



Artigo original

Efetividade e segurança de vildagliptina comparativamente com outros antidiabéticos orais em doentes com diabetes tipo 2: estudo EDGE em Portugal



João Jácome de Castro^a, Mafalda Marcelino^a, João Miguel Fernandes^{b,*}, Chantal Mathieu^c e Giovanni Bader^d, em nome dos Investigadores do estudo EDGE em Portugal

^a Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital das Forças Armadas, Lisboa, Portugal

^b Novartis Farma SA, Porto Salvo, Portugal

^c Experimental Medicine and Endocrinology Section, Catholic University of Leuven, Leuven, Belgium

^d Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 1 de outubro de 2014

Aceite a 4 de junho de 2015

On-line a 23 de julho de 2015

Palavras-chave:

Diabetes mellitus tipo 2

Vildagliptina

Observacional

R E S U M O

Introdução: A diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) é uma doença progressiva que habitualmente requer intensificação da terapêutica ao longo do tempo. As recomendações para a intensificação terapêutica baseiam-se geralmente em ensaios aleatorizados e controlados rigorosos, existindo uma necessidade de estudos em ambiente real, que melhor traduzam o comportamento dos fármacos na prática clínica.

Métodos: O *Effectiveness of Diabetes control with vildaGliptin and vildagliptin/ mEtformin* (EDGE) foi um estudo observacional prospetivo que comparou a efetividade e segurança da associação de vildagliptina e de outros antidiabéticos orais (ADO) em 45.868 doentes a nível mundial com DMT2 inadequadamente controlada em monoterapia.

Resultados: Em Portugal foram incluídos 6.546 doentes, com uma idade média de $63,5 \pm 11,0$ anos, sendo 51,8% do sexo masculino. A HbA_{1c} inicial era de $7,9\% \pm 1,3$ e $7,6\% \pm 1,2$ nos grupos de vildagliptina ($n = 4.382$) e comparador ($n = 2.164$), respetivamente. No grupo de vildagliptina, uma maior proporção de doentes atingiu o critério de avaliação primário de redução de HbA_{1c} > 0,3% sem edema periférico, evento hipoglicémico comprovado, descontinuação por evento gastrointestinal (GI) ou aumento de peso $\geq 5\%$ (66,1 versus 54,4%, $p < 0,001$). A redução da HbA_{1c} ajustada foi de $-1,1$ e $-0,9\%$ nos grupos de vildagliptina e comparador, respetivamente ($p < 0,001$ para a diferença entre tratamentos). Foram notificados 44 (1,0%) eventos adversos no grupo de vildagliptina e 23 (1,1%) no grupo comparador.

Conclusões: O estudo EDGE demonstrou, num ambiente clínico real, que a associação de vildagliptina permite que uma maior proporção de doentes consiga reduções significativas da HbA_{1c} sem hipoglicemia e aumento de peso, comparativamente com outras associações de ADO.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Effectiveness and safety of vildagliptin compared to other oral antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes: EDGE study in Portugal

A B S T R A C T

Introduction: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a progressive disease that usually requires intensification of therapy over time. Guidelines for treatment intensification are generally based on rigorous randomized controlled trials, and there is a need for real-life studies, that better translate drugs' behaviour in clinical practice.

Keywords:

Type 2 diabetes mellitus

Vildagliptin

Observational

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: joao.fernandes@novartis.com (J.M. Fernandes).

Methods: EDGE (Effectiveness of Diabetes control with vildagliptin and vildagliptin/metformin) was an observational prospective study that compared the effectiveness and safety of add-on vildagliptin and other oral antidiabetics (OAD) in 45,868 patients worldwide with T2DM inadequately controlled with monotherapy.

Results: Six thousand five hundred forty-six patients, with a mean age of 63.5 ± 11.0 years and 51.8% of males were included in Portugal. Baseline HbA_{1c} was $7.9\% \pm 1.3$ and $7.6\% \pm 1.2$ in the vildagliptin ($n = 4,382$) and comparator ($n = 2,164$) groups, respectively. In the vildagliptin group, a greater proportion of patients achieved the primary endpoint of HbA_{1c} reduction $> 0.3\%$ without peripheral oedema, proven hypoglycaemic event, discontinuation due to a gastrointestinal event, or weight gain $\geq 5\%$ (66.1% versus 54.4%, $p < 0.001$). The adjusted HbA_{1c} reduction was -1.1% and -0.9% in the vildagliptin and comparator groups, respectively ($p < 0.001$ for treatment difference). Adverse events were reported in 44 (1.0%) patients in the vildagliptin group and 23 (1.1%) patients in the comparator group.

Conclusions: The EDGE study showed that in real-life clinical practice more patients treated with add-on vildagliptin achieve significant HbA_{1c} reductions without hypoglycaemia and weight gain, compared to other OAD associations.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) é uma doença crónica com uma prevalência estimada em Portugal de 12,9%¹. Dada a sua evolução progressiva, frequentemente são necessárias terapêuticas combinadas para se conseguir um adequado controlo glicémico e prevenir as suas complicações a longo prazo². As orientações terapêuticas recentemente publicadas pela Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD), tendo por base a posição conjunta da *American Diabetes Association* (ADA) e da *European Association for the Study of Diabetes* (EASD), sugerem que a eficácia, tolerabilidade, segurança, custo e preferências do doente deverão ser consideradas aquando da escolha dos fármacos antidiabéticos³.

