

Incretinas

Além da resistência à insulina e o esgotamento da resposta compensatória da secreção de insulina, a diabetes tipo 2 (DM2) envolve outras alterações fisiopatológicas que as terapias convencionais não levam em conta:

- diminuição do efeito incretina (falha na secreção de insulina dependente da glicose);
- sobrepeso - obesidade;
- redução da massa das células beta;
- perda da regulação do esvaziamento gástrico, e
- hiperglucagonemia.

As incretinas são:

1. GIP (polipeptídeo insulínico dependente de glicose) secretado pelas células K do intestino delgado.
2. GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon) secretado pelas células L intestinais.

A observação de que a administração oral de glicose promovia uma maior secreção de insulina do que a intravenosa confirmou a existência de uma relação entre o trato digestivo e o pâncreas endócrino. Esses estudos estabeleceram definitivamente que, embora a concentração de glicose no sangue seja um estímulo para a secreção de insulina, também há fatores secretados no trato digestivo, como o GIP (também conhecido como peptídeo inibitório gástrico) e o GLP-1, que sensibilizam as células beta do pâncreas e reduzem o limiar para a secreção de insulina. O GLP-1 é o hormônio prandial mais importante para a secreção de insulina. Essas observações levaram ao conceito de **eixo entero-insular**.

Efeito incretina

A diferença entre a quantidade de insulina secretada por determinada quantidade de glicose administrada por via intravenosa, e a mesma quantidade administrada por via digestiva é o chamado *efeito incretina*, e os hormônios responsáveis pelo efeito são chamados *incretinas*. **Até 70% da secreção pós-prandial de insulina obedece a esse efeito.**

Regulação da secreção de incretinas

A ingestão de nutrientes como carboidratos, proteínas e gorduras produz a liberação de GLP-1 e de GIP, sendo os carboidratos o mais potente estímulo para a secreção de GLP-1. Apenas a secreção de GLP-1 e GIP mediada pela absorção de carboidratos provoca a secreção de insulina. A secreção de incretinas mediada por proteínas e gorduras não provoca aumento da secreção de insulina.

A concentração das incretinas aumenta nos primeiros 15 minutos após a ingestão de alimentos e as concentrações máximas são atingidas em 30-45 minutos, voltando aos níveis basais dentro de 2 ou 3 horas.

Tanto o GIP quanto o GLP-1 têm uma meia-vida muito curta, de 3 a 5 minutos, devido à ação das proteases, como a dipeptidil peptidase 4 e outras endopeptidases que determinam sua inativação.

Ações das incretinas

1. Secreção de insulina

O efeito agudo do GIP e o GLP1 sobre os receptores das células beta consiste na estimulação da secreção de insulina dependente da glicose, seguido de uma potencialização da biossíntese de insulina pelo estímulo do gene de transcrição da insulina.

2. Secreção de glucagon

A secreção pancreática de glucagon (células alfa) pode não ser afetada ou até sofrer um leve aumento por efeito do GIP. Apesar de não haver receptores de GLP-1 nas células alfa, a liberação intra-ilhota da insulina a partir das células beta em resposta ao GLP-1 inibe localmente a secreção de glucagon. Gera-se, então, uma melhoria na relação insulina-glucagon que pode ser responsável, pelo menos parcialmente, pela redução da resistência à insulina no nível hepático, bem como no nível dos tecidos periféricos, por exemplo, os músculos esqueléticos.

3. Massa das células beta

Existe entre os pesquisadores um interesse considerável no conceito de que as incretinas podem desempenhar um papel fundamental na manutenção da massa das células beta. A ação crônica das incretinas estimula a proliferação das células beta, induz a neogênese da ilhota e inibe a apoptose das células beta, promovendo a expansão da massa dessas células, como observado em roedores diabéticos e em culturas de células beta.

O GLP-1 também promove a diferenciação celular de células ductais não endócrinas ou progenitores imaturos, para um fenótipo mais diferenciado de células beta.

4. Estômago

O estômago tem receptores para o GIP e o GLP-1. A estimulação dos receptores no esfíncter pilórico pelo GLP-1 **retarda o esvaziamento gástrico** e reduz o impacto da glicemia pós-prandial. O retardo no esvaziamento gástrico também aumenta a sensação de saciedade.

