



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Efeitos Da Dapagliflozina na Hemoglobina Glicada e no Perfil Lipídico em Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1)

João Marcelo Sampaio Santana

Salvador (Bahia)
Setembro, 2016

FICHA CATALOGRÁFICA

Modelo de ficha catalográfica fornecido pelo Sistema Universitário de Bibliotecas da UFBA para ser confeccionada pelo autor

Sampaio Santana, João Marcelo
EFEITOS DA DAPAGLIFLOZINA NA HEMOGLOBINA GLICADA E
NO PERFIL LIPÍDICO EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS
TIPO 1 (DM1) / João Marcelo Sampaio Santana. --
Salvador, 2016.
35 f.

Orientadora: Ana Claudia Rebouças Ramalho.
TCC (Graduação - Medicina) -- Universidade Federal da
Bahia, Universidade Federal da Bahia, 2016.

1. Avaliação de uma possível redução nos níveis
glicêmicos e lipídicos em indivíduos com Diabetes
Mellitus tipo 1 em uso de Dapagliflozina.. 2. Avaliação
de possíveis eventos adversos relacionados à terapia com
Dapagliflozina em pacientes com Diabetes Mellitus tipo
1.. I. Rebouças Ramalho, Ana Claudia. II. Título.

EQUIPE

- João Marcelo Sampaio Santana, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA
Correio-e: joamarcelobrt@hotmail.com
- Professor orientador: Ana Cláudia Rebouças Ramalho.
Correio-e: anaclaudia@acrdiabetes.com.br
- Eduardo Martins Netto, Professor da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA
- Paula Seixas Vianna Dias da Silva, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA
Correio-e: paulavianna_10@hotmail.com

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (C-HUPES)

Monografia: Efeitos Da Dapagliflozina na Hemoglobina Glicada e no Perfil Lipídico em Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1), de **João Marcelo Sampaio Santana**.

Professor orientador: **Ana Cláudia Rebouças Ramalho**

COMISSÃO REVISORA:

- **Cláudia Bacelar Batista** (Presidente, orientadora), Professora do Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **William Azevedo Dunningham**, Professor do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:

Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no XI Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ____ de _____ de 2016.

SUMÁRIO

I. RESUMO	2
II. OBJETIVOS	3
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	4
IV. JUSTIFICATIVA	8
V. METODOLOGIA	9
VI. ASPECTOS ÉTICOS	11
VII. RESULTADOS	12
VII. DISCUSSÃO	21
VIII. CONCLUSÃO	24
REFERÊNCIAS	25
APENDICES	28

I. RESUMO

Introdução: O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune caracterizada por uma falta acentuada de insulina devido à destruição por autoanticorpos das células beta-pancreáticas. Cerca de 50% dos pacientes com DM1 são atualmente obesos ou com excesso de peso e 8 % a 40 % deles satisfazem os critérios da síndrome metabólica e podem estar expostos às complicações desta síndrome, como, por exemplo, microangiopatia e doença cardiovascular. Por conta disso, é essencial que esses indivíduos sejam acompanhados não só para controle dos níveis glicêmicos, como também para controle ponderal. **Objetivo:** Avaliar se há redução nos níveis glicêmicos e lipídicos em indivíduos portadores de Diabetes Mellitus tipo 1 em uso de Dapagliflozina . **Metodologia:** Este é um estudo observacional retrospectivo que consiste em uma análise de dados em prontuários dos pacientes selecionados. Casuística: foram selecionados indivíduos com DM1 e com história de uso de dapagliflozina (10mg) como terapia adjuvante que são acompanhados no serviço de Endocrinologia do Ambulatório Magalhães Neto. Destes, foram selecionados pacientes com controle glicêmico insatisfatório (HbA1C 7-10,5%) e em uso de terapia de insulinização intensiva, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 65 anos e com índice de massa corpórea (IMC)> 24,5 kg/m². O intervalo de tempo de observação desses pacientes foi de 3 a 12 meses de uso da terapia adjuvante com dapagliflozina. **Resultados:** Foram analisados os prontuários de 22 pacientes no período de abril a maio de 2016. Destes, 12 foram selecionados a partir dos critérios de inclusão e exclusão, enquanto que 10 foram excluídos. Foi verificada redução estatisticamente significativa da hemoglobina glicada (p= 0,002), além de infecção do trato urinário em 10% dos pacientes, dor ou prurido em região genital em 40%, enquanto que 25% apresentaram episódio de cetoacidose. **Discussão/Conclusão:** os dados apresentados apontam para redução significativa da Hemoglobina Glicada em indivíduos com DM1 e em uso de terapia com Dapagliflozina (10mg) associada a insulinização intensiva.