A maior parte dos dados de eficácia e tolerabilidade que sustentam as recomendações terapêuticas provêm de ensaios clínicos aleatorizados e controlados, frequentemente criticados por fornecerem informação de utilidade limitada acerca do comportamento de um fármaco em contextos clínicos reais. Assim, existe uma necessidade crescente de estudos mais adaptados à prática clínica, conduzidos em ambiente real, sem critérios de inclusão e exclusão tão estritos e que melhor reflitam as características da população alvo^{4–6}.

O *Effectiveness of Diabetes control with vildagliptin and vildagliptin/metformin* (EDGE) foi um estudo observacional, prospetivo, com a duração de um ano, realizado em ambiente real a nível mundial⁷, que procurou avaliar a efetividade e tolerabilidade de vildagliptina, um inibidor da dipeptidil peptidase-IV (DPP-4), associada a outro antidiabético oral (ADO), comparativamente ao conjunto de quaisquer outras associações de 2 ADO excluindo a vildagliptina ou outros inibidores da DPP-4, durante 12 meses de seguimento. Nesta publicação relatamos os resultados de uma subanálise que avaliou a efetividade e tolerabilidade das associações duplas, incluindo vildagliptina, comparativamente a todas as outras associações de 2 ADO, nos doentes incluídos em Portugal.

Métodos

Desenho do estudo. O EDGE foi um estudo de coorte observacional de um ano, prospetivo, no qual foram incluídos 45.868 doentes em 2.957 centros de 27 países da Europa, América Central e Latina, Ásia e Médio Oriente⁷. Eram elegíveis para o estudo doentes adultos (com 18 ou mais anos de idade) com DMT2 inadequadamente controlada em monoterapia com sulfonilureia (SU), metformina, tiazolidinediona (TZD), glinida ou inibidor da α -glicosidase (IAG), para os quais houve a decisão clínica de associar um segundo ADO. Foram excluídos os doentes para os quais se planeava a introdução de um inibidor da DPP-4 que não a vildagliptina ou um

análogo da incretina, ou que necessitavam de 3 ou mais ADO no início do estudo, bem como os doentes que mudaram de ADO ou classe de ADO na altura do início do estudo, antes da associação de um novo ADO. Os doentes medicados com insulina na altura do início do estudo ou que tinham história de hipersensibilidade a qualquer um dos medicamentos em estudo (ou medicamentos de classes químicas semelhantes) não eram elegíveis para o estudo EDGE.

Foi obtido o consentimento informado de todos os participantes no estudo. Tendo em consideração as características observacionais do estudo, a inclusão dos doentes ocorreu apenas depois de ser tomada a decisão terapêutica, de acordo com o critério do investigador. Para qualquer das associações terapêuticas era permitida a utilização de uma associação fixa, se disponível.

Recolha de dados. Numa consulta de rotina, definida como a visita inicial, foram recolhidos os dados relativos às características demográficas, peso corporal, altura, data do diagnóstico de DMT2, medicação antidiabética antes da entrada no estudo, ADO recém-iniciado (segundo componente da medicação de indexação) e resultado do teste de HbA_{1c} mais recente. Após 12 meses, foram reavaliados os dados finais relativos ao peso corporal, alterações da medicação antidiabética, valor de HbA_{1c}, acontecimentos adversos (AA) e acontecimentos adversos graves (AAG). Em qualquer período entre a avaliação inicial e final de dados poderiam realizar-se avaliações intermédias. As avaliações laboratoriais foram realizadas em linha com a prática clínica habitual e/ou conforme o requerido pelas informações de prescrição dos medicamentos utilizados e/ou nas alturas julgadas apropriadas pelos investigadores. Face à natureza de «ambiente real» do estudo, não foram utilizados laboratórios centrais.

A monitorização foi realizada para uma amostra dos centros com recrutamento mais elevado (~5% dos centros). No entanto, requereu-se a todos os investigadores que mantivessem os documentos-fonte de cada participante, incluindo os consentimentos informados assinados.

Crítérios de avaliação de efetividade e tolerabilidade. O critério de avaliação primário (CAP) foi definido como a proporção de doentes que responderam ao tratamento (redução de HbA_{1c} desde o início até ao mês 12 $> 0,3\%$) sem ocorrência de acontecimentos relacionados com a tolerabilidade (edema periférico, evento hipoglicémico comprovado, descontinuação devido a evento GI ou aumento de peso $\geq 5\%$). Os doentes que não podiam ser classificados como sucesso ou insucesso (por exemplo, devido à ausência de dados de HbA_{1c} ou peso corporal na avaliação dos 12 meses) foram considerados como não-avaliáveis. Os dados de doentes não-avaliáveis foram considerados insucessos para o cálculo do *odds ratio* (OR). A análise principal do CAP utilizou a população por protocolo (PP); doentes que alteraram a terapêutica de indexação foram excluídos