5. Aparelho cardiovascular

As incretinas também demonstraram um efeito protetor cardiovascular. Muitos estudos se focaram nos efeitos anti-isquêmicos e de reperfusão, bem como na melhoria da função cardíaca, o perfil lipídico e a função endotelial. Segundo esses estudos, as incretinas exerceriam um efeito benéfico no controle da pressão arterial. Há outros efeitos descritos em nível do cérebro, o tecido adiposo e a secreção da somatostatina que estão fora do alcance desta resenha.

Tratamentos baseados em incretinas

Como magnificar o efeito incretina no tratamento da diabetes?

Como mencionado anteriormente, a meia-vida das incretinas, sendo o GLP-1 a mais importante delas, é muito breve e é deficitária nas pessoas com diabetes. Portanto, duas estratégias foram adotadas a fim de utilizá-las como recurso terapêutico:

1. Produzir substâncias semelhantes ao GLP-1 (incretinomiméticos).
2. Inibir a destruição enzimática do GLP-1 nativo (inibidores da DPP-4).

Os tratamentos baseados na reprodução ou magnificação do efeito incretina demonstraram, na experimentação animal, ter um efeito protetor sobre as células beta, prevenindo a apoptose nelas com o tempo, e restaurando a massa dessas células. Se esse efeito, seja com análogos do GLP-1 ou com inibidores da DPP-4, é confirmado em humanos, o potencial terapêutico dessas drogas seria ainda maior.

1. Incretinomiméticos ou análogos do GLP-1

Os incretinomiméticos são administrados por via parenteral (injetável) e a frequência pode ser de uma a duas vezes por dia, até uma vez por semana em termos gerais, dado que continuam surgindo novas fórmulas.

O primeiro análogo do GLP-1 com que foram iniciados os trabalhos é exenatida (exendin-4), que é um peptídeo de 39 aminoácidos isolado originalmente das secreções salivares do lagarto *Heloderma suspectum* (Monstro de Gila), que vive no sudoeste dos Estados Unidos e do México. É resistente à degradação pela DPP-4 e exibe efeitos insulíntróficos através da ligação ao receptor de GLP-1 das células beta. Cumpre com as funções das incretinas.

Os componentes presentes no mercado internacional, já aprovados pela Administração de Alimentos e Drogas (FDA, na sigla em inglês) e a Agência Europeia de Medicamentos (EMA, na sigla em inglês) são:

Droga	Nome comercial	Meia-vida	Apresentação	Dose	Efeitos colaterais	Contraindicações	Vantagens	Desvantagens
EXENATIDA	BYETTA	2,5 h	Caneta injetora pré-cheia	5-10 ug/s/c pré-prandial c/12 h	- GI - Casos de pancreatit	- DMT1 - Gravidez	- Fácil uso	- Injeção - ↑ custo

EXENATIDE LAR	BYDUREON		Frasco contendo pó seco e solvente para solução	2 mg SC semanal	e aguda	- Doenças GI graves - IRC grave	- ↓ peso - ↓ HbA1c	- Segurança em longo prazo incerta
LIRAGLUTIDA	VICTOZA	13 h	Caneta injetora pré-cheia	Início 0,6 mg > 1,2 mg Dose habitual: 1,8 mg/d	- GI - RGE - Flatulência	- Idem - Câncer medular de tireoide	Idem ↓ PAS	Idem
LIXISENATIDE	LYXUMIA	1 - 3,5 h	Caneta injetora pré-cheia	10 ug/d > 20 mg/d	Idem	IRC grave	Pode ser utilizado na IR leve e moderada	Idem
ALBIGLUTIDA	TANZEUM	4-7 dias	Pré-constituição	50 mg/semana	- Náuseas - Diarreia - Alergia no local da injeção	- Idem - Câncer medular de tireoide	Uso semanal	- Risco de pancreatite - Câncer medular de tireoide

GI: Gastrointestinais; DMT1: diabetes melito tipo 1; IRC: insuficiência renal crônica; RGE: refluxo gastroesofágico; PAS: pressão arterial sistólica; HbA1c: hemoglobina glicada.

