

TOXICIDADE DA SITAGLIPTINA: MUITO ALÉM DAS INCRETINAS

PAULO ROQUE OBRELI NETO¹
ROBERTO BARBOSA BAZOTTE²

1. Farmacêutico, Docente do curso de Farmácia das Faculdades Integradas de Ourinhos – FIO-SP, Ourinhos, São Paulo.
2. Farmacêutico, Professor Titular do Departamento de Farmácia e Farmacologia da Universidade Estadual de Maringá-UEM, Maringá, PR.

Autor responsável: P.R.Obreli Neto. E-mail: paulorobreli@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

Novos medicamentos antidiabéticos são bem vindos ao arsenal terapêutico existente. Entretanto, aqueles desenvolvidos recentemente são geralmente menos potentes, e oferecem uma menor efetividade na redução da glicemia, do que as três classes mais antigas (insulina, sulfoniluréias e biguanidas). Além disso, novos agentes são mais dispendiosos e associados a efeitos adversos (alguns já apresentados pelas drogas mais antigas e outros novos) (NATHAN, 2007).

A sitagliptina, um novo agente no tratamento do DMT2, promove um aumento na atividade das incretinas GIP e GLP-1, através da inibição da enzima DPP-4; a qual é responsável pela rápida clivagem destas incretinas (MEST & MENTLEIN, 2005). Estas incretinas secretadas no intestino em resposta ao alimento ativam receptores de GIP e GLP-1 promovendo aumento na síntese e secreção de insulina dependente de glicose nas células β e inibição da secreção de glucagon nas células α (ZERILLI, 2007).

Apesar da sitagliptina aparentar ser relativamente segura, não causando nenhum aumento em efeitos adversos graves, os dados dos testes realizados refletem apenas um número limitado de pacientes durante pequeno espaço de tempo (NATHAN, 2007). A maioria dos estudos enfocam apenas reações adversas já apresentadas por outros antidiabéticos orais, como hipoglicemia, diarreia, desconforto abdominal; não explorando possíveis reações adversas ocasionadas pelo seu mecanismo de ação ou de causas idiossincráticas.

Além disso, como a DPP-4 também se encontra presente como proteína de membrana celular amplamente expressa em muitas células, incluindo linfócitos. Este aspecto tem gerado preocupações à respeito dos efeitos em longo prazo causados pelo uso dos inibidores da DPP-4, principalmente no sistema imunológico (AMORI et al., 2007).

Assim, é de extrema importância a realização de testes e acompanhamento de um número maior e mais variado de pacientes (indivíduos com problemas renais, hepáticos, cardíacos e respiratórios e imunológicos) durante longos períodos; bem como a avaliação de interações medicamentosas nestes casos.

Dentro deste contexto, este trabalho visa relatar problemas relacionados a medicamentos possivelmente atribuíveis à sitagliptina.

Reações adversas

Hipoglicemia

A hipoglicemia não é uma grande preocupação no tratamento com sitagliptina, uma vez que seu efeito na diminuição da glicemia é glicose dependente, ou seja, o paciente necessita ingerir uma refeição para que as incretinas sejam liberadas e a ação inibitória da DPP-4 possa ser desempenhada (HERMAN et al., 2006). A sitagliptina apresenta uma incidência menor de hipoglicemia quando comparada agentes estimuladores da secreção de insulina como as sulfoniluréias; sendo a glipizida a droga utilizada nestes estudos comparativos (SCOTT et al., 2007; NAUCK et al., 2007).

Tabela 1. Frequência da ocorrência de hipoglicemia em pacientes com DMT2 tratados com sitagliptina e Glipizida

Estudo	Duração	Sitagliptina					Glipizida
		5mg dia	12,5mg dia	25mg dia	50mg dia	100mg dia	
SCOTT et al. (2007)	12 semanas	0%	4,06%	4,06%	1,64%	---	17,07%*
NAUCK et al. (2007)	1 ano	–	–	–	–	5,00%	32,00%**

* Dose inicial de 5 mg dia ajustada até 20 mg conforme necessidade do paciente.