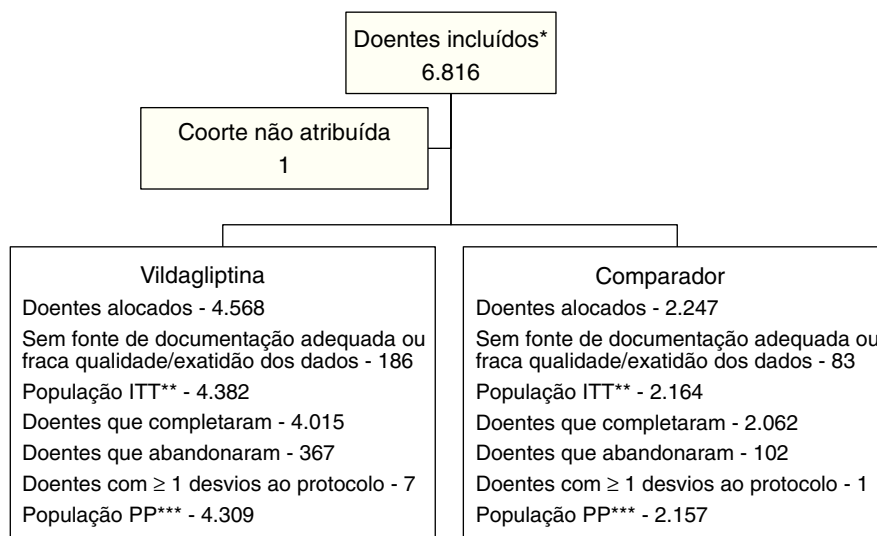


Figura 1. Fluxograma de inclusão dos doentes

* A população de doentes incluídos inclui todos os participantes que forneceram o consentimento informado.

** A população de intenção de tratar (ITT) é um subgrupo da população incluída, que engloba todos os doentes a quem foi atribuído um novo tratamento imediatamente antes da data de entrada no estudo. Os centros e/ou doentes nos quais se identificaram questões relacionadas com a qualidade dos dados ou dados irregulares, foram excluídos da análise da população ITT.

*** A população por protocolo (PP) é um subgrupo da população ITT. A população PP foi utilizada para as análises dos critérios de avaliação de efetividade. Os doentes com os seguintes desvios ao protocolo na avaliação inicial foram excluídos da população PP.

Doentes medicados com inibidores da DPP-4 no início ou no mês anterior ao início do estudo.

Doentes medicados com análogos do GLP-1 no início ou no mês anterior ao início do estudo.

Doentes medicados com insulina no início do estudo.

Doentes medicados apenas com monoterapia recém-iniciada ou mais de 2 antidiabéticos orais no início do estudo.

Doentes não previamente tratados no início do estudo (doentes que não tomavam qualquer antidiabético antes do início do estudo).

Doentes que trocaram de um antidiabético oral (ou classe) para outro no início do estudo

Doentes medicados com o fármaco em estudo no início do estudo ou nos 30 dias anteriores ao início ou 5 semividas antes do início.

Doentes medicados com mais de um antidiabético oral antes do início do estudo.

do estudo. A hipoglicemia foi definida como a presença de sintomas adrenérgicos sugestivos de hipoglicemia; os doentes poderiam também autorregistar e documentar valores de glicemia baixos na mesma altura. Considerou-se a ocorrência de um evento de hipoglicemia após confirmação por opinião do investigador.

O critério de avaliação secundário (CAS) foi definido como a proporção de doentes que atingiu um valor de HbA_{1c} < 7% sem hipoglicemia comprovada e aumento de peso ($\geq 3\%$), em doentes com HbA_{1c} inicial $\geq 7\%$.

Análise dos critérios de avaliação de efetividade e tolerabilidade primários e secundários. Esta análise *post-hoc* fornece sobretudo estatísticas descritivas. A análise inferencial foi realizada para o CAP e CAS. Para estes, a probabilidade de sucesso foi analisada utilizando um modelo de regressão logística binária para calcular os OR com intervalos de confiança (IC) a 95%. O OR expressa a hipótese de sucesso com vildagliptina ou vildagliptina/metformina relativamente à hipótese de sucesso com os ADO do grupo de comparação. Nesta análise *post-hoc* apenas é apresentado o OR não ajustado. A redução da HbA_{1c} foi ajustada à HbA_{1c} inicial através da utilização de um modelo ANCOVA.

Informação adicional da metodologia do estudo, nomeadamente no que concerne ao cálculo do tamanho da amostra global e análises estatísticas adicionais, encontra-se disponível em Mathieu et al.⁷.

Resultados

População de doentes e características iniciais. Dos 45.868 doentes incluídos a nível global no estudo EDGE, 6.816 foram incluídos por 351 investigadores (na sua maioria especialistas em medicina geral e familiar) em Portugal. Destes, 269 doentes (186 no grupo vildagliptina e 83 no grupo comparador) foram excluídos por ausência de dados adequados ou questões relacionadas com

a qualidade dos dados. A população de intenção de tratar (ITT), utilizada para a caracterização demográfica inicial e análises de segurança, incluiu 4.382 e 2.164 doentes tratados com terapêutica dupla incluindo a vildagliptina recém-prescrita ou com a associação de um ADO que não a vildagliptina e a monoterapia prévia, respetivamente. A população PP, um subgrupo da população ITT, foi utilizada para as análises dos critérios de avaliação de efetividade (fig. 1).

A **tabela 1** resume as características iniciais da população ITT, não se tendo observado diferenças significativas entre os 2 grupos de tratamento. A **tabela 2** mostra as terapêuticas de indexação da população ITT por coorte. A associação mais frequente no grupo vildagliptina foi com metformina (96,7%), enquanto no grupo comparador as associações mais frequentes foram entre metformina e SU (53,1%), metformina e TZD (18,1%) e metformina e IAG (15,4%).

