg (entre 500-3000)	-	-	-	-	-0.8 ± 2.7%
Hermans M et al. ⁹⁵	Patient engagement impacts glycemic management with vildagliptin and vildagliptin/metformin (single pill) regimens in type 2 diabetes mellitus (the GLORIOUS study)	2016	Observacional	Coorte Prospectivo	≥20 semanas	-	Vildagliptina; Vildagliptina + Metformina (FDC)	50mg; 50mg + 850mg; 50mg + 1000mg	duas vezes ao dia	-	-	-	-0.9 ± 1.9%
Chawla M et al. ⁹⁶	Initial combination therapy with vildagliptin plus metformin in drug-naïve patients with T2DM: a 24-week real-life study from Asia	2018	Observacional	Coorte Prospectivo	24 semanas	-	Vildagliptina + Metformina	-	-	-	-	-	-1.9 ± 1.70%

4. Resultados

Referência	Título	Ano	Tipo de Estudo	Design	Duração	Background	Intervenção			Comparador			Outcomes
							Nome	Dosagem	Frequência	Nome	Dosagem	Frequência	Alteração média do valor de HbA1c
Zang L et al. ⁹⁷	Comparison of the Effectiveness and Safety of Vildagliptin Add-On to Metformin Versus Other Oral Dual Antidiabetes Agents in Patients with Type 2 Diabetes: The China Prospective Diabetes Study	2019	Observacional	Coorte Prospectivo	52 semanas	-	Vildagliptina + Metformina	-	-	Dois OADs (além da vildagliptina)	-	-	VILDA+MET: - 1.14%; COMP: -0.89%; DIF= -0.25%
		2013	Observacional	Coorte Retrospectivo	73 semanas	-	Vildagliptina + Metformina	50mg + 500mg	uma vez ao dia	Vildagliptina + Metformina	50mg + 500mg	duas vezes ao dia	ONCE-DAILY: -1.41%; TWICE-DAILY: -1.90%; DIF= 0.49%
Chatterjee S et al. ⁹⁸	Glycemic effects of vildagliptin and metformin combination therapy in Indian patients with type 2 diabetes: An observational study												

V. DISCUSSÃO

5. Discussão

O ensaio clínico aleatorizado e controlado é considerado o delineamento de estudo mais robusto e preferencial na avaliação de eficácia de um fármaco. Contudo, é também relevante considerar outros estudos que avaliem o mesmo fármaco em condições de utilização real.

A presente revisão sistemática utilizou uma meta-análise de 98 ensaios clínicos para comparar os seus resultados de eficácia com os resultados de efetividade obtidos nos estudos de fase IV, pragmáticos e observacionais incluídos nesta análise qualitativa.⁹⁹

A meta-análise referida teve como objetivo principal estimar a extensão da alteração do valor de HbA1c por diferentes iDPP-4 no tratamento da DMT2. Incluiu 98 ensaios clínicos aleatorizados e controlados com pelo menos 30 participantes em cada um dos 100 braços de ensaio considerados, contabilizando o total de 24163 doentes diabéticos do tipo 2 adultos. O *outcome* avaliado foi a média da alteração do valor médio de HbA1c da linha de base e as intervenções foram as seguintes: alogliptina, 25mg uma vez ao dia; linagliptina, 5mg uma vez ao dia; saxagliptina, 5mg uma vez ao dia; sitagliptina, 100mg uma vez ao dia; vildagliptina, 50mg duas vezes ao dia. Os comparadores considerados foram o placebo ou outro tratamento ativo. Apenas RCT com duração superior a 12 semanas foram incluídos, mas em caso de se tratar de um estudo de longa-duração (>54 semanas), a diferença entre valores de HbA1c foi apurada entre as 52-54 semanas.⁹⁹

A alogliptina foi comparada ao placebo em nove dos 11 estudos incluídos na meta-análise. Desses, sete tiveram como background terapêutico a metformina, a pioglitazona, a voglibose, tiazolidinedionas e/ou a glibenclamida. O decréscimo do valor de HbA1c na linha de base variou entre o mínimo de -0,53% e o máximo de -0,97%. Os restantes dois estudos incluídos na meta-análise utilizaram como comparador a pioglitazona, tendo, num dos casos, como background terapêutico a associação a metformina. As reduções registadas foram de -0,96% (alogliptina vs pioglitazona) e de -0,7% (alogliptina vs pioglitazona, associação a metformina). O valor médio geral ilustrativo da redução do valor de HbA1c na linha de base foi de -0,76%.⁹⁹ Por seu lado, os estudos de coorte incluídos na revisão sistemática obtiveram o decréscimo mínimo de -0,14% e o máximo de -1,3%, com um valor médio global de -0,80%. Deste modo, a alogliptina registou superior efetividade, pese embora as reduções médias sejam semelhantes (diferença de +0,04%).