** Dose média de 10,3 mg por dia, podendo ser ajustada até 20 mg conforme necessidade do paciente.

O desenvolvimento de estudos comparativos com outras sulfoniluréias e as metiglinidas seria importante para caracterizar a sitagliptina como a droga administrada por via oral que estimula a secreção de insulina que apresenta melhor segurança em relação à ocorrência de hipoglicemia.

Distúrbios gastrointestinais

A sitagliptina auxilia o papel fisiológico do GLP-1 elevando a proporção de sua forma ativa, sem promover aumento da quantidade das incretinas além de sua faixa fisiológica. Assim, efeitos gastrointestinais observados com a administração de análogos de GLP-1 são menos observados com a sitagliptina (MEST & MENTLEIN, 2005). Além disso, doses de sitagliptina inferiores a 200 mg por dia demonstraram serem bem toleradas quanto aos efeitos gastrointestinais, sendo eles diarreia, náusea e vômito (HERMAN et al., 2006; RAZ et al., 2006; ASCHNER et al., 2006; CHARBONNEL et al., 2006; NONAKA et al., 2008; CHAN et al., 2008).

Infecções do trato respiratório superior e nasofaringite

A enzima DPP-4 causa a degradação de peptídeos comumente envolvidos na fisiopatologia da rinosinusite e asma, devendo desempenhar um papel crucial na inflamação neurogênica das vias aéreas (GROUZMANN et al., 2002). Sendo que a atividade enzimática da DPP-4 encontrada na biópsia do tecido nasal de pacientes com rinosinusite crônica foi inversamente correlacionada com a densidade de células inflamatórias na mucosa nasal, e a atividade da DPP-4 aumentou quando a sinusite crônica foi tratada (GROUZMANN et al., 2002). Além do fato de que em porcos a administração de DPP-4 recombinante atenuou consideravelmente o efeito pró-inflamatório da histamina e da capsaicina (GROUZMANN et al., 2002).

Infecções do trato respiratório superior e nasofaringite figuram como reações adversas da sitagliptina que apresentam incidência relativamente maior do que o grupo placebo nos estudos clínicos realizados (RAZ et al., 2006; CHARBONNEL et al., 2006). Estes dados reforçam a

Tabela 2. Frequência da ocorrência de distúrbios gastrointestinais em pacientes com DMT2 tratados com sitagliptina e placebo.

Estudo	Duração	Sitagliptina		
		100 mg dia	200 mg dia	Placebo
NONAKA et al. (2008)	12 semanas	21,3%	–	17,1%
RAZ et al. (2006)	18 semanas	12,2%	9,2%	14,5%
ASCHNER et al. (2006)	24 semanas	16,4%	16,4%	11,5%
CHARBONNEL et al. (2006)	24 semanas	11,9%	–	10,5%
CHAN et al. (2008)	54 semanas	33,8%*	–	42,3%**

* Para atingir a concentração plasmática de pacientes normais tratados com sitagliptina 100 mg/dia, pacientes com insuficiência renal moderada e severa receberam 50 mg/dia e 25 mg/dia, respectivamente.

** Para manter a duração do estudo, pacientes tratados com placebo foram remanejados para glipizida (inicialmente com 5 mg/dia até 10 mg/dia) a partir da 12ª semana do estudo.

hipótese do envolvimento da enzima DPP-4 na inflamação neurogênica das vias aéreas, uma vez que a sua inibição pela sitagliptina aumentou consideravelmente a incidência de infecções do trato respiratório superior e nasofaringite. Porém nos dados referentes à segurança, a frequência das infecções do trato respiratório superior e nasofaringite não são analisadas individualmente como ocorre com a hipoglicemia e distúrbios gastrointestinais, mas sim enquadrada nas reações adversas gerais. O desenvolvimento de estudos clínicos do uso da sitagliptina em pacientes com rinosinusite e asma é algo essencial para um melhor conhecimento do perfil de segurança deste fármaco.

Cefaléia

A sitagliptina promove uma pequena elevação na incidência de cefaléia, não sendo aparentemente correlacionada com quadros de hipoglicemia (AMORI et al., 2007).