Critérios de avaliação primários e secundários. Nos doentes tratados com vildagliptina, 66,1% atingiram o CAP de redução da HbA_{1c} > 0,3%, sem edema periférico, hipoglicemia comprovada, descontinuação por efeitos secundários GI ou aumento de peso $\geq 5\%$. O CAP foi atingido por 54,4% dos doentes no grupo comparador, resultando num OR de 1,64 (IC a 95%: 1,47-1,82, $p < 0,001$). Observou-se uma vantagem similar com o tratamento com vildagliptina no que diz respeito ao CAS (HbA_{1c} < 7% sem hipoglicemia comprovada e aumento de peso ($\geq 3\%$), em doentes com HbA_{1c} inicial $\geq 7\%$), com 48,5% dos doentes tratados com vildagliptina e 40,3% dos doentes do grupo comparador a atingirem o CAS, resultando num OR de 1,40 (IC a 95%: 1,23-1,59, $p < 0,001$).

A **figura 2** ilustra a variação da HbA_{1c} entre a avaliação inicial e final do estudo, para ambas as coortes. As variações finais ajustadas para o valor de HbA_{1c} inicial aos 12 meses foram de $-1,1\%$ (IC a 95%: $-1,14$ a $-1,10$) em doentes tratados com vildagliptina e $-0,9\%$ (IC a 95%: $-0,92$ a $-0,86$) em doentes do grupo comparador (diferença

Tabela 1

Características demográficas e caracterização inicial dos doentes (população ITT)

Característica Média ± DP ou n (%)	Vildagliptina = 4.382	Comparador = 2.164	Total n = 6.546
Idade (anos)	63,0 ± 11,0	64,7 ± 10,7	63,5 ± 11,0
Sexo			
Masculino	2.295 (52,4)	1.098 (50,7)	3.393 (51,8)
Feminino	2.087 (47,6)	1.066 (49,3)	3.153 (48,2)
IMC (kg/m ²)	28,9 ± 4,5	28,5 ± 4,1	28,8 ± 4,3
HbA _{1c} inicial (%)	7,9 ± 1,3	7,6 ± 1,2	7,8 ± 1,3
Duração da DMT2 (anos)	6,9 ± 0,0	6,3 ± 0,0	6,8 ± 0,0

DP: desvio-padrão; IMC: índice de massa corporal.

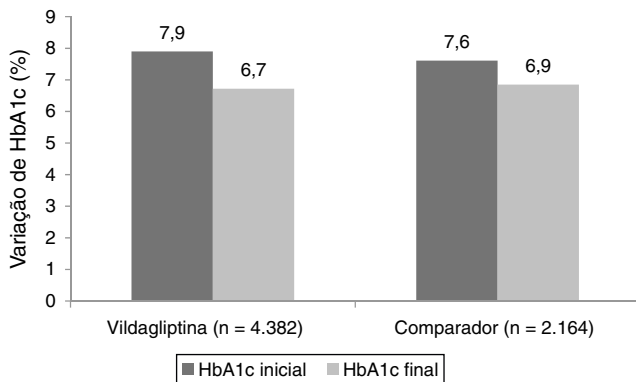
Tabela 2

Terapêuticas de indexação (população ITT)

Vildagliptina (n = 4.380)		Comparador (n = 2.157)	
Terapêutica	n (%)	Terapêutica	n (%)
Glinida – Vildagliptina	10 (0,2)	Glinida – IAG	4 (0,2)
IAG – Vildagliptina	35 (0,8)	Glinida – Metformina	117 (5,4)
Metformina – Vildagliptina	4.236 (96,7)	Glinida – SU	21 (1,0)
SU – Vildagliptina	88 (2,0)	Glinida – TZD	2 (0,1)
TZD – Vildagliptina	11 (0,3)	IAG – Metformina	333 (15,4)
		IAG – SU	65 (3,0)
		IAG – TZD	22 (1,0)
		Metformina – SU	1.145 (53,1)
		Metformina – TZD	390 (18,1)
		SU – TZD	58 (2,7)

Em 2 doentes do grupo vildagliptina e 7 doentes do grupo comparador não foi possível identificar a terapêutica de indexação.

IAG: inibidor da alfa-glicosidase; SU: sulfonilureia; TZD: tiazolidinediona.

**Figura 2.** Variação da HbA_{1c} desde o início até ao final do estudo (12 meses; população PP).

entre tratamentos de 0,2%, $p < 0,001$; análise não pré-especificada no protocolo).

Análise de segurança. A percentagem de doentes com pelo menos um AA notificado de qualquer classe de sistema de órgãos (CSO) primário foi semelhante na coorte de vildagliptina (0,8%) e na do grupo comparador (0,8%). A percentagem de doentes com ≥ 1 AAG notificados foi idêntica em ambos os grupos (0,2%, correspondente a 8 doentes no grupo vildagliptina e 4 doentes no grupo comparador). A [tabela 3](#) resume os AA observados durante o estudo, listados por CSO. Nenhum doente na coorte de vildagliptina relatou episódios de hipoglicemia, tendo sido notificado um episódio num doente tratado com metformina e SU.