II.OBJETIVOS

1. OBJETIVO PRINCIPAL:

Avaliar se há redução nos níveis glicêmicos e lipídicos em indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 1 em uso de Dapagliflozina .

2. OBJETIVO SECUNDÁRIO:

Avaliar possíveis eventos adversos relacionados à terapia com Dapagliflozina em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune caracterizada por uma falta acentuada de insulina devido à destruição por autoanticorpos das células beta-pancreáticas. Estas células são responsáveis pela produção de insulina e fazem parte do pâncreas endócrino juntamente com outros tipos celulares⁹. A destruição seletiva das células beta das ilhotas pancreáticas é o resultado da inter-relação entre o sistema imunológico, as células beta e fatores ambientais, em pessoas com susceptibilidade genética. Porém, o que leva ao surgimento do DM 1 ainda não está completamente esclarecido, não havendo um gene ou proteína que estejam especificamente relacionados aos casos de DM1⁵.

O desenvolvimento de DM1 ocorre, preferencialmente, na infância entre os 10 e 14 anos de idade, manifesta-se na puberdade e progride com a idade. Contudo, a doença também pode se desenvolver em idades mais avançadas, sendo essencial a história e as manifestações clínicas do paciente para o diagnóstico diferencial entre DM1 e diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Para isso, deve-se observar a forma de início da doença, ou seja, se surgiu de forma súbita, indicativo de DM1, ou lenta, indicativo de DM2; além de atentar-se para os sintomas clássicos de diabetes como a poliúria, polidipsia, polifagia e perda ponderal sem causa definida¹¹.

O DM 1 apresenta uma distribuição racial pouco uniforme, com uma maior frequência na população européia. Cerca de 78.000 crianças desenvolvem DM1 por ano em todo o mundo, havendo uma acentuada variação geográfica visto que a incidência de DM1 na Finlândia é de 38,4 a cada 100.000 habitantes, sendo, na Coreia de 0,5 a cada 100.000¹¹. A região sudeste da Ásia (principalmente a Índia) e a Europa (principalmente a Finlândia, país com maior incidência no mundo,) são os locais de maior incidência¹². No Brasil, temos poucos estudos epidemiológicos sobre o DM1, sendo visto em um último estudo a prevalência de 7,6 casos para cada 100.000 habitantes nesta população^{8,11}.

O controle dos altos níveis glicêmicos em pacientes com DM1 se faz, preferencialmente, com o uso de insulina. O estudo “Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): Results of Feasibility Study”, publicado pela *American Diabetes Association*, realizado em 1987, revelou os benefícios do tratamento intensivo com insulina no DM1, como, por exemplo, a diminuição dos episódios hiper e hipoglicêmicos, além da prevenção de complicações crônicas que podem surgir à longo prazo. Contudo, existem efeitos adversos relacionados à terapia de insulinização intensiva. Dentre eles, temos uma maior taxa de hipoglicemia grave e o ganho ponderal, o que, às vezes, torna o tratamento de difícil adesão para os pacientes. Segundo Chillarón (2014), aproximadamente 50 % dos pacientes com DM1 são atualmente obesos ou com sobrepeso e 8 % a 40 % deles preenchem os critérios da síndrome metabólica.

A síndrome metabólica é representada por um conjunto de fatores de risco cardiovasculares relacionados à deposição central de gordura e à resistência à ação da insulina. Entre esses fatores de risco, incluem-se a dislipidemia, a obesidade centrípeta, a hipertensão arterial sistêmica e o diabetes mellitus¹⁰. Os componentes da síndrome metabólica e a resistência à insulina têm sido associados a complicações crônicas que podem surgir em pacientes com DM1, como, por exemplo, microangiopatia e doença cardiovascular, a qual é hoje a principal causa de morte nestes pacientes⁴.