Esses análogos do GLP-1 possuem perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos diferentes.

Benefícios terapêuticos dos análogos do GLP-1

Resumindo os vários estudos, a terapia com análogos do GLP-1 é segura e efetiva como droga de primeira linha, com o benefício de obter a **perda de peso**, maiores reduções da hemoglobina glicada (HbA1c) e da pressão arterial, e **menor risco de hipoglicemias** do que as sulfonilureias.

Melhoram a glicemia pós-prandial restaurando a liberação de insulina, fundamentalmente na primeira fase de secreção. As apresentações de ação prolongada têm menor impacto após as refeições do que as de “ação curta”.

Efeitos adversos dos análogos do GLP-1: cefaleia, náuseas, diarreia.

Os efeitos gastrointestinais são os mais frequentes e são dependentes da dose.

O efeito procurado de retardar o esvaziamento gástrico pode ter influência na absorção de outros medicamentos como antibióticos e anticoncepcionais orais. Portanto, no caso dos GLP-1, administrados duas vezes ao dia, recomenda-se tomá-los uma hora antes da injeção.

No caso da Liraglutida, foram descritos casos de pancreatite, não sendo possível confirmar de maneira inequívoca a relação causa-efeito, pois se sabe que a ocorrência de pancreatite é maior em pessoas com diabetes (duas a três vezes mais frequente do que nos não-diabéticos).

Algumas reações alérgicas do tipo urticária foram observadas na fase pós-comercialização.

Foram observados casos de câncer de tireoide em roedores, portanto, são contraindicados para pacientes com histórico familiar ou pessoal de carcinoma medular de tireoide, ou com histórico de neoplasias endócrinas múltiplas.

Precauções antes de indicar incretinas

Antes de indicar um análogo de GLP-1, deve-se fazer um interrogatório minucioso a fim de descartar outras condições favorecedoras da ocorrência de pancreatite:

- litíase biliar;
- hipertrigliceridemia grave;
- obesidade;
- abuso de álcool, e
- pancreatite prévia.

Também foi mencionado o risco de câncer de pâncreas. É importante lembrar que entre os fatores de risco de câncer de pâncreas estão: a diabetes, bem como a idade, a raça, a obesidade, o tabagismo, o histórico familiar e a pancreatite crônica.

Tanto a EMA quanto a FDA concluíram recentemente que não há evidências que estabeleçam uma relação entre o efeito das terapias baseadas em incretinas e a pancreatite, nem com o câncer de pâncreas.

Associação de análogos do GLP-1 com outros antidiabéticos

1. Associação com antidiabéticos orais

Os análogos do GLP-1 foram testados em monoterapia e associados à metformina e/ou sulfonilureias (SU). No caso da associação com sulfonilureias, deve ser considerada a redução da dose de SU devido ao risco aumentado de hipoglicemias.

2. Associação com insulina

Análogos do GLP-1:

Estudos recentes demonstraram o efeito benéfico da associação de análogos do GLP-1 com insulina em diabéticos tipo 2 insulino-dependentes.

Também mostraram uma redução sensível nas necessidades de insulina, redução do peso corporal e melhoria da HbA1c. O maior risco é a hipoglicemia, portanto, o monitoramento glicêmico frequente é sempre necessário e a dose de insulina deve ser reduzida desde o início. Há produtos em fase de desenvolvimento que combinam, no mesmo preparado, insulina e análogo do GLP-1.

2. Inibidores da DPP-4 (dipeptidil peptidase 4) ou potencializadores das incretinas ou gliptinas

Os inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) potencializam a liberação da insulina dependente da glicose pelas células beta, através do bloqueio da degradação das incretinas endógenas. São inibidores potentes, seletivos e reversíveis da DPP-4, que melhoram o controle glicêmico amplificando a resposta à glicose.

Até o momento, foram aprovadas pela FDA e a EMA as seguintes drogas desta família:

- sitagliptina (2006): Januvia® Merck Sharp&Dohme;
- vildagliptina (2007) Galvus® Novartis;
- saxagliptina (2009) Onglyza® AstraZeneca;
- linagliptina (2011) Trayenta® Boehringer Ingelheim, e
- alogliptina (2013) Nesina® Takeda Pharmaceuticals America.