A linagliptina foi comparada ao placebo em 10 dos 13 estudos incluídos na meta-análise. O background terapêutico variou entre nenhum, metformina, acarbose ou sulfonilureias. Os

5. Discussão

decréscimos no valor de HbA1c na linha de base variaram entre o mínimo de -0,24% e o máximo de -0,9%, nos estudos que compararam a linagliptina ao placebo. Nos casos onde o comparador foi a metformina, os decréscimos registados foram de -0,7% e -0,9%. O único estudo que comparou a linagliptina à glibeprida obteve um decréscimo de -0,38%. O decréscimo global médio correspondeu a -0,55%.⁹⁹ No que diz respeito aos dados obtidos para estimar a efetividade, os estudos de fase IV obtiveram resultados que variaram entre o mínimo de -0,2% e o máximo de -1,1%. O estudo pragmático incluído revelou um decréscimo de -0,60% e os resultados dos estudos de coorte variaram entre o mínimo de -0,51% e o máximo de -1,7% do valor de HbA1c na linha de base. A redução média global dos valores provenientes do estudo da efetividade corresponde a -0,85%. A diferença entre a média global dos dados de eficácia e efetividade foi de +0,3%.

A saxagliptina foi comparada ao placebo em oito dos 13 estudos incluídos na meta-análise. O background terapêutico variou entre nenhum, metformina, tiazolidinedionas, glibenclamida e/ou sulfonilureias. Os decréscimos nos valores de HbA1c na linha de base variaram entre o mínimo de -0,46% e o máximo de -0,94%, nos estudos que compararam a saxagliptina ao placebo. Nos casos onde o comparador foi a metformina, foram registados os decréscimos de -0,47% e -0,88%. A meta-análise incluiu ainda um estudo onde a saxagliptina foi comparada à glibenclamida, um estudo cujo comparador foi a glipizida e um estudo onde o comparador foi a sitagliptina. As reduções no valor de HbA1c foram de -0,64%, -0,74% e -0,52%, respetivamente. A redução média global corresponde a -0,71%.⁹⁹ Relativamente aos dados de efetividade, os estudos de fase IV obtiveram decréscimos no valor de HbA1c na linha de base que variaram entre o mínimo de -0,44% e o máximo de -1,3% (em associação com metformina). O estudo pragmático incluído revelou um decréscimo de -1,21% e o estudo observacional de coorte registou um decréscimo de -1,0%. A redução global do valor de HbA1c foi de -0,88%. A diferença entre a média global dos dados de eficácia e efetividade foi de +0,17%.

A sitagliptina foi comparada ao placebo em 17 dos 37 estudos incluídos na meta-análise. O background terapêutico variou entre nenhum, metformina, pioglitazona, sulfonilureia, exenatide e/ou rosiglitazona. As reduções nos valores de HbA1c na linha de base variaram entre o mínimo de -0,44% e o máximo de -1,3%, nos estudos cujo comparador é o placebo. Os estudos que compararam a sitagliptina à metformina registaram reduções de -0,43% e -1,4%. Nos casos em que o comparador foi a glipizida, as reduções obtidas foram de -0,8% e -0,67%. A redução média global corresponde a -0,78%.⁹⁹ No que diz respeito aos dados de efetividade, os estudos de fase IV apresentaram reduções do valor de HbA1c na linha de base que variam entre o mínimo de -0,2% e o máximo de -1,49% (em associação com metformina). Os estudos pragmáticos obtiveram

resultados que variam entre o decréscimo mínimo de -0,656% e o máximo de 2,9%. Os estudos observacionais de coorte registaram o valor de redução mínimo de -0,3% (em associação com metformina) e o máximo de -1,6% (em associação com metformina). O decréscimo global do valor de HbA1c foi de -1,04%. A diferença entre a média global dos dados de eficácia e efetividade foi de +0,26%.

A vildagliptina foi comparada ao placebo em 12 dos 26 estudos incluídos na meta-análise. O background terapêutico variou entre nenhum, metformina, pioglitazona, glimepirida e/ou sulfonilureias. Os decréscimos nos valores de HbA1c na linha de base variaram entre o mínimo de -0,53% e o máximo de -1,2%, nos estudos cujo comparador é o placebo. Os estudos que compararam a vildagliptina à metformina registaram reduções de -1,1% e -0,64%. Quando comparada à pioglitazona, a vildagliptina registou reduções de -1,1% e -0,88%. O único estudo incluído sem comparador registou um decréscimo de -1,2%. A redução média global corresponde a -0,88%.⁹⁹ Em relação aos dados de efetividade, os estudos de fase IV obtiveram reduções do valor de HbA1c na linha de base que variam entre o mínimo de -0,01% e o máximo de -0,94%. Os estudos pragmáticos obtiveram resultados que variam entre o decréscimo mínimo de -0,58% e o máximo de -2,1%. Os estudos observacionais de coorte registaram o valor de redução mínimo de -0,24% e o máximo de -1,9% (em associação com metformina). O decréscimo global do valor de HbA1c foi de -0,98% [não inclui os resultados de dois estudos observacionais, por estes se encontrarem escalonados em função da dose utilizada (1) e divididos em subgrupos dependentes da função renal (2)]. A diferença entre a média global dos dados de eficácia e efetividade foi de +0,1%.