Discussão

Neste estudo, o tratamento com vildagliptina, quando introduzida em doentes não controlados em monoterapia, permitiu que cerca de 2 terços dos doentes atingissem o CAP de diminuição da

HbA_{1c} > 0,3% sem edema periférico, hipoglicemia, descontinuação devido a eventos adversos GI ou aumento de peso clinicamente relevante ($\geq 5\%$, de acordo com a definição de Stevens et al.⁸). A escolha deste critério de avaliação teve por base os aspetos de eficácia e tolerabilidade que habitualmente são considerados na escolha de um ADO, tendo em conta os efeitos indesejáveis associados a cada classe terapêutica³: 1) biguanidas (eventos adversos GI); 2) SU (hipoglicemia e aumento de peso); 3) glinidas (hipoglicemia e aumento de peso); 4) TZD (edema periférico, aumento de peso); e 5) IAG (eventos adversos GI). No entanto, mesmo quando cingimos a avaliação do sucesso terapêutico a critérios globalmente aceites de eficácia (HbA_{1c} < 7%)³, sem aumento de peso $\geq 3\%$ (*cut-off* para considerar que não há manutenção do peso corporal⁸) ou hipoglicemia comprovada, observamos que quase metade dos doentes (com HbA_{1c} inicial $\geq 7\%$) tratados com vildagliptina conseguiram atingir este objetivo. Significativamente mais doentes tratados com vildagliptina em associação a outro ADO conseguiram cumprir os CAP e CAS, comparativamente aos doentes tratados com quaisquer outras associações de 2 ADO. Esta diferença poderá ser explicada pela relativa facilidade de introdução da terapêutica com vildagliptina, que não carece de titulação e tem um perfil de tolerabilidade globalmente favorável, facilitando a utilização de doses ótimas e a manutenção da adesão terapêutica⁹. Inversamente, é pouco provável que tenham sido sempre utilizadas doses máximas dos ADO comparadores, devido em parte à preocupação existente acerca dos seus efeitos secundários potenciais. Este último aspeto demonstra a utilidade dos estudos realizados em ambiente real, como é o caso do estudo EDGE. Os estudos em ambiente real fornecem informação que poderá complementar os dados produzidos por ensaios clínicos aleatorizados e controlados e melhor traduzir as atitudes e resultados obtidos na prática clínica diária⁶. Esta observação é reforçada pelo facto dos resultados do estudo EDGE serem consistentes com os obtidos em ensaios aleatorizados e controlados. Numa análise *post-hoc* de um ensaio aleatorizado, em dupla ocultação, de 2 anos de duração em doentes não controlados em monoterapia com metformina, a proporção de doentes que

Tabela 3
Acontecimentos adversos por classe de sistema de órgãos e coorte (população ITT)

Classe de sistema de órgãos (CSO) primária	Vildagliptina n = 4.382 n (%)	Comparador n = 2.164 n (%)
Qualquer CSO primária (global)	44 (1,0)	23 (1,1)
Afeções cardíacas	1 (0,0)	2 (0,1)
Graves	1 (0,0)	1 (0,1)
Afeções do ouvido e labirinto	1 (0,0)	0 (0,0)
Afeções gastrointestinais	26 (0,6)	10 (0,5)
Graves	1 (0,0)	0 (0,0)
Afeções gerais e do local de administração	2 (0,1)	2 (0,1)
Graves	2 (0,1)	1 (0,1)
Afeções hepatobiliares	0 (0,0)	1 (0,1)
Infeções e infestações	1 (0,0)	0 (0,0)
Graves	1 (0,0)	0 (0,0)
Exames complementares de diagnóstico	2 (0,1)	1 (0,1)
Graves	1 (0,0)	0 (0,0)
Afeções do metabolismo e nutricionais	2 (0,1)	1 (0,1)
Afeções músculo-esqueléticas e do tecido conjuntivo	0 (0,0)	1 (0,1)
Afeções do sistema nervoso	5 (0,1)	4 (0,2)
Graves	2 (0,1)	3 (0,1)
Afeções psiquiátricas	1 (0,0)	0 (0,0)
Graves	1 (0,0)	0 (0,0)
Afeções renais e urinárias	0 (0,0)	1 (0,1)
Afeções respiratórias, torácicas e do mediastino	1 (0,0)	0 (0,0)
Graves	1 (0,0)	0 (0,0)
Afeções da pele e tecido subcutâneo	2 (0,1)	0 (0,0)
Graves	1 (0,0)	0 (0,0)

Os acontecimentos adversos foram codificados de acordo com o MedDRA versão 14.0.

As CSO primárias são apresentadas por ordem decrescente de incidência de eventos. Um doente de uma coorte com múltiplas ocorrências de um AA foi contado apenas uma vez na respetiva categoria de AA.