Essas drogas têm entre si algumas diferenças farmacocinéticas devido à heterogeneidade estrutural, que pode ser traduzida em diferentes propriedades farmacológicas.

As diferenças podem ser significativas em pacientes com insuficiência renal ou hepática. A linagliptina não requer ajuste da dose em caso de insuficiência renal ou hepática. O resto das drogas desta classe requer ajuste da dose em caso de insuficiência renal.

Apresentação, administração e dose

Administração: todas essas drogas são administradas com ou sem alimentos: uma vez por dia, a sitagliptina, a linagliptina e a saxagliptina; uma a duas vezes por dia a vildagliptina. Não é recomendado, em caso de esquecimento, tomar as doses de dois dias juntas.

Há limitada experiência em pacientes idosos.

Não são utilizados em menores de 18 anos, grávidas ou diabéticos tipo 1.

Inibidores da DPP-4 disponíveis

- Sitagliptina (Januvia®): apresentação em comprimidos de 25, 50 e 100 mg. A dose habitual é de 100 mg/dia. Em caso de insuficiência renal grave: 25 mg/dia; em caso de insuficiência renal moderada: 50 mg/dia.
- Saxagliptina (Onglyza®): apresentação em comprimidos revestidos de 2,5 e 5 mg. Em insuficiência renal moderada (Ccr < 50 ml/m) utilizar dose baixa.
- Vildagliptina (Galvus®): apresentação em comprimidos de 50 mg, administrado duas vezes por dia, com ou sem alimentos. Também requer ajuste da dose em caso de insuficiência renal.

- Linagliptina (Trayenta®): apresentação em comprimidos revestidos de 5 mg. Não requer ajuste da dose em caso de insuficiência renal ou hepática. É administrado uma vez ao dia, com ou sem alimentos.
- Alogliptina (Nesina): apresentação em comprimidos revestidos de 6,25; 12,5 e 25 mg, administrado uma vez ao dia, requer ajustes segundo a filtração glomerular.

Efeitos sobre o controle metabólico

O potencial de redução da HbA1c varia entre 0,73 e 1,2%. Comparativamente com a metformina, são semelhantes quanto à eficácia, usadas em monoterapia e não são inferiores à pioglitazona ou às sulfonilureias quando são utilizadas em associação com metformina (diminuição da HbA1c entre 0,6% e 1%, partindo de um valor de HbA1c próximo a 8%), com efeitos maiores com a HbA1c no intervalo mais alto.

As vantagens comparativas em relação com as terapias existentes até agora são:

- baixo risco de hipoglicemia;
- neutralidade no peso;
- potencial conservação ou potencialização da função das células beta, e
- melhor adesão ao tratamento, especialmente com os administrados uma vez por dia, não sendo necessário associá-los com alimentos.

Efeitos adversos mais frequentes

- Infecções das vias respiratórias superiores.
- Infecções do trato urinário.
- Cefaleia.

Mais raramente, foram observadas algumas reações de hipersensibilidade e pancreatite.

Associação de gliptinas com outros antidiabéticos

Associação com antidiabéticos orais

Podem ser usadas em **monoterapia**, fundamentalmente em aqueles pacientes com intolerância à metformina ou com contraindicação do uso.

Podem ser usadas em **terapia associada** à metformina (de fato, já há apresentações associadas no mesmo comprimido [Janumet®, Kombiglyza®, GalvusMet®, TrayentaDuo®]) e também associadas a sulfonilureias. A dose de metformina não é modificada quando algum inibidor da DPP-4 é adicionado, mas é preciso reduzir a dose de sulfonilureias a fim de evitar o risco de hipoglicemia, ajustando segundo o monitoramento.

Cada vez que elas são utilizadas em associação a outras drogas, as contraindicações e os efeitos adversos correspondentes a cada uma delas devem ser considerados.