Genericamente, os dados de efetividade recolhidos revelaram que a média da redução dos valores de HbA1c na linha de base foi superior à registada nos estudos avaliadores da eficácia, para todos os iDPP-4 incluídos na análise qualitativa.

A revisão sistemática apresenta algumas limitações. Primeiramente, não foi seguido o protocolo idealizado *a priori*, apesar de ter servido de base para a realização da análise qualitativa. Não foi executada a pesquisa na base de dados EMBASE. Os dados de eficácia foram extraídos de uma meta-análise que, apesar de englobar 98 estudos relevantes, não representa o universo de resultados de interesse presentes nas bases de dados utilizadas. Apenas foi considerado um *outcome* de eficácia (HbA1c), tendo sido excluídos estudos que avaliaram outros *outcomes* de eficácia (alteração média do valor da linha de base da glucose, da glucose em jejum; peso corporal) ou *outcomes* de efetividade. Não foi avaliada a qualidade metodológica de cada estudo, todavia foram incluídos estudos

5. Discussão

randomizados e controlados de fase IV e pragmáticos que, face ao seu delineamento, se consideram estudos de boa qualidade metodológica.

VI. CONCLUSÃO

6. Conclusão

Os iDPP-4 constituem uma opção terapêutica recente para o tratamento da DMT2. A informação que suporta a sua utilização provém, particularmente, de estudos pré-comercialização. O estudo dos dados provenientes do mundo real é crucial para avaliar a efetividade dos fármacos.

Esta revisão sistemática teve como objetivo comparar os resultados obtidos para o *endpoint* de eficácia HbA1C numa meta-análise de ensaios clínicos aos resultados de estudos que utilizaram dados da prática clínica, relativos aos iDPP-4. Perante os estudos incluídos nesta análise qualitativa, pôde concluir-se que:

- Existem evidências disponíveis que, sob a forma de RCT de fase IV, estudos pragmáticos e estudos observacionais de coorte, incluem e avaliam dados provenientes da prática clínica;
- Nas bases de dados consideradas, não foram encontrados estudos observacionais de caso-controlo que avaliam as intervenções consideradas;
- Nas bases de dados consideradas, não foram encontrados RCT de fase IV e estudos pragmáticos cuja intervenção correspondesse à alogliptina;
- Todos os estudos incluídos relativos à alogliptina avaliaram-na em monoterapia e apresentaram apenas um braço de ensaio;
- Foram incluídos estudos onde as intervenções linagliptina, saxagliptina, sitagliptina e vildagliptina foram avaliadas em monoterapia e em associação com metformina;

Considerando a comparação dos resultados obtidos nos estudos incluídos na revisão sistemática aos resultados apresentados pela meta-análise estudada, teceram-se as seguintes considerações:

- Verificou-se a existência de evidências provenientes de estudos clínicos de pré-comercialização;
- O placebo foi o comparador mais utilizado nos estudos de pré-comercialização que avaliaram as intervenções consideradas, ao contrário do que foi referido pelos estudos que utilizaram dados da prática clínica, onde existiu maior variabilidade de comparadores;

6. Conclusão

- A intervenção com mais estudos pré-comercialização incluídos foi a sitagliptina e, em oposição, a alogliptina foi a intervenção menos estudada em número;
- A intervenção com maior número de estudos da efetividade incluídos foi a vildagliptina e, em oposição, a alogliptina foi a intervenção menos estudada em número;
- A diferença média global da alteração do valor de HbA1c foi favorável aos dados de efetividade da alogliptina (+0,04%);
- A diferença média global da alteração do valor de HbA1c foi favorável aos dados de efetividade da linagliptina (+0,3%);
- A diferença média global da alteração do valor de HbA1c foi favorável aos dados de efetividade da saxagliptina (+0,17%);
- A diferença média global da alteração do valor de HbA1c foi favorável aos dados de efetividade da sitagliptina (+0,26%);
- A diferença média global da alteração do valor de HbA1c foi favorável aos dados de efetividade da vildagliptina (+0,1%);

Adicionalmente, concluiu-se que existe na literatura grande variabilidade na tipologia e delineamento de estudos sobre os iDPP-4, o que indicia que estes fármacos estão a ser extensamente estudados nas mais diversas áreas da saúde.

Atualmente, ainda não são uma opção terapêutica de primeira linha e, entre as razões para tal se verificar, encontra-se o facto de não existirem evidências suficientes relativas à sua segurança e à sua efetividade a longo prazo. Deste modo, perspectiva-se que no futuro próximo a realidade possa vir a alterar-se através da execução de estudos com dados provenientes do contexto clínico, que reflitam a sua eficácia num horizonte temporal mais lato, de forma a que a sua posição na hierarquia terapêutica da diabetes tipo 2 possa ser revista pelas autoridades regulamentares.