Os rins possuem um papel bastante relevante no metabolismo da glicose. Ele filtra, através dos glomérulos renais, a glicose ingerida, e, em condições normais, praticamente toda essa glicose filtrada é reabsorvida para a circulação pelos túbulos proximais¹³. Diante disso, nota-se que o rim é importante para o controle dos níveis de glicose no sangue e que pode ser um potencial para o desenvolvimento de terapêuticas para o tratamento do diabetes.

O transporte de glicose pelas células é feito por duas proteínas: o co-transportador sódio-glicose (SGLT) e os transportadores facilitadores de glicose (GLUT). Nas células do epitélio tubular renal, a glicose atravessa a membrana via SGLT1 OU SGLT2 de forma ativa, para, posteriormente, ser

transportada de forma passiva pela membrana basolateral para o espaço intersticial pelo GLUT 1 ou GLUT¹⁴.

O co-transportador de sódio-glicose responsável pela maior parte da reabsorção da glicose é o SGLT2. Dessa forma, drogas que fazem inibição eficaz e seletiva desses transportadores de forma independente da insulina podem ser úteis no tratamento da diabetes, já que haverá um aumento na excreção urinária de glicose, e, conseqüentemente, redução da hiperglicemia. Essas drogas, como, por exemplo, a dapagliflozina e a canagliflozina já estão disponíveis para o tratamento do DM2 e demonstram resultados expressivos tanto para o controle glicêmico, como também para o controle ponderal e diminuição da pressão arterial³.

Os efeitos adversos que podem ser causados pelos inibidores seletivos de SGLT2 são considerados de leve a moderados e incluem infecções genitais, do trato urinário, dores de cabeça, dores nas costas e hipoglicemia quando utilizado em combinação com outro medicamento.

Ainda hoje, a indicação do uso de inibidores de SGLT2 só é regulamentada para o tratamento do DM2. O uso dessa terapêutica adjuvante para o tratamento do diabetes tipo 1 ainda não é formalmente indicada, porém, mesmo existindo poucos estudos sobre esse medicamento para pacientes com DM1, os resultados encontrados são positivos e indicam que esta pode ser uma boa opção coadjuvante para tratar o DM 1.

O estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado realizado por Henry et al (2014) acompanhou por 2 semanas 70 pacientes com DM1. O grupo placebo só recebeu insulina e o outro grupo recebeu, além da insulina, a dapagliflozina. O estudo demonstrou boa tolerabilidade do medicamento a curto prazo, além de aumento na excreção urinária de glicose e perfis farmacocinéticos da droga.

A grande prevalência de casos de DM1 no Brasil e no mundo, além das complicações crônicas decorrentes de um mau controle glicêmico são fatores importantes que devem ser levados em consideração na busca de tratamentos para os pacientes com DM1. É essencial que estes não causem efeitos colaterais significativos e indesejáveis, como o ganho de peso e

hipoglicemia, que podem ser acarretados pelo uso de insulina. O uso da dapagliflozina torna-se interessante como terapia isolada ou combinada, visto que ela já traz efeitos benéficos relevantes e poucos efeitos colaterais em pacientes com DM2. Além disso, existem hoje em todo o mundo raros estudos clínicos que tragam a relação do uso da dapagliflozina em paciente com DM1. Dessa forma, estudos desta natureza são fundamentais para esclarecer e entender os benefícios do uso deste medicamento para o controle metabólico e ponderal em pacientes com DM1.

IV. JUSTIFICATIVA

Tendo em vista a elevada prevalência da síndrome metabólica em pacientes com DM1 no Brasil e no mundo, além do uso seguro e eficaz da Dapagliflozina para pacientes com DM2, é relevante um estudo mais detalhado sobre possíveis efeitos benéficos ou mesmo adversos da Dapagliflozina em pacientes com DM1.