Associação com insulina

A associação dos inibidores da DPP-4 com insulina tem sido estudada com todas as gliptinas, estando atualmente autorizada pela FDA a associação com sitagliptina, saxagliptina e vildagliptina. Essa associação fornece uma melhoria no controle metabólico.

Elementos a serem levados em conta na hora de selecionar tratamentos baseados em incretinas

As gliptinas (inibidores da DPP-4) são uma alternativa muito boa de primeira linha para quem não tolera a metformina ou tem alguma contraindicação para o uso.

Além do mais, a aceitação e a adesão às terapias orais costumam serem maiores do que com as terapias injetáveis.

No entanto, nos pacientes em que não é possível melhorar o sobrepeso ou a obesidade, os agonistas do GLP-1 têm um papel mais efetivo.

Deve-se em todos os casos:

- 1. estabelecer a relação risco-benefício;
- 2. avaliar potenciais efeitos adversos;
- 3. considerar via de administração;
- 4. avaliar o acesso à medicação, e
- 5. valorar os custos.

É essencial personalizar a decisão terapêutica, dado que cada paciente é diferente, devendo ser levados em conta vários fatores: idade, biótipo, sexo, grau de controle metabólico, presença de comorbidades, risco de hipoglicemia.

O risco de hipoglicemia e, especialmente, o medo às hipoglicemias são uma preocupação sempre presente, tanto nas pessoas com diabetes quanto nos fornecedores de saúde, portanto, toda terapia que visa melhorar o controle metabólico, favorecer a saúde cardiovascular e evitar ou minimizar as hipoglicemias, vai ter um lugar de honra na hora de selecionar opções de tratamento.

Risco cardiovascular

A segurança cardiovascular das medicações antidiabéticas passou a ocupar um lugar relevante na hora de agências como a FDA aprovarem novas drogas. Essa preocupação surgiu devido aos efeitos cardiovasculares adversos detectados com drogas da família das tiazolidinedionas, particularmente a rosiglitazona.

A partir de 2008, a FDA elaborou guias específicas estabelecendo a necessidade da realização de estudos que cumpram com os requisitos necessários para demonstrar que são seguros do ponto de vista cardiovascular. Os estudos devem ser comparativos e incluir suficiente número de participantes e de eventos cardiovasculares, que possibilitem tirar conclusões, bem como efetuar metanálises de vários trabalhos.

No marco dessas novas exigências, foram realizados três estudos relativos aos inibidores de DPP4, cujos resultados, em conjunto, fornecem evidência sustentável de segurança cardiovascular.

EXAMINE:

Estudo comparativo de alogliptina versus placebo, em diabéticos com antecedentes de síndrome coronária aguda recente. Demonstrou não aumentar o risco CV nem produzir benefício. Devido ao período de acompanhamento inferior a dois anos, não era de se esperar evidências de benefício em tão curto prazo. Deve salientar-se que o alto risco CV prévio dos pacientes estudados aumenta a relevância dos resultados.

SAVOR-TIMI 53

Estudo comparativo com saxagliptina versus placebo, em pacientes diabéticos com doença cardiovascular estável. Incluiu mais pacientes que o EXAMINE e média de acompanhamento de 2,1 anos.

Comparou-se a ocorrência de eventos como morte de causa cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente cerebrovascular, não havendo diferença entre aqueles tratados com saxagliptina e o grupo placebo.

Um achado inesperado desse estudo foi o aumento das hospitalizações por insuficiência cardíaca, embora a transcendência definitiva desta descoberta não esteja estabelecida.

TECOS

Estudo comparativo de sitagliptina versus placebo. Incluiu 14 671 pacientes de 38 países, sendo o trabalho mais potente em relação à segurança CV das gliptinas.

A população estudada era integrada por pacientes diabéticos com doença cardiovascular já estabelecida, e a insuficiência cardíaca foi um resultado a registrar, de forma específica.

O acompanhamento de três anos não evidenciou risco atribuível à sitagliptina.