VII. BIBLIOGRAFIA

7. Bibliografia

- 1- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Report on Diabetes.** [World Health Organization](#), 2016: 1–88.
- 2- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. *IDF Diabetes Atlas*, 9th ed. Brussels, Belgium; 2019. Available at: <http://www.diabetesatlas.org>
- 3- MAGLIANO D, ISLAM R, BARR E, GREGG E, *et al.* **Trends in incidence of total or type 2 diabetes: systematic review** [BMJ](#) 2019; 366: 15003.
- 4- RÖDER P, WU B, LIU Y, *et al.* **Pancreatic regulation of glucose homeostasis.** [Experimental & Molecular Medicine](#) 2016; 48(3): e219.
- 5- SALTIEL A, KAHN C. **Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism.** [Nature](#) 2001; 414: 799–806.
- 6- WILCOX G. **Insulin and insulin resistance.** [The Clinical Biochemist Reviews](#) 2005; 26(2): 19–39.
- 7- SAINI V. **Molecular mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus.** [World J Diabetes](#) 2010; 1(3): 68-75.
- 8- BARNETT A. **The incretin system and type 2 diabetes.** [US Endocrinology](#) 2009; 5(1): 57-62.
- 9- BAGGIO L, *et al.* **Biology of Incretins: GLP-1 and GIP.** [Gastroenterology](#) 2007; 132(6): 2131-2157.
- 10- NG RICK. **Regulatory Authorities.** In: *Drugs*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2009; 2: 208-230.

7. Bibliografia

- 11- STROM BL. **What is Pharmacoepidemiology?.** In: Kimmel SE, ed. *Textbook of pharmacoepidemiology*. West Sussex: John Wiley & Sons, Ltd, 2006; 3–12.
- 12- NG RICK. **Clinical Trials.** In: *Drugs*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2009; 2: 176-207.
- 13- YUAN J, PANG H, TONG T, *et al.* **Seamless Phase IIa/IIb and enhanced dose-finding adaptive design.** [*Journal of Biopharmaceutical Statistics*](#) 2016; 26(5): 912-923.
- 14- GLASSER SP, SALAS M and DELZELL E. **Importance and Challenges of Studying Marketed Drugs: What Is a Phase IV Study? Common Clinical Research Designs, Registries, and Self-Reporting Systems.** [*The Journal of Clinical Pharmacology*](#) 2007; 47: 1074-1086.
- 15- FARAHANI P, LEVINE M, GAEBEL K, *et al.* **Clinical data gap between phase III clinical trials (pre-marketing) and phase IV (post-marketing) studies: Evaluation of etanercept in rheumatoid arthritis.** [*The Canadian journal of clinical pharmacology*](#) 2005; 12(3): 254-263.
- 16- HILMER S, *et al.* **Pharmacoepidemiology in the Postmarketing Assessment of the Safety and Efficacy of Drugs in Older Adults.** [*The Journals of Gerontology*](#) 2012; 67(2): 181–188.
- 17- STROM BL. **Study designs available for pharmacoepidemiology studies.** In: Kimmel SE, ed. *Textbook of pharmacoepidemiology*. West Sussex: John Wiley & Sons, Ltd, 2006; 13–24.
- 18- MAKADY A, *et al.* **What Is Real-World Data? A Review of Definitions Based on Literature and Stakeholder Interviews.** [*Value in Health*](#) 2017; 20(7): 858–865.
- 19- BERGER ML, SOX H, WILLKE RJ, *et al.* **Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: Recommendations from the joint**

- ISPOR-ISPE Special Task Force on real-world evidence in health care decision making.** *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2017; 26(9): 1033-1039.
- 20- STAPFF MP. **Using real world data to assess cardiovascular outcomes of two antidiabetic treatment classes.** *World J Diabetes* 2018; 9: 252–257.
- 21- SHAMSEER L, MOHER D, CLARKE M, *et al.* **Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation.** *BMJ* 2015; 349: g7647
- 22- CENTRE FOR REVIEWS AND DISSEMINATION, University of York. **CRD's guidance for undertaking reviews in health care.** Available: https://www.york.ac.uk/media/crd/Systematic_Reviews.pdf [Accessed 27 Mar 2019].
- 23- MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, *et al.* **Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement.** *PLoS Med* 2009; 6: e1000097.
- 24- BATEL-MARQUES F, PEREIRA D, MENDES D, *et al.* **Effectiveness in clinical practice versus efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in clinical trials for type 2 diabetes: protocol for systematic review.** *BMJ Open* 2019; 9: e032522.
- 25- UMPIERREZ GE, CARDONA S, CHACHKHIANI D, *et al.* **A Randomized Controlled Study Comparing a DPP4 Inhibitor (Linagliptin) and Basal Insulin (Glargine) in Patients With Type 2 Diabetes in Long-term Care and Skilled Nursing Facilities: Linagliptin-LTC Trial.** *J Am Med Dir Assoc* 2018; 19(5): 399-404.
- 26- PARTHAN G, BHANSALI S, KURPAD AV. *et al.* **Effect of Linagliptin and Voglibose on metabolic profile in patients with Type 2 Diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** *BMC Pharmacol Toxicol* 2018; 19: 38.