V. METODOLOGIA

V.1 Desenho do estudo e população-alvo

O presente trabalho tratou-se de um estudo observacional retrospectivo, no qual foram utilizados os registros de pacientes submetidos à terapia adjuvante com Dapagliflozina por um período entre 3 a 12 meses, em uso de terapia de insulínização intensiva e que são acompanhados no serviço de Endocrinologia do Ambulatório Magalhães Neto, no Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, da Universidade Federal da Bahia, em Salvador, Bahia.

V.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

Critérios de inclusão: Ter DM1 e idade entre 18-65 anos em terapia de insulínização intensiva, com controle insatisfatório de hemoglobina glicada (A1c 7-10,5%), com índice de massa corpórea (IMC) $> 24,5 \text{ kg/m}^2$, não fazer uso de outras medicações para controle de peso, não possuir história de cetoacidose recente (nos últimos 3 anos) ou frequente (mais de uma ao ano).

Critérios de exclusão: Foram excluídos pacientes em uso de outra terapia adjuvante que objetive perda ponderal (sibutramina, orlistat, fluoxetina, bupropiona, 30 dias antes da visita de entrada no projeto); que estejam com o IMC abaixo de $24,5 \text{ kg/m}^2$; que apresentem pobre controle do diabetes com poliúria, polidipsia e com mais de 10% de perda de peso nos últimos 3 meses que antecedem o início da observação; que tenham história de coma por cetoacidose diabética; história de doença renal de progressão rápida; condições de glicosúria congênita renal e com história de cirurgia bariátrica ou banda gástrica.

V.3 Variáveis do estudo

Pacientes elegíveis para o presente estudo, de acordo com os critérios apontados no item anterior, tiveram seus dados clínicos obtidos através de revisões de prontuário. As variáveis utilizadas neste estudo foram: idade, gênero, tempo de diagnóstico de DM1, peso, índice de massa corpórea

(IMC), hemoglobina glicada (HbA1C), Glicemia de jejum, tipo de insulina usada, dose de insulina basal, creatinina, HDL, LDL, Colesterol total, Triglicerídeos, além de eventos adversos encontrados nos pacientes do estudo.

Foram buscados no prontuário os dados supracitados antes do início da terapia com Dapagliflozina, os quais foram analisados novamente após o intervalo de tempo de observação.

V.4 Análise estatística

As variáveis contínuas de medida para verificar o efeito da exposição – Dapagliflozina - (hemoglobina glicada (A1c), creatinina, Glicemia de jejum, dose de insulina basal, HDL, LDL, Colesterol total, Triglicerídeos) foram comparadas antes e após o uso de Dapagliflozina (exposição) pelo teste de Wilcoxon, sendo consideradas significantes associações com $p < 0,05$. Foram feitas análises descritivas dessas variáveis e dos eventos adversos (dor genital e infecção do trato urinário). Os dados obtidos foram analisados através do software IBM SPSS Statistics 9.0.

VI. ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia, sediado no Largo do Terreiro de Jesus, s/n, de acordo com Parecer nº 1.525.491 de 02 Maio de 2016 (Anexo I).

Todo o estudo irá se desenvolver sob os preceitos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

VII. RESULTADOS

Foram analisados os prontuários de 22 pacientes no período de abril a maio de 2016. Todos com DM1 e em uso de terapia de insulínização intensiva, associada à terapia adjuvante com Dapagliflozina (10mg). Destes, 12 foram selecionados a partir dos critérios de inclusão e exclusão, enquanto que 10 foram excluídos. Todos os pacientes excluídos apresentaram IMC < 24,5 kg/m², além de 3 deles estarem também com a hemoglobina glicada menor que 7%.

Entre os 12 pacientes selecionados, a mediana de idade foi de 37,5 anos (percentil 25 – 25,5 anos e percentil 75- 41,5 anos, variando de 19 a 46 anos) e 10 (83,3%) eram do sexo feminino. O Índice de Massa Corpórea (IMC) encontrado, antes da terapia com Dapagliflozina (10mg), apresentou mediana de 26,1 kg / m² (percentil 25 – 25,4 kg / m² e percentil 75 - 28,2 kg / m², variando de 24,6 kg / m² a 29,7 kg / m²). [Tabela 1]

Tabela 1 – Características demográficas dos pacientes estudados antes da terapia com Dapagliflozina (10mg).