As mudanças de vildagliptina/metformina em associação fixa para vildagliptina em associação livre com metformina e vice-versa não foram consideradas alterações do tratamento.

atingiu o critério de avaliação composto de HbA_{1c} < 7% sem hipoglicemia ou aumento de peso foi maior naqueles a quem foi associada vildagliptina do que naqueles que iniciaram glimepirida (29,8 versus 19,4% respetivamente, correspondente a uma taxa de sucesso relativa de 1,54 [IC a 95% 1,31-1,80])¹⁰. A redução da HbA_{1c} de -1,1% verificada no grupo de vildagliptina em ambiente real em Portugal é similar à observada na população global do estudo EDGE (-1,19%)⁷. Estes dados são consistentes com os resultados obtidos com vildagliptina em estudos aleatorizados e controlados globais com a mesma duração (12 meses) em doentes com DMT2¹¹⁻¹³. No que diz respeito aos aspetos de segurança das diferentes terapêuticas avaliadas neste estudo, é expectável que tenha ocorrido uma subnotificação de AA, tendo por base de comparação as taxas habitualmente notificadas em ensaios clínicos controlados¹¹⁻¹³ e mesmo em estudos observacionais^{14,15}. A deteção e notificação de AA basearam-se num modelo de notificação voluntário por parte do médico, que é o método mais amplamente utilizado para identificar AA observados durante a utilização de fármacos na prática clínica, mas que poderá subestimar a verdadeira incidência de

AA^{16,17}. O número de eventos notificados no estudo EDGE reforça a necessidade de melhorar os procedimentos dos estudos observacionais nos aspetos relativos à colheita de dados de segurança, nomeadamente através da utilização de métodos de notificação combinados, que considerem, por exemplo, a notificação direta de AA por parte dos doentes participantes no estudo¹⁷.

Uma limitação deste estudo relaciona-se com o facto dos seus resultados globais terem sido condicionados pela necessidade de uniformização e garantia da qualidade dos dados recolhidos. Necessariamente, esta situação obrigou a uma redução da amostra PP, utilizada para as análises de efetividade. Importa, no entanto, salientar que, após a exclusão dos registos em que a fonte de documentação não era adequada ou a qualidade/exatidão dos dados não podia ser garantida, foram identificados desvios ao protocolo em apenas 8 doentes, o que sugere uma qualidade global favorável dos dados recolhidos e analisados. Por outro lado, esta é uma análise *post-hoc* e, como tal, partilha todas as limitações das análises secundárias. Por fim, o desenho aberto do estudo permitiu aos médicos selecionar qualquer fármaco tendo por base a sua decisão clínica. Esta situação resultou num desequilíbrio no número de doentes incluídos em cada braço de tratamento (4.568 doentes alocados para vildagliptina e 2.247 doentes alocados para o grupo comparador). No entanto, as características iniciais de ambas as coortes eram semelhantes, permitindo a comparação entre tratamentos.

Os resultados do estudo EDGE em Portugal demonstraram que, comparativamente aos dados obtidos a nível global⁷, a decisão de introdução de um segundo ADO ocorreu para valores médios inferiores de HbA_{1c} (7,8% ± 1,3 versus 8,2 ± 1,3). Este facto sugere que em Portugal há atualmente uma menor inércia na decisão de intensificação da terapêutica da diabetes, comparativamente a outros países, o que está de acordo com os esforços que têm sido desenvolvidos no sentido de demonstrar a importância do controlo glicémico rigoroso e precoce na prevenção das complicações da diabetes¹⁸, tendo por base as evidências obtidas a partir dos dados a longo prazo do estudo UKPDS¹⁹. De forma concordante com esta observação, importa destacar o nível médio de HbA_{1c} de 6,6% apurado pelo Observatório Nacional da Diabetes¹ entre os doentes do Serviço Nacional de Saúde, que traduz os resultados do investimento no controlo da doença.

O estudo EDGE demonstrou, num ambiente clínico real, que nos doentes com DMT2 nos quais é necessário introduzir um segundo ADO por falência da monoterapia, a vildagliptina poderá conseguir uma redução da HbA_{1c} para valores < 7%, sem aumento de peso, hipoglicemia ou edema periférico numa proporção maior do que com outras associações duplas de ADO.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com os da Associação Médica Mundial e da Declaração de Helsínki.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

Financiamento

O estudo EDGE foi inteiramente financiado e monitorizado pela Novartis Pharma AG.

Conflito de interesses

O autor João Miguel Fernandes é funcionário da Novartis Farma SA. O autor Giovanni Bader é funcionário da Novartis Pharma AG.