7. Bibliografia

- 27- ARAKI E, UNNO Y, TANAKA Y. *et al.* **Long-Term Efficacy and Safety of Linagliptin in a Japanese Population with Type 2 Diabetes Aged \geq 60 Years Treated with Basal Insulin: A Randomised Trial.** [Adv Ther](#) 2019; 36: 2697–2711.
- 28- LEDESMA G, UMPIERREZ GE, MORLEY JE, *et al.* **Efficacy and safety of linagliptin to improve glucose control in older people with type 2 diabetes on stable insulin therapy: A randomized trial.** [Diabetes Obes Metab](#) 2019; 21: 2465–2473.
- 29- JI L, ZINMAN B, PATEL S. *et al.* **Efficacy and Safety of Linagliptin Co-Administered with Low-Dose Metformin Once Daily Versus High-Dose Metformin Twice Daily in Treatment-Naïve Patients with Type 2 Diabetes: a Double-Blind Randomized Trial.** [Adv Ther](#) 2015; 32: 201–215.
- 30- SCHERNTHANER G, DURÁN-GARCIA S, HANEFELD M, *et al.* **Efficacy and tolerability of saxagliptin compared with glimepiride in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled study (GENERATION).** [Diabetes Obes Metab](#) 2015; 17: 630-638.
- 31- DU J, LIANG L, FANG H, *et al.* **Efficacy and safety of saxagliptin compared with acarbose in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin monotherapy: Results of a Phase IV open-label randomized controlled study (the SMART study).** [Diabetes Obes Metab](#) 2017; 19: 1513–1520.
- 32- GU T, MA J, ZHANG Q, *et al.* **Comparative effect of saxagliptin and glimepiride with a composite endpoint of adequate glycaemic control without hypoglycaemia and without weight gain in patients uncontrolled with metformin therapy: Results from the SPECIFY study, a 48-week, multi-centre, randomized, controlled trial.** [Diabetes Obes Metab](#) 2019; 21: 939–948.
- 33- HERMANS M, DELIBASI T, FARMER I, *et al.* **Effects of saxagliptin added to sub-maximal doses of metformin compared with uptitration of metformin in type 2 diabetes: the PROMPT study.** [Current Medical Research and Opinion](#) 2012; 28(10): 1635-1645.

- 34- TAO T, WU P, WANG Y. *et al.* **Comparison of glycemic control and β -cell function in new onset T2DM patients with PCOS of metformin and saxagliptin monotherapy or combination treatment.** *BMC Endocr Disord* 2018; 18: 14.
- 35- DEROSA G, CICERO A, FRANZETTI I, *et al.* **A Randomized, Double-Blind, Comparative Therapy Evaluating Sitagliptin Versus Glibenclamide in Type 2 Diabetes Patients Already Treated with Pioglitazone and Metformin: A 3-Year Study.** *Diabetes Technology & Therapeutics* 2013; 15(3): 214-222.
- 36- LIU SC, CHIEN KL, WANG CH, *et al.* **Efficacy and safety of adding pioglitazone or sitagliptin to patients with type 2 diabetes insufficiently controlled with metformin and a sulfonylurea.** *Endocr Pract* 2013; 19(6): 980-8.
- 37- ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 – Identifier NCT00832390, **Study to Assess the Efficacy and Safety of Sitagliptin in Recently Diagnosed, Naive Type 2 Diabetics With Inadequate Glycemic Control on Diet and Exercise (0431-I58)**; 2009 Jan 30 [cited 2020 Oct 26]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00832390>
- 38- KIM SS, KIM IJ, LEE KJ, *et al.* **Efficacy and safety of sitagliptin/metformin fixed-dose combination compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes: A multicenter randomized double-blind study.** *J Diabetes* 2017; 9: 412–422.
- 39- ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 – Identifier NCT01882907, **Safety and Efficacy Study to Compare Vildagliptin to Pioglitazone as Adding on Metformin in Type 2 Diabetes**; 2013 Jun 21 [cited 2020 Oct 26]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01882907>
- 40- HASSANEIN M, ABDALLAH K, SCHWEIZER A. **A double-blind, randomized trial, including frequent patient–physician contacts and Ramadan-focused advice, assessing vildagliptin and gliclazide in patients with type 2 diabetes fasting during Ramadan: the STEADFAST study.** *Vasc Health Risk Manag* 2014; 10: 319-326.