	Nº DE PACIENTES (n=12)	MEDIANA	PERCENTIL 25	PERCENTIL 75	MÍNIMO	MÁXIMO
Idade (anos)	12	37,5	25,5	41,5	19	46
IMC (KG/M ²)	12	26,1	25,4	28,2	24,6	29,7
	Nº DE PACIENTES (n=12)	FEMININO	MASCULINO			
Sexo	12	10	2			

O tempo de diagnóstico de DM1 apresentou mediana de 282 meses (percentil 25 – 186 meses e percentil 75 - 336 meses, variando de 120 a 528 meses). [Tabela 2]

Tabela 2 – Tempo de diagnóstico de DM1 (meses) dos pacientes estudados antes da terapia com Dapagliflozina (10mg).

	Nº DE PACIENTES (n=12)	MEDIANA	PERCENTIL 25	PERCENTIL 75	MÍNIMO	MÁXIMO
Tempo de diagnóstico (meses)	12	282	186	336	120	528

A creatinina encontrada antes da terapia apresentou mediana de 0,8 mg/dL (percentil 25 – 0,7 mg/dL e percentil 75 - 0,8 mg/dL, variando de 0,5 mg/dL a 1,0 mg/dL), enquanto que após a terapia a mediana foi de 0,8 mg/dL (percentil 25 – 0,7 mg/dL e percentil 75 - 0,9 mg/dL, variando de 0,6 mg/dL a 1,0 mg/dL). Desse modo, não foi encontrada significância estatística nesta relação ($p= 0,207$). [Tabela 3]

Tabela 3 – Valores de creatinina dos pacientes antes e após a terapia com Dapagliflozina (10mg).

	Nº DE PACIENTES (n=12)	MEDIANA	PERCENTIL 25	PERCENTIL 75	MÍNIMO	MÁXIMO
Creatinina (mg/dL) ANTES	9	0,8	0,7	0,8	0,5	1,0
Creatinina (mg/dL) APÓS	7	0,8	0,7	0,9	0,6	1,0

p valor = 0,207

Houve uma redução estatisticamente significativa da hemoglobina glicada (HbA1c), a qual possuía mediana de 8,2% (percentil 25 – 7,6% e percentil 75 – 9,1%, variando de 7,2% a 10,5%), passando para uma mediana de 7,2% (percentil 25 – 6,9% e percentil 75 – 7,9%, variando de 6,5% a 8,7%) após terapia com Dapagliflozina (p= 0,002). [Tabela 4]

Tabela 4 – Valores de Hemoglobina glicada (HbA1C) dos pacientes antes e após a terapia com Dapagliflozina (10mg).

	Nº DE PACIENTES (n=12)	MEDIANA	PERCENTIL 25	PERCENTIL 75	MÍNIMO	MÁXIMO
HbA1C (%) ANTES	12	8,2	7,6	9,1	7,2	10,5
HbA1C (%) APÓS	12	7,2	6,9	7,9	6,5	8,7

p valor = 0,002

A Glicemia de Jejum encontrada apresentou mediana de 161 mg/dL (percentil 25 – 100,8 mg/dL e percentil 75 – 260,3 mg/dL, variando de 84 mg/dL a 369 mg/dL), enquanto que após a terapia a mediana foi de 134 mg/dL (percentil 25 – 110 mg/dL e percentil 75 – 158 mg/dL, variando de 106 mg/dL a 198 mg/dL). Desse modo, não foi encontrada significância estatística nesta associação ($p= 0,893$). [Tabela 5]

Tabela 5 – Valores de Glicemia de Jejum (mg/dL) dos pacientes antes e após a terapia com Dapagliflozina (10mg).