A cefaléia consiste num dos principais sintomas da sinusite crônica, podendo assim, ser uma consequência das infecções do trato respiratório superior e nasofaringite causadas pela sitagliptina. Porém nenhum estudo foi realizado ainda para verificar esta correlação (GROUZMANN et al., 2007).

Até o entendimento do processo de cefaléia ocasionado durante o tratamento com sitagliptina, seria prudente a realização de um monitoramento minucioso do seu uso em pacientes com cefaléia, rinosinusite e asma.

Infecções do trato urinário

Pacientes tratados com sitagliptina apresentam uma incidência ligeiramente maior de infecções do trato urinário (ITU) em relação ao grupo placebo (ASCHNER et al., 2006; CHARBONNEL et al., 2006).

Embora o risco relativo seja pequeno, sua implicação na prática clínica é relevante devido ao grande número de pacientes com DMT2, os quais são mais suscetíveis em desenvolver ITU e suas complicações; incluindo morte por uroseps (AMORI et al., 2007). Assim, o seu uso em pacientes com histórico de ITU recorrentes deve ser feito com cautela e monitoramento minucioso.

Rabdomiólise e falência renal

Existe o relato de um homem de 76 anos com insuficiência renal crônica e fazendo uso de sinvastatina que desenvolveu rabdomiólise e falência renal após iniciar tratamento com sitagliptina em doses acima do indicado para sua condição renal (KAO et al., 2008).

A excreção em humanos da sitagliptina é realizada através de secreção ativa e filtração glomerular, ocorrendo

aumento de sua concentração plasmática com a diminuição do clearance de creatinina (CHAN et al., 2008).

Consequentemente o uso de doses elevadas de sitagliptina em pacientes com doença renal proporciona prolongamento e elevação dos níveis de sitagliptina resultando em diminuição da função renal e desenvolvimento de rabdomiólise pelo aumento dos níveis séricos de sinvastatina (KAO et al., 2008).

Este aspecto ressalta a necessidade de adequação da dose de sitagliptina de acordo com o clearance de creatinina do indivíduo.

Tabela 3. Ajuste da dosagem de sitagliptina em pacientes com doença renal moderada, severa e em estágio final

Moderada (50 mg/dia)	Severa e estágio final (25 mg/dia)
CICr ≥ 30 até < 50 mL/min	CICr < 30 mL/min
Níveis séricos de Cr [mg/dL]	Níveis séricos de Cr [mg/dL]
Homem: $> 1,7 \leq 3,0$;	Homem: $> 3,0$;
Mulher: $> 1,5 \leq 2,5$	Mulher: $> 2,5$ ou em diálise

Fonte: FDA, 2008

Assim, é extremamente importante o desenvolvimento de estudos de longa duração do uso da sitagliptina em pacientes com problemas renais, principalmente aqueles em prática da polifarmácia.

Reações alérgicas e de hipersensibilidade

Existem relatos de reações alérgicas e de hipersensibilidade em pacientes tratados com sitagliptina como anafilaxia, angioedema, e condições de pele esfoliativa incluindo Síndrome de Stevens-Johnson (FDA, 2008).

Geralmente ocorrem dentro dos três primeiros meses depois do início do tratamento com sitagliptina (FDA, 2008). Sendo extremamente importante a notificação destes eventos para uma melhor previsão da frequência de ocorrência destes.

Interações Medicamentosas

Nos estudos clínicos, a sitagliptina não alterou significativamente os parâmetros farmacocinéticos da metformina, gliburida, sinvastatina, rosiglitazona, varfarina e anticoncepcionais orais, fornecendo evidências *in vivo* de baixa propensão a causar interações medicamentosas com substratos das isoformas CYP3A4, CYP2C8 e CYP2C9 da enzima citocromo P-450 e do transportador orgânico catiônico (TOC) (BERGMAN et al., 2006; HERMAN et al., 2006; MISTRY et al., 2007; MISTRY et al., 2008).

Em estudos pré-clínicos a sitagliptina demonstrou ser um substrato para a glicoproteína P (Pgp). A co-administração de 100 mg/dia de sitagliptina com uma dose única de 600 mg de ciclosporina, um inibidor da Pgp, não alterou significativamente os parâmetros farmacocinéticos em indivíduos saudáveis (KRISHNA et al., 2007).