7. Bibliografia

- 41- ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 – Identifier NCT01766778, **Early add-on Vildagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by Metformin**; 2013 Jan 11 [cited 2020 Oct 26]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01766778>
- 42- KIM G, OH S, JIN S, *et al.* **The efficacy and safety of adding either vildagliptin or glimepiride to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus.** *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2017; 18(12): 1179-1186.
- 43- KIM N, KIM D, KIM K, *et al.* **Effects of Vildagliptin or Pioglitazone on Glycemic Variability and Oxidative Stress in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin Monotherapy: A 16-Week, Randomised, Open Label, Pilot Study.** *Endocrinol Metab* 2017; 32(2): 241-247.
- 44- ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 – Identifier NCT01582243, **Safety and Efficacy of Vildagliptin Plus Metformin (SPC) Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Patients**; 2012 Apr 20 [cited 2020 Oct 26]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01582243>
- 45- JI LN, PAN C, LU J, *et al.* **Efficacy and safety of combination therapy with vildagliptin and metformin versus metformin uptitration in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a randomized, open-label, prospective study (VISION).** *Diabetes Obes Metab* 2016; 18: 775-782.
- 46- MORI K, EMOTO M, SHOJI T, *et al.* **Linagliptin monotherapy compared with voglibose monotherapy in patients with type 2 diabetes undergoing hemodialysis: a 12-week randomized trial.** *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2016; 4: e000265.
- 47- LI C, LIU X, BAI L. *et al.* **Efficacy and safety of vildagliptin, Saxagliptin or Sitagliptin as add-on therapy in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately**

- controlled with dual combination of traditional oral hypoglycemic agents. [Diabetol Metab Syndr](#) 2014; 6: 69.
- 48- TAKIHATA M, NAKAMURA A, TAJIMA K, *et al.* **Comparative study of sitagliptin with pioglitazone in Japanese type 2 diabetic patients: the COMPASS randomized controlled trial.** [Diabetes Obes Metab](#) 2013; 15: 455-462.
- 49- CHAWLA S, KAUSHIK N, SINGH NP, *et al.* **Effect of addition of either sitagliptin or pioglitazone in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus on metformin: A randomized controlled trial.** [J Pharmacol Pharmacother](#) 2013; 4: 27-32.
- 50- MATSUSHIMA Y, TAKESHITA Y, KITA Y *et al.* **Pleiotropic effects of sitagliptin versus voglibose in patients with type 2 diabetes inadequately controlled via diet and/or a single oral antihyperglycemic agent: a multicenter, randomized trial.** [BMJ Open Diabetes Research and Care](#) 2016; 4: e000190.
- 51- XIAO X, CUI X, ZHANG J, *et al.* **Effects of sitagliptin as initial therapy in newly diagnosed elderly type 2 diabetics: A randomized controlled study.** [Exp Ther Med](#) 2016; 12: 3002-3008.
- 52- DENG X, MA R, ZHU H, *et al.* **A randomized-controlled study of sitagliptin for treating diabetes mellitus complicated by nonalcoholic fatty liver disease.** [European Journal of Gastroenterology & Hepatology](#) 2017; 29(3): 297-301.
- 53- REHMAN Z., ATHER C, DAWOOD N. **Comparison of mean HbA1c with sitagliptin plus metformin versus glimepiride plus metformin for the management of uncontrolled type 2 diabetes mellitus.** [Pakistan Journal of Medical and Health Sciences](#) 2017; 11: 637-640.
- 54- JI M, XIA L, CAO J, *et al.* **Sitagliptin/Metformin Versus Insulin Glargine Combined With Metformin in Obese Subjects With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes.** [Medicine](#) 2016; 95(11): e2961.

7. Bibliografia

- 55- AHRÉN B, GOMIS R, STANDL E, *et al.* **A. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes.** [Diabetes Care](#) 2004; 27(12): 2874-80.
- 56- KIKUCHI M, ABE N, KATO M, *et al.* **Vildagliptin dose-dependently improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus.** [Diabetes Research and Clinical Practice](#) 2009; 83(2): 233-240.
- 57- BOLLI G, DOTTA F, COLIN L, *et al.* **Comparison of vildagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin.** [Diabetes, Obesity and Metabolism](#) 2009; 11: 589-595.
- 58- IWAMOTO Y, KASHIWAGI A, YAMADA N, *et al.* **Efficacy and safety of vildagliptin and voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes: a 12-week, randomized, double-blind, active-controlled study.** [Diabetes, Obesity and Metabolism](#) 2010; 12: 700-708.
- 59- MATTHEWS DR, DEJAGER S, AHRÉN B, *et al.* **Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study.** [Diabetes, Obesity and Metabolism](#) 2010; 12: 780-789.
- 60- JEON HJ, OH TK. **Comparison of Vildagliptin-Metformin and Glimepiride-Metformin Treatments in Type 2 Diabetic Patients.** [Diabetes Metab J](#) 2011; 35(5): 529-535.
- 61- LUKASHEVICH V, SCHWEIZER A, SHAO Q, *et al.* **Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial.** [Diabetes, Obesity and Metabolism](#) 2011; 13: 947-954.
- 62- DEROSA G, RAGONESI P, CARBONE A, *et al.* **Vildagliptin Added to Metformin on β -Cell Function After a Euglycemic Hyperinsulinemic and Hyperglycemic**