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer a todos os investigadores que participaram no recrutamento de doentes e recolha de dados para o estudo EDGE em Portugal, que se listam de seguida: Abílio Soares Vales, Acácio Fernandes, Acácio Pinto, Adelino Correia, Adriano Jorge, Adriano Oliveira, Águeda Chantre, Alberta Gomes Cruz, Alberta Ramalhão, Alberto Luís Loureiro, Alberto Tavares da Costa, Alberto Palla Beirão, Alcides Carvalho Grade, Alex Kaluza Francis, Alexandra Marujo, Alexandra Rabaçal, Alice Sampaio, Almiro Óscar Mateus, Álvaro Abreu Herdade, Álvaro Mendonça, Américo Fernandes, Ana Faustino, Ana Felício, Ana Figueiredo, Ana Gonçalves, Ana Evangelista, Saque, Ana Maria Fernandes, Ana Maria Santos, Ana Paula Costa, André Azevedo, António Miguelote Castro, António Bernardo, António Campos, António Castro Fonseca, António Espírito Santo, António Fonseca, António Ferreira Reis, António Gomes, António Horta Marques, António Lopes, António Moura Leal, António Paixão Salvado, António Oliveira Pedro, António Leal, António Monteiro, António Moreira, António Magalhães, António Torres, António Santos Silva, António Bastos, António Gomes da Silva, António Sameiro Correia, António Manuel Serrano, António Marques Heitor, António Paixão, António Prestes Ribeiro, António Vinhas, António Silva e Sousa, António Simões Santos, António Xavier Sá, Armando Monteiro, Armando Neto Nogueira, Arminda Moutinho, Augusta Coelho, Augusta Rodrigues, Augusto Montalvão, Aurora Silva, Avelino Amorim, Aventino Dias Hora, Benedita Cavaleiro, Carla Pimentel, Carlos Parente Afonso, Carlos Abreu Pereira, Carlos Marques, Carlos Oliveira, Carlos Costa Moura, Carlos Borges Godinho, Carlos Fonseca, Carlos Gaspar Duarte, Carlos Luís Mendes Gonçalves, Carlos Macedo, Carlos Costa Gonçalves, Carlos Morais, Carlos Azevedo, Carlos Pinto Maymone, Carlos Pires Rodrigues, Carlos Ceia, Carlos Santos Neves, Carlos Silva Guardado, Carlos Vasconcelos, Carlos Ventura, Cecília Gaspar Pereira, Celso Almeida Silva, César Manuel Rodrigues, Clarisse Santana, Cláudia Bernardo, Cristina Maia Costa, Cristina Pinto, Cristino Agostinho, Custódio Silva e Castro, Daniel Dias, Dilermando Sobral, Domingos Carneiro Freitas, Duarte Aguiar, Edite Morais Duarte, Edith Proença, Eduardo Banito, Eduardo Miranda, Eduardo Vicente, Lucas Pedro, Elaine Morais Lins, Elsa Nunes, Elvira Nunes Santos, Emília Júlia Reis, Esmeraldo Almeida, Estevão Pape, Fátima Mira Fonseca, Fausto João Viegas, Fernando Augusto Sousa, Fernando Cruz Gomes, Fernando Fraga, Fernando Alves, Fernando José Santos, Fernando Marques, Fernando Neves Correia, Fernando Pereira, Fernando Silva, Fernando Sobral, Fernando Zagalo, Fernando Zenha, Filipa Mafra, Francisca Banha, Francisco Correia Júnior, Francisco Ferrer, Francisco Matos Silva, Francisco Rodrigues, Gentil Martins Dias Ferreira, Germano Cardoso, Gilberto Coutinho, Guido Pires, Helena Gonçalves, Helena Duarte, Henrique Machado, Henrique Santana, Henrique Gil da Costa, Henrique Carreira, Henrique Ribeiro, Hermenegildo Morgado, Hernâni Simões Pinho, Heroíno Silva Cabral, Hilário Campos, Hugo Barbedo, Humberto Ângelo, Ilda Lagoa, Isabel Rebelo, Isabel Aureliano, Isabel Betina, Isabel Brandão Canudo, Isabel Pedro, Isabel Pedrosa, Isabel Silva Palha, Joan Batlle Cortina, João António Cocharra de Almeida, João António Ferreira Silva, João Carvalho, João Cunha, João Gouveia,

João Grilate, João Lobato Nunes, João Luís Silva Gomes, João Manuel Robalo, João Martim Rego, João Belbut, João Novais, João Pignatelli Soares, João Ponte, João Roque Reis, João Severino Rodrigues, João Silva, João Vieira Buisel, João Vilela Gonçalves, Joaquim Antunes Santos, Joaquim Martins Carvalho, Joaquim Neves Oliveira, Jorge Augusto Nunes, Jorge Caldeira, Jorge Gouveia, Jorge Manuel Magalhães, Jorge Santana, Jorge Marques Campos, Jorge Santos Silva, Jorge Silva, Jorge Toste, José Andrade Ferreira, José António Ferreira, José Alves, José Arnout Monroy, José Barriga, José Bernardes Correia, José Braz de Almeida Pires, José Carlos Singéis, José Cortez, José Dias Santos Costa, José Eduardo Silva Santos, José Faria, José Farinha Conceição, José Gabriel Martins, José Gabriel Silva, José Henriques Viegas, José Jacques Pena, José Jorge Brás, José Júlio Matos, José Rodriguez, José Lima Martins, José Luís Figueiredo, José Luís Matos Cunha, José Maia, José Pires, José Manuel de Oliveira Santos, José Manuel Dionísio, José Manuel Lourenço, José Manuel Valbom, José Marques Gonçalves, José Matos Silva, José Morais Morgado, José Batista, José Ogando, José Pereira Fernandes, José Ramos, José Rego, José Ribas Fernandes, José Sampaio, José Silva, José Silva Ferreira, José Timóteo Rendeiro, José Tomé Ramos, Julieta Maria Octávio, Júlio Oliveira, Leopoldo Miguel Cruz, Lígia Cardoso Silva, Luís Borges Alves, Luís Capela, Luís Correia, Luís Lamas, Luís Lourenço, Luís Madeira Pereira, Luís Martins, Luís Oliveira Soares, Luís Quinhones Levy, Luís Sequeira, Luís Sousa, Luísa Gonçalves, Luísa Pepe, Maria Conceição Mendes, Manuel a Pinto, Manuel Costa, Manuel Batista, Manuel a Ramos, Manuel Castro Macedo, Manuel Cruz Ferreira, Manuel Fernandes da Silva, Manuel Florindo Maia, Manuel Godinho, Manuel Gomes, Manuel Inácio Monteiro, Manuel Monteiro Silva, Manuel Ribeiro de Freitas, Manuel Sá Nogueira, Manuel Vicente Silva, Manuela Muralha, Mara Beatriz Souza, Marco Anez Anderson, Margarida Oliveira, Maria Adelaide Fernandes, Maria Alcina Bastos Machado, Maria Alexandra Duarte, Maria Amélia Sinfrônio, Maria Assunção Real, Maria Augusta Borges, Maria Carballo, Maria Clara Mascarenhas, Maria Cristina Preto, Maria de Fátima Cardoso, Maria de Fátima Faria, Maria do Céu Martins, Maria Fernanda Duarte, Maria Gertrudes Magalhães, Maria Goreti Ferreira Alves, Maria Graça Gonçalves, Maria Helena Martins, Maria Isabel Braisinha, Maria João Marinho, Maria José Branco, Maria José do Carmo, Maria Lurdes Moreira, Maria Luz Semedo, Maria Madalena Jerónimo, Maria Otília Collo, Maria Teresa McGuire, Mário Esteves, Mário Joaquim Pereira Pinto, Mário José Mendonça, Mário Nelson Cordoeiro, Mário Vianna Pereira, Miguel Santos Leite, Miguel Forjaz, Mireia Serrano Sarlé, Napoleon Sanchez, Narciso José Monteiro, Nazaré Guimarães, Nelson Melo, Nuno Campos, Nuno Rodrigues Santiago, Óscar Loureiro, Paula Freitas, Paula Maria Moura, Paulo Abrantes Fonseca, Paulo Abreu, Paulo Almeida, Paulo Miranda Simões, Paulo Pessanha Andrade, Pedro Miguel Coelho, Pedro Rigaud Abreu, Raúl Aníbal Carvalho, Raúl Chagas, Raúl Torres, Ricardo Moura, Rosa Fátima Ribeiro, Rui Cernadas, Rui Albuquerque Soares, Rui Gonçalves, Rui Bartolo Vaz, Rui Correia Costa, Rui Malheiro Santos, Rui Manuel Alves, Rui Pereira Neves, Rute Andrade Pereira, Sara Vasconcelos Zeferino, Serafim Rosas, Susana Cortez Almeida, Teotónio Silva Castro, Teresa Camurça, Vasco Manuel Carreira Silva, Victor Brandão, Virgílio Schneider, Virgínia Rodrigues, Vítor Pimpão.