Fontes:

1. Ranganath LR. The entero-insular axis: implications for human metabolism. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(1):43-56.
2. Marre M, Penfornis A. GLP-1 receptor agonists today. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011;93(3):317-27.
3. Holst JJ, Vilsboll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Molecular and cellular Endocrinology* 2009;297(1-2):127-36.
4. Martin JH, Deacon CF, Gorrell MD, Prins JB. Incretin-based therapies: review of the physiology, pharmacology and emerging clinical experience. *Internal Medicine Journal* 2001;41(4):299-307. [Acesso 29 de outubro de 2014]. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1445-5994.2011.02439.x/pdf>
5. Van Genugten RE, Van Raalte DH, Diamant M. Dipeptidyl peptidase-4 Inhibitors and preservation of pancreatic-cell function: a critical appraisal of the evidence. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(2):101-11. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01473.x Epub 2011 Nov 21.
6. Dicker D. DPP-4 inhibitors: impact on glycemic control and cardiovascular risk factors. *Diabetes Care* 2011 May;34 (Supp 2):S276-8. doi: 10.2337/dc11-s229 [Acesso 29 de outubro de 2014]. Disponível em: http://care.diabetesjournals.org/content/34/Supplement_2/S276.full.pdf+html
7. Baetta R, Corsini A. Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: similarities and differences. *Drugs* 2011;71(11):1441-67.
8. Badyal DK, Dadhich AP. Cytochrome P450 and drug interactions. *Indian Journal of Pharmacology* 2001;33(4):248-59. [Acesso 29 de outubro de 2014]. Disponível em: <http://medind.nic.in/ibi/t01/i4/ibit01i4p248.pdf>
9. Graefe-Mody U, *et al.* Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2011;13(10):939-46.
10. Bailey T. Incretin-based therapies for type 2 Diabetes: comparisons between glucagon-like peptide-1 receptor agonist and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *US Endocrinology* 2011;7(2):82-94. [Acesso 29 de outubro de 2014]. Disponível em: <http://www.touchendocrinology.com/sites/www.touchendocrinology.com/files/private/articles/11776/pdf/bailey.pdf>
11. Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren G. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2009;32(5):834-8. [Acesso 29 de outubro de 2014]. Disponível em: <http://care.diabetesjournals.org/content/32/5/834.full.pdf+html>

12. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. Mar 12 2012;344:e1369. [Acesso 29 de outubro de 2014]. Disponível em: <http://www.bmj.com/content/344/bmj.e1369.full.pdf+html>
13. Seino Y, Min KW, Niemoeller E, Takami A; EFC10887 GETGOAL-L Asia Study Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoalL-Asia). *Diabetes Obes Metab* 2012;14(10):910-7. [Acesso 29 de outubro de 2014]. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1463-1326.2012.01618.x/pdf>
14. García V. El circuito de las incretinas y su rol en el metabolismo de la glucosa. *Tendencias en Medicina* Mayo 2012; 40(1):31-41. [Acesso 29 de outubro de 2014]. Disponível em: http://www.tendenciasenmedicina.com/Imagenes/imagenes40/art_06.pdf
15. Grupo Ixchel. Diabetes Uruguay. Agentes antihiper glucémicos no insulínicos. Junio 2014. www.ixchel.com.uy
16. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013; 369 (14) :1327-1335. [Acesso 15 de setembro de 2015]. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1305889>
17. Shimada YJ, Cannon CP, Wilson C, et al. Cardiac ischemic outcomes and hospitalizations in patients with type 2 diabetes and recent acute coronary syndrome treated with alogliptin or placebo: new insights from the EXAMINE trial. Apresentado no Encontro Anual da American Diabetes Association; Junho 5-9, 2015; Boston, MA. Abstract 13-OR.
18. White WB, Wilson CA, Bakris GL. Major cardiovascular outcomes in the EXAMINE trial according to ACE Inhibitor use. Apresentado no Encontro Anual da American Diabetes Association; Junho 5-9, 2015; Boston, MA. Abstract 12-OR.
19. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederick R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013; 369 (14):1317-1326. [Acesso 15 de setembro de 2015]. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1307684>
20. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman

RR; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015; 373 (3) :232-42.

21. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Lam H, White WB; EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet. 2015; 385 (9982) :2067-76.

Responsáveis:
Dra. Virginia García
Dr. Enzo Pereira
Dra. Cristina Ferrand
Dra. Natalia Miranda
Edição atualizada 2015