O uso concomitante de sitagliptina (100 e 200 mg/dia) e digoxina (0,25 mg/dia) parece ser farmacocineticamente irrelevante, embora promova um aumento na área sobre a curva (AUC) da concentração plasmática pelo tempo da digoxina e também um ligeiro aumento na fração de digoxina excretada na urina (MILLER et al., 2006).

Porém, a maioria destes estudos foi realizado em pessoas saudáveis, em pequeno espaço de tempo, avaliando a interação da sitagliptina com apenas mais uma outra droga e sem abordar interações farmacodinâmicas. Assim, a associação da sitagliptina com as demais drogas em diabéticos tipo 2 durante longo período, principalmente nos casos de polifarmácia, devem ser monitorados cuidadosamente.

Possíveis Alterações Fisiológicas Resultantes da Inibição da DPP-4

A DPP-4 também exerce a função de protease de superfície da célula pertencente à família das prolil oligopeptidases, juntamente com a prolina dipeptidase de célula quiescente (QPP), proteína ativadora de fibroblasto, DPP-4β, DPP-6, DPP-8 e DPP-9. Ela é responsável pela remoção seletiva do dipeptídeo N-terminal de peptídeos com alanina ou prolina na segunda posição (YARON

& NAIDER, 1993; ROSENBLUM & KOZARICH, 2003; BUSEK et al., 2004). A perda de um dipeptídeo N-terminal pode resultar na ativação, inativação ou na modulação da atividade deste peptídeo (DURINX et al., 2000).

Pacientes utilizando inibidores da DPP-4 passam a maior parte do dia com esta enzima totalmente ou parcialmente inibida (AHRÉN et al., 2004). Esta inibição total ou parcial da DPP-4 levanta uma série de questões sobre a toxicidade da sitagliptina, uma vez que esta enzima não está envolvida apenas na degradação do GIP e do GLP-1, mas numa série de outros processos metabólicos. Sendo amplamente expressa em vários tecidos como intestino, fígado, pulmão, rins, linfócitos e endotélio capilar (MENTLEIN, 1999; De MEESTER et al., 2000).

A interferência da inibição da DPP-4 em outros processos, além da homeostase da glicose, já podem ser percebidas com o aumento do risco relativo para todas as causas de infecções (nasofaringite, sinusite, infecções do trato respiratório superior, infecções urinárias e infecções virais) nos pacientes em uso dos inibidores da DPP-4 (AMORI et al., 2007).

Outro fato que reforça a necessidade de um monitoramento rigoroso no controle dos aspectos de toxicidade da sitagliptina é que a enzima DPP-4 também tem sido proposta como marcador diagnóstico ou prognóstico para vários tumores, neoplasias sanguíneas, desordens inflamatórias, imunológicas e psiconeuroendócrinas, e infecções virais (LAMBEIR, 2003). Uma vez que ainda não são conhecidos os efeitos da inibição seletiva à longo prazo da DPP-4 no controle da função imune, biologia dos transplantes e crescimento celular de cânceres (DANG & MORIMOTO, 2002).

Tabela 4. Parâmetros farmacocinéticos no estado de equilíbrio que não apresentaram alterações significativas durante o uso concomitante com sitagliptina e enzimas sob as quais as drogas co-administradas atuam como substrato

Estudo	Droga co-administrada	Parâmetros analisados	Enzima
HERMAN et al. (2006)	Metformina	AUC; Cmax; Tmax	TOC
MISTRY et al. (2008)	Gliburida	AUC; Cmax	CYP2C9
BERGMAN et al. (2006)	Sinvastatina	AUC; Cmax; Tmax	CYP3A4
MISTRY et al. (2007)	Rosiglitazona	AUC; Cmax	CYP2C8
WRIGHT et al. (2006)*	Varfarina	AUC; Cmax	CYP2C9
KRISHNA et al. (2007)	Ciclosporina	AUC; Cmax; C24H; CLR; Tmax; t1/2 ap; CICR	Pgp.