- Clamp in Type 2 Diabetes Patients.** *Diabetes Technology & Therapeutics* 2012; 14(6): 475-484.
- 63- PAN C, XING X, HAN P, *et al.* **Efficacy and tolerability of vildagliptin as add-on therapy to metformin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus.** *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2012; 14: 737-744.
- 64- LUKASHEVICH V, DEL PRATO S, ARAGA M, *et al.* **Efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with dual combination of metformin and sulphonylurea.** *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 403-409.
- 65- MALHA LP, TAAN G, ZANTOUT MS, *et al.* **Glycemic effects of vildagliptin in patients with type 2 diabetes before, during and after the period of fasting in Ramadan.** *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism* 2014; 5(1):3-9.
- 66- SU Y, SU Y, LV L, *et al.* **A randomized controlled clinical trial of vildagliptin plus metformin combination therapy in patients with type II diabetes mellitus.** *Exp Ther Med* 2014; 7: 799-803.
- 67- BHANDARE B, SATYANARAYANA V, ADHIKARY J. **A Comparative Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Vildagliptin as an Add-on Therapy to a Low-Dose Metformin vs an Uptitration of Metformin in Type 2 DM Patients.** *Int J Pharm Sci Rev Res* 2013; 22(2): 116-120.
- 68- ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 – Identifier NCT01964963, **Alogliptin Tablets Special Drug Use Surveillance: Mild Type 2 Diabetes Mellitus**; 2013 Oct 17 [cited 2020 Oct 26]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01964963>
- 69- ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 – Identifier NCT02756832, **An Observational Study of Alogliptin Benzoate in**

7. Bibliografia

- Participants With Diabetes Mellitus Type 2**; 2016 Apr 29 [cited 2020 Oct 26]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02756832>
- 70- TAKAMIYA Y, KOBAYASHI K, KUDO T, *et al.* **Comprehensive Efficacy of the Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Alogliptin in Practical Clinical Settings: A Prospective Multi-Center Interventional Observational Study.** *J Clin Med Res* 2020; 12(7): 423-430.
- 71- TAKEDA H, SASAI N, ITO S, *et al.* **Efficacy and Safety of Alogliptin in Patients With Type 2 Diabetes: Analysis of the ATTAK-J Study.** *Journal of Clinical Medicine Research* 2016; 8(2): 130-140.
- 72- ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 – Identifier NCT01826370, **Linagliptin Among Filipino Patients With Type 2 Diabetes Mellitus**; 2013 Apr 8 [cited 2020 Oct 26]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01826370>
- 73- YAMAMOTO F, UNNO Y, OKAMURA T *et al.* **Long-Term Safety and Effectiveness of Linagliptin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A 3-Year Post-Marketing Surveillance Study.** *Diabetes Ther* 2020; 11: 107–117.
- 74- ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 – Identifier NCT03338803, **Real World Glycemic Effectiveness of Linagliptin**; 2017 Nov 9 [cited 2020 Oct 26]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03338803>
- 75- BALKAU B, CHARBONNEL B, PENFORNIS A. *et al.* **The Use of Saxagliptin in People with Type 2 Diabetes in France: The Diapazon Epidemiological Study.** *Diabetes Ther* 2017; 8: 1147–1162.
- 76- HUSSAIN M, ATIF MA, TUNIO AG, *et al.* **Effect Of Sitagliptin On Glycemic Control, Body Weight, Blood Pressure And Serum Lipid Profile In Type 2 Diabetic Hyperlipidemic Patients.** *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2016; 28(2): 369-372.

- 77- TSURUTANI Y, OMURA M, MATSUZAWA Y, *et al.* **Efficacy and Safety of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin on Atherosclerosis, β -Cell Function, and Glycemic Control in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who are Treatment Naïve or Poorly Responsive to Antidiabetes Agents: A Multicenter, Prospective Observational, Uncontrolled Study.** [Current Therapeutic Research](#) 2017; 84: 26-31.
- 78- YOSHIKAWA K, TSUCHIYA A, KIDO T, *et al.* **Long-Term Safety and Efficacy of Sitagliptin for Type 2 Diabetes Mellitus in Japan: Results of a Multicentre, Open-Label, Observational Post-Marketing Surveillance Study.** [Adv Ther](#) 2020; 37: 2442–2459.
- 79- KUBOTA A, MAEDA H, KANAMORI A, *et al.* **Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy and combination therapy in Japanese type 2 diabetes patients.** [J Diabetes Investig](#) 2012; 3(6): 503-9.
- 80- CHOE E, CHO Y, CHOI Y, *et al.* **The Effect of DPP-4 Inhibitors on Metabolic Parameters in Patients with Type 2 Diabetes.** [Diabetes Metab J](#) 2014; 38(3): 211-219.
- 81- CHUNG H, SUH S, KIM MY, *et al.* **Predictive factors of durability to sitagliptin: Slower reduction of glycated hemoglobin, older age and higher baseline glycated hemoglobin.** [J Diabetes Invest](#) 2014; 5: 51-59.
- 82- SAEED S, IDREES H, HAIDER H. **Comparison of HBA1C With Sitagliptin Plus Metformin and Pioglitazone Plus Metformin.** [Pakistan Journal of Medical and Health Sciences](#) 2018; 12(3): 1248-1250.
- 83- MAEDA H, KUBOTA A, KANAMORI A. *et al.* **Long-term efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of Japanese Type 2 diabetes (ASSET-KI) to a target of HbA1c<7%.** [J Endocrinol Invest](#) 2013; 36: 568–573.