	Nº DE PACIENTES ($n=12$)	MEDIANA	PERCENTIL 25	PERCENTIL 75	MÍNIMO	MÁXIMO
Glicemia de Jejum (mg/dL) ANTES	8	161	100,8	260,3	84	369
Glicemia de Jejum (mg/dL) APÓS	7	134	110	158	106	198

p valor = 0,893

A dose de Insulina basal (U) encontrada apresentou mediana de 30,1 U (percentil 25 – 18,6 U e percentil 75 – 41,5 U, variando de 13 U a 54 U), enquanto que após a terapia a mediana foi de 27,7 U (percentil 25 – 19,2 U e percentil 75 – 34,3 U, variando de 11 U a 48 U). Desse modo, foi encontrada significância estatística nesta associação entre redução da dose de insulina basal e uso da dapagliflozina ($p= 0,012$). [Tabela 6]

Tabela 6 – Valores de doses de Insulina basal (U) dos pacientes antes e após a terapia com Dapagliflozina (10mg).

	Nº DE PACIENTES (n=12)	MEDIANA	PERCENTIL 25	PERCENTIL 75	MÍNIMO	MÁXIMO
Dose de Insulina basal (U) ANTES	9	30,1	18,6	41,5	13	54
Dose de Insulina basal (U) APÓS	10	27,7	19,2	34,3	11	48

p valor = 0,012

O Colesterol Total (mg/dL) encontrado apresentou mediana de 182 mg/dL (percentil 25 – 160,5 mg/dL e percentil 75 – 204,3 mg/dL, variando de 150 mg/dL a 227 mg/dL), enquanto que após a terapia a mediana foi de 179 mg/dL (percentil 25 – 142 mg/dL e percentil 75 – 200 mg/dL, variando de 140 mg/dL a 229 mg/dL). Desse modo, não foi encontrada significância estatística nesta associação (p= 0,260). [Tabela 7]

Tabela 7 – Valores de Colesterol Total (mg/dL) dos pacientes antes e após a terapia com Dapagliflozina (10mg).

	Nº DE PACIENTES (n=12)	MEDIANA	PERCENTIL 25	PERCENTIL 75	MÍNIMO	MÁXIMO
--	---------------------------	---------	--------------	--------------	--------	--------

Colesterol Total (mg/dL) ANTES	10	182	160,5	204,3	150	227
Colesterol Total (mg/dL) APÓS	11	179	142	200	140	229

p valor = 0,260

O HDL (mg/dL) encontrado apresentou mediana de 64 mg/dL (percentil 25 – 43,5 mg/dL e percentil 75 – 78,3 mg/dL, variando de 42 mg/dL a 109 mg/dL), enquanto que após a terapia a mediana foi de 65 mg/dL (percentil 25 – 46,8 mg/dL e percentil 75 – 77 mg/dL, variando de 24 mg/dL a 113 mg/dL). Desse modo, não foi encontrada significância estatística nesta associação ($p=0,358$). [Tabela 8]

Tabela 8 – Valores de HDL (mg/dL) dos pacientes antes e após a terapia com Dapagliflozina (10mg).

	Nº DE PACIENTES <i>(n=12)</i>	MEDIANA	PERCENTIL 25	PERCENTIL 75	MÍNIMO	MÁXIMO
HDL (mg/dL) ANTES	10	64	43,5	78,3	42	109

HDL (mg/dL) APÓS	12	65	46,8	77	24	113
--------------------------------------	-----------	-----------	-------------	-----------	-----------	------------

p valor = 0,358

O LDL (mg/dL) encontrado apresentou mediana de 106 mg/dL (percentil 25 – 77 mg/dL e percentil 75 – 109 mg/dL, variando de 61 mg/dL a 130 mg/dL), enquanto que após a terapia a mediana foi de 92 mg/dL (percentil 25 – 65 mg/dL e percentil 75 – 108 mg/dL, variando de 59 mg/dL a 124 mg/dL). Desse modo, não foi encontrada significância estatística nesta associação ($p= 0,173$). [Tabela 9]

Tabela 9 – Valores de LDL (mg/dL) dos pacientes antes e após a terapia com Dapagliflozina (10mg).