Referências

1. Luís GC, Boavida JM, Fragoso de Almeida JP, Massano-Cardoso S; Dores J, Sequeira-Duarte J, et al. Diabetes: Factos e Números 2013. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. Sociedade Portuguesa de Diabetologia, 11/2013.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach: Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35:1364-79.

3. Duarte R, Silva Nunes J, Dores J, pelo Grupo de Trabalho para as Recomendações Nacionais da SPD sobre a Terapêutica da Diabetes Tipo 2 (Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2 (com base na Posição Conjunta ADA/EASD). *Rev Port Diabetes*. 2013;8(1):4–29.
4. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *J Clin Epidemiol*. 2009;62:499–505.
5. Treweek S, Zwarenstein M. Making trials matter: Pragmatic and explanatory trials and the problem of applicability. *Trials*. 2009;10:37.
6. Ware JH, Hamel MB. Pragmatic trials—guides to better patient care? *N Engl J Med*. 2011;364:1685–7.
7. Mathieu C, Barnett AH, Brath H, Conget I, Jácome de Castro J, Göke R, et al. Effectiveness and tolerability of second-line therapy with vildagliptin versus other oral agents in type 2 diabetes. A real-life worldwide observational study (EDGE). *Int J Clin Pract*. 2013;67(10):947–56.
8. Stevens J, Truesdale KP, McClain JE, Cai J. The definition of weight maintenance. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(3):391–9.
9. Galvus [Resumo das Características do Medicamento]. Novartis Europharm Limited. 2012.
10. Bader G, Geransar P, Schweizer A. Vildagliptin more effectively achieves a composite endpoint of HbA_{1c} < 7.0% without hypoglycaemia and weight gain compared with glimepiride after 2 years of treatment. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;100(3):e78–81.
11. Bolli G, Dotta F, Colin L, Minic B, Goodman M. Comparison of vildagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(6):589–95.
12. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahrén B, Byiers S, et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(2):157–66.
13. Filozof C, Gautier JF. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: A 52-week, randomized study. *Diabet Med*. 2010;27(3):318–26.
14. Blüher M, Kurz I, Dannenmaier S, Dworak M. Efficacy and safety of vildagliptin in clinical practice—results of the PROVIL-study. *World J Diabetes*. 2012;3(9):161–9.
15. Blüher M, Kurz I, Dannenmaier S, Dworak M. Association between oral antidiabetic use, adverse events and outcomes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(8):638–45.
16. Perez Garcia M, Figueras A. The lack of knowledge about the voluntary reporting system of adverse drug reactions as a major cause of underreporting: Direct survey among health professionals. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20:1295–302.
17. Hakobyan L, Haajjer-Ruskamp FM, de Zeeuw D, Dobre D, Denig P. Comparing adverse event rates of oral blood glucose-lowering drugs reported by patients and healthcare providers: A post-hoc analysis of observational studies published between 1999 and 2011. *Drug Saf*. 2011;34(12):1191–202.
18. IDF. Website of the International Diabetes Federation [Internet]. 2013 [accedido 31 Jul 2013]. Disponível em: <http://www.idf.org/>
19. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577–89.