AUC, área sobre a curva da concentração plasmática pelo tempo; Cmax, concentração plasmática máxima; C24H, concentração plasmática após 24 horas da ingestão da droga; CLR, clearance renal; CICR, clearance de creatinina; Tmax, tempo em que a droga atinge a concentração plasmática máxima; t1/2 ap, tempo de meia-vida aparente, TOC transportador orgânico catiônico

* Tempo de protombina medido em unidades INR não foi alterado.

Os outros membros da família das prolil oligopeptidases têm função desconhecida, devendo estar envolvidos em pelo menos alguns dos vários processos biológicos que parecem ser regulados pela remoção específica do dipeptídeo N-terminal. Isto leva à preocupação da real especificidade da sitagliptina em inibir somente a enzima DPP-4, sem nenhuma interferência nos outros membros da família das prolil oligopeptidases. Por exemplo, a inibição da DPP-8 e DPP-9 resultou em profunda toxicidade em estudos pré-clínicos (alopecia, trombocitopenia, reticulocitopenia, aumento do tamanho do baço, alterações histopatológicas múltiplas, toxicidade gastrointestinal e mortalidade), podendo também ser responsável pelos efeitos na função imunológica atribuídos à inibição da DPP-4 (LANKAS et al., 2005).

CONCLUSÕES

Os inibidores da DPP-4 são fármacos promissores, principalmente no sentido de nos próximos anos darem origem a outros fármacos mais seletivos. Mas, de momento, com base em outros fármacos antidiabéticos que pareciam promissores, mas, foram retirados do mercado (carbutamida, tolrestat, troglitazona, muraglitazar) seria mais prudente a utilização destes medicamentos apenas associado a rigoroso controle dos aspectos de toxicidade apontados pelos estudos. Uma vez que a enzima DPP-4 desempenha outras funções fisiológicas além da inativação do GIP e do GLP-1, principalmente no sistema imune, sendo ainda desconhecidos os efeitos da inibição crônica desta enzima e das outras pertencentes à família das prolil oligopeptidases.

AGRADECIMENTOS

Aos funcionários do Departamento de Farmácia e Farmacologia da Universidade Estadual de Maringá, UEM-PR.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHRÉN, B.O. et al. Inhibition of Dipeptidyl Peptidase-4 Reduces Glycemia, Sustains Insulin Levels, and Reduces Glucagon Levels in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* v.89, p.2078-2084, 2004.
- AMORI, R.E.; LAU, J.; PITTAS, A.G. Efficacy and Safety of Incretin Therapy in Type 2 Diabetes. *JAMA.* v.298, p.194-206, 2007.
- ASCHNER, P. et al. Effect of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin as Monotherapy on Glicemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* v.29, p.2632-2637, 2006.

- BERGMAN, A.J. et al.: Sitagliptin (MK-0431), a selective dipeptidyl-peptidase-IV (DPP-IV) inhibitor, does not affect the pharmacokinetics of simvastatin in humans. In: ANNUAL MEETING FOR THE AMERICAN SOCIETY FOR CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, 2006, Baltimore. Anais. Cambridge. *Clin Pharmacol Ther.* v.79, p.48-48, 2006.
- BUSEK, P.; MALIK, R.; SEDO, A. Dipeptidyl peptidase IV activity and/or structure homologues (DASH) and their substrates in cancer. *Int J Biochem Cell Biol.* v.36, p.408-421, 2004.
- CHARBONNEL, B. et al. Efficacy and Safety of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin Added to Ongoing Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin Alone. *Diabetes Care.* v.29, p.2638-2643, 2006.
- CHAN, J.C.N. et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab.* v.10, p.545-555, 2008.
- DANG, N.H.; MORIMOTO, C. CD26: an expanding role in immune regulation and cancer. *Histol Histopathol.* v.17, p.1213-1226, 2002.
- De MEESTER, I. et al. Natural substrates of dipeptidyl peptidase IV. *Adv Exp Med Biol.* v.477, p.67-87, 2000.
- DURINX, C. et al. Molecular characterization of dipeptidyl peptidase activity in serum: soluble CD26/dipeptidyl peptidase IV is responsible for the release of X-Pro dipeptides. *Eur J Biochem.* v.267, p.5608-5613, 2000.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Highlights of Prescribing Information. Disponível em: http://www.fda.gov/MEDWATCH/safety/2008/Jul_PI/Januvia_PI.pdf. Acesso em: 23 dez. 2008.
- GROUZMANN, E. et al. Loss of dipeptidylpeptidase IV activity in chronic rhinosinusitis contributes to the neurogenic inflammation induced by substance P in the nasal mucosa. *FASEB J.* v.16, p.1132-1134, 2002.
- GROUZMANN, E. et al. Adverse effects of Incretin Therapy for Type 2 Diabetes. *JAMA.* v.298, p.1759-1760, 2007.
- HERMAN, G.A. et al. Effect of single oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on incretin and plasma glucose levels after an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* v.91, p.4612-4619, 2006.
- HERMAN, G.A. et al. Tolerability and pharmacokinetics of metformin and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin when co-administered in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* v.22, p.1939-1947, 2006.
- KAO, D.P.; KOHRT, H.E.; KUGLER, J. Renal failure and rhabdomyolysis associated with sitagliptin and simvastatin use. *Diabetic Medicine.* v.25, p.1229-1230, 2008.
- KRISHNA, R. et al. Effect of a Single Cyclosporine Dose on the Single-Dose Pharmacokinetics of Sitagliptin (MK-0431), a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, in Healthy Male Subjects. *J Clin Pharmacol.* v.47, p.165-174, 2007.
- LAMBEIR, A.M. et al. Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP-IV. *Crit Rev Clin Lab Sci.* v.40, p.209-294, 2003.