	Nº DE PACIENTES (<i>n=12</i>)	MEDIANA	PERCENTIL 25	PERCENTIL 75	MÍNIMO	MÁXIMO
LDL (mg/dL) ANTES	11	106	77	109	61	130
LDL (mg/dL) APÓS	11	92	65	108	59	124

p valor = 0,173

Os Triglicerídeos (mg/dL) encontrados apresentaram mediana de 99 mg/dL (percentil 25 – 65 mg/dL e percentil 75 – 152 mg/dL, variando de 53 mg/dL a 276 mg/dL), enquanto que após a terapia a mediana foi de 95 mg/dL (percentil 25 – 78,5 mg/dL e percentil 75 – 136,3 mg/dL, variando de 62 mg/dL

a 236 mg/dL). Desse modo, não foi encontrada significância estatística nesta associação ($p= 0,260$). [Tabela 10]

Tabela 10 – Valores de Triglicerídeos (mg/dL) dos pacientes antes e após a terapia com Dapagliflozina (10mg).

	Nº DE PACIENTES ($n=12$)	MEDIANA	PERCENTIL 25	PERCENTIL 75	MÍNIMO	MÁXIMO
Triglicerídeos (mg/dL) ANTES	11	99	65	152	53	276
Triglicerídeos (mg/dL) APÓS	10	95	78,5	136,3	62	236

p valor = 0,260

Efeitos adversos poderiam ocorrer durante a terapia com Dapagliflozina (10mg). Nesse sentido, 10% dos pacientes apresentaram infecção do trato urinário (ITU), 40% deles apresentaram dor ou prurido em região genital, enquanto que 25% apresentaram episódio de cetoacidose (Tabela 11). Vale ressaltar que um paciente apresentou tanto ITU quanto dor ou prurido em região genital, e outro paciente relatou dor ou prurido em região genital e um episódio de cetoacidose.

Tabela 11 – Frequencia de efeitos adversos durante o uso da terapia com Dapagliflozina (10mg).

Nº DE PACIENTES	
ITU	1 (10%) n = 10
Dor ou prurido em região genital	4 (40%) n = 10
Cetoacidose	1 (25%) n = 4

VII. DISCUSSÃO

Ainda hoje, a indicação do uso de inibidores de SGLT2, a exemplo da Dapagliflozina, só é regulamentada para o tratamento do DM2. O uso dessa terapêutica adjuvante para o tratamento do DM1 ainda não é formalmente indicada, porém, mesmo existindo poucos estudos sobre esse medicamento para pacientes com DM1, os resultados encontrados são positivos e indicam que esta pode ser uma boa opção coadjuvante para tratar o DM 1, assim como o presente estudo, o qual traz resultados que corroboram a expectativa precedente ao início deste.

Apesar da casuística pequena, foi possível observar redução significativa das concentrações de hemoglobina glicada (HbA1c) [$p= 0,002$]. Nesse sentido, um estudo publicado na revista 'Diabetes, Obesity and Metabolism' por Pieber TR e col.¹⁵, com objetivo semelhante, no qual o fármaco utilizado foi a Empagliflozina (inibidor de SGLT2), associado à insulinização, evidenciou redução significativa nas concentrações de hemoglobina glicada (HbA1c) em relação ao grupo placebo ($p^1 = 0,01$; $p^2 = 0,008$; $p^3 < 0,001$) em apenas 28 dias de uso da medicação (doses diárias). Ressalta-se que os valores de 'p' relacionam-se a diferentes dosagens do fármaco (respectivamente 2,5 mg; 10 mg; 25 mg). Assim, observa-se que há confluência dos resultados encontrados com o presente estudo.

Outro estudo, publicado na revista 'Diabetes Care' por Perkins BA e col.¹⁶, analisou também o fármaco Empagliflozina (inibidor de SGLT2), na dosagem diária de 25 mg. Quarenta pacientes foram tratados durante 40 dias em um sistema de braço único e, ao final do período, observou-se redução significativa nas concentrações de hemoglobina glicada (HbA1c) [$p = 0,007$]. É válido ressaltar que, aproximadamente em torno do vigésimo dia de terapêutica, já se observava redução significativa em tais concentrações ($p = 0,0002$), apontando, mais uma vez, para confluência dos resultados.