7. Bibliografia

- 84- KU EJ, JUNG KY, KIM YJ, *et al.* **Four-Year Durability of Initial Combination Therapy with Sitagliptin and Metformin in Patients with Type 2 Diabetes in Clinical Practice; COSMIC Study.** [PLoS ONE](#) 2015; 10(6): e0129477.
- 85- KUMAR S, PATHAK AK, SAIKIA D, *et al.* **Efficacy, Safety and Treatment Satisfaction of Glimepiride vs Sitagliptin in Combination with Metformin in Type 2 Diabetes Mellitus.** [J Clin Diagn Res](#) 2015; 9(12): FC07-10.
- 86- VED P, SHAH S. **Evaluation of vildagliptin and fixed dose combination of vildagliptin and metformin on glycemc control and insulin dose over 3 months in patients with type 2 diabetes mellitus.** [Indian J Endocrinol Metab](#) 2012; 16 Suppl 1(Suppl1): S110-S113.
- 87- AL-AROUJ M, HASSOUN AAK, MEDLEJ R, *et al.* **The effect of vildagliptin relative to sulphonylureas in Muslim patients with type 2 diabetes fasting during Ramadan: the VIRTUE study.** [Int J Clin Pract](#) 2013; 67: 957-963.
- 88- MATHIEU C, BARNETT AH, BRATH H, *et al.* **Effectiveness and tolerability of second-line therapy with vildagliptin vs. other oral agents in type 2 diabetes: A real-life worldwide observational study (EDGE).** [Int J Clin Pract](#) 2013; 67: 947-956.
- 89- SHETE A, SHAIKH A, NAYEEM KJ, *et al.* **Vildagliptin vs sulfonylurea in Indian Muslim diabetes patients fasting during Ramadan.** [World J Diabetes](#). 2013; 4(6): 358-64.
- 90- ROSALES R, ABOU JAOUDE E, AL-AROUJ M, *et al.* **Clinical effectiveness and safety of vildagliptin in >19 000 patients with type 2 diabetes: the GUARD study.** [Diabetes Obes Metab](#) 2015; 17(6): 603-607.
- 91- AL OMARI M, KHADER Y, DAUOD A, *et al.* **Vildagliptin efficacy in combination with metformin among Jordanian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin.** [Journal of Drug Assessment](#) 2016; 5(1): 29-33.

- 92- EL EBRASHY I, EL KAFRAWY N, RAOUF R, *et al.* **Effectiveness, safety, and tolerability of vildagliptin or vildagliptin/metformin combination in patients with type 2 diabetes uncontrolled on insulin therapy in a real-world setting in Egypt: The OMEGA study.** [Diabetes Research and Clinical Practice](#) 2020; 162: 108042.
- 93- BLÜHER M, KURZ I, DANNENMAIER S, *et al.* **Efficacy and safety of vildagliptin in clinical practice-results of the PROVIL-study.** [World J Diabetes](#) 2012; 3(9): 161-169.
- 94- AYVAZ G, KESKIN L, AKIN F, *et al.* **Real-life safety and efficacy of vildagliptin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes in Turkey – GALATA study.** [Current Medical Research and Opinion](#) 2015; 31(4): 623-632.
- 95- HERMANS M, VAN GAAL L, RÉZETTE I, *et al.* **Patient engagement impacts glycemic management with vildagliptin and vildagliptin/metformin (single pill) regimens in type 2 diabetes mellitus (the GLORIOUS study).** [Primary Care Diabetes](#) 2016; 10(6): 425-433.
- 96- CHAWLA M, KIM T, MIRASOL R, *et al.* **Initial combination therapy with vildagliptin plus metformin in drug-naïve patients with T2DM: a 24-week real-life study from Asia.** [Current Medical Research and Opinion](#) 2018; 34(9): 1605-1611.
- 97- ZANG L, HAN Y, CHEN L, *et al.* **Comparison of the Effectiveness and Safety of Vildagliptin Add-On to Metformin Versus Other Oral Dual Antidiabetes Agents in Patients with Type 2 Diabetes: The China Prospective Diabetes Study.** [Diabetes Ther](#) 2019; 10: 1391–1405.
- 98- CHATTERJEE S, CHATTERJEE S. **Glycemic effects of vildagliptin and metformin combination therapy in Indian patients with type 2 diabetes: An observational study.** [Journal of Diabetes](#) 2014; 6: 237-242.
- 99- ESPOSITO K, CHIODINI P, MAIORINO MI, *et al.* **A nomogram to estimate the HbA1c response to different DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic**

7. Bibliografia

review and meta-analysis of 98 trials with 24 163 patients. [BMJ Open](#) 2015; 5: e005892.