- LANKAS, G.R. et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition for the treatment of type 2 diabetes: potential importance of selectivity over dipeptidyl peptidases 8 and 9. *Diabetes*. v.54, p.2988-2994, 2005.
- MENTLEIN, R. Dipeptidyl-peptidase IV (CD 26) – role in the inactivation of regulatory peptides. *Regul Pept*. v.85, p.9-24, 1999.
- MEST, H.J.; MENTLEIN, R. Dipeptidyl peptidase inhibitors as new drugs for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia*. v.48, p.616-620, 2005.
- MILLER, J.L.; et al.: The effect of MK-0431 on the pharmacokinetics of digoxin after concomitant administration for 10 days in healthy subjects. In: ANNUAL MEETING FOR THE AMERICAN SOCIETY FOR CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, 2006, Baltimore. Anais. Cambridge. *Clin Pharmacol Ther*. v.79, p.24-24, 2006.
- MISTRY, G.C. et al. Multiple-dose administration of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, does not alter the single-dose pharmacokinetics of rosiglitazone in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. v.47, p.159-164, 2007.
- MISTRY, G.C. et al. Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, does not alter the pharmacokinetics of sulphonylurea, glyburide, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. v.66, p.36-42, 2008.
- NATHAN, D.M. Finding new treatments for diabetes—how many, how fast... how good? *N Engl J Med*. v.356, p.437-440, 2007.
- NAUCK, M.A. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*. v.9, p.194-205, 2007.
- NONAKA, K. et al. Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. v.79, p.291-298, 2008.
- RAZ, I. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. v.49, p.2564-2571, 2006.
- ROSENBLUM, J.S.; KOZARICH, J.W. Proline peptidases: a serine protease subfamily with high potential for drug discovery. *Curr Opin Chem Biol*. v.7, p.496-504, 2003.
- SCOTT, R. et al. Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. v.61, p.171-180, 2007.
- WRIGHT, D. et al.: Multiple dose administration of MK-0431 (sitagliptin), an inhibitor of dipeptidyl peptidase-IV, does not meaningfully alter the plasma pharmacokinetics or pharmacodynamics of single doses of warfarin. In: ANNUAL MEETING FOR THE AMERICAN SOCIETY FOR CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, 2006, Baltimore. Anais. Cambridge. *Clin Pharmacol Ther*. v.79, p.76-76, 2006.
- YARON, A.; NAIDER, F. Proline-dependent structural and biological properties of peptides and proteins. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. v.28, p.31-81, 1993.
- ZERILLI, T.; PYON, E.Y. Sitagliptin Phosphate: A DPP-4 Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther*. v.29, p.2614-2634, 2007.