No tocante à análise das concentrações de Glicemia de jejum, não foram observadas reduções significativas ($p = 0,893$). Pieber TR e col.¹⁵ observaram que, ao final de 28 dias de terapêutica com Empagliflozina, houve

redução não significativa das concentrações de glicose em relação ao grupo placebo ($p = 0,286$; $p = 0,149$; $p = 0,103$), assim como observado também por Henry RR e *col.*⁶, presumivelmente em virtude do pequeno tamanho da amostra, fato que pode justificar a ausência de significância estatística também no estudo em análise. Apenas no trabalho realizado por Perkins BA e *col.*¹⁶, observou-se redução significativamente estatística na glicemia de jejum, especificamente ao final do tratamento (40 dias) [$p = 0,008$] e após o tratamento ($p = 0,01$), provavelmente em razão do número mais elevado da amostra ($n = 40$), o que corrobora a necessidade de realização de maiores ensaios controlados e randomizados.

Em se tratando da avaliação do perfil lipídico, não se observou redução significativa em nenhum dos parâmetros (Colesterol total, HDL, LDL e Triglicerídeos), respectivamente $p = 0,260$; $p = 0,358$; $p = 0,173$; $p = 0,260$. Tal informação é consonante com os resultados de Pieber TR e *col.*¹⁵. Nesse mesmo sentido, observa-se em ambos estudos uma discreta elevação de frações do colesterol, as quais podem ser explicadas provavelmente em virtude do efeito diurético osmótico inerente ao mecanismo de ação dos fármacos, atribuíveis ao processo de hemoconcentração¹⁵.

Adentrando no aspecto segurança do uso da Dapagliflozina, temos que os efeitos adversos que podem ser causados pelos inibidores seletivos de SGLT2 são considerados de leve a moderados e incluem, dentre outros, infecções genitais, infecções do trato urinário, dor ou prurido em região genital e hipoglicemia quando utilizado em combinação com outro medicamento¹⁷. O presente estudo demonstrou que 40% dos pacientes apresentaram dor ou prurido em região genital no período de uso da medicação, provavelmente em razão do ambiente rico em glicose que se estabelece nas regiões urinárias mais baixas, o qual serve de substrato para o crescimento de microorganismos, além de gerar possivelmente irritação local¹⁸. É válido ressaltar que os episódios foram brandos e autolimitados, sem provocar descontinuação do estudo. Nesta mesma linha de raciocínio, apenas 1 paciente apresentou infecção do trato urinário e 1 apresentou episódio de cetoacidose. Henry RR e *col.*⁶ reportaram apenas um caso de infecção do trato urinário em um universo

de 57 indivíduos subdivididos em quatro grupos fazendo uso de dosagens distintas de Dapagliflozina.

Não houve relatos de episódios de hipoglicemia significativos. Nesse sentido, percebe-se coerência com as análises de Perkins BA e col.¹⁶, estudo que observou que apenas 5% dos pacientes apresentaram episódios de hipoglicemia com necessidade de assistência por parte de membro familiar (sem resultar em saída do estudo), além de um episódio de cetoacidose relacionado à falha na bomba de insulina e gastroenterite grave, o qual acabou por ser retirado do estudo. Ainda nesse sentido, foi observado pelos mesmos autores reduções significativas de episódios de hipoglicemias sintomáticas no meio do tratamento ($p = 0,0001$) e ao final do mesmo ($p = 0,00044$), quando comparadas ao período pós tratamento, portanto sem uso da Dapagliflozina ($p = 0,07$), o que reforça a diminuição da probabilidade de ocorrência de hipoglicemia com o uso da Dapagliflozina, explicado pelo efeito de autorregulação, o qual afirma que a magnitude do efeito da inibição da reabsorção renal de glicose, resultando em aumento da excreção urinária de glicose, depende da concentração inicial de glicose no sangue, de modo que, com maiores níveis de glicose sanguínea, tem-se um maior nível de excreção de glicose na urina¹⁷. Assim, nos momentos do dia no qual o indivíduo tenha valores reduzidos de glicemia, tal como ocorre nos primeiros momentos ao acordar, a excreção urinária de glicose também apresenta-se reduzida, contribuindo para a não ocorrência de uma perda considerável de glicose que possa levar ao quadro hipoglicêmico. Ainda nessa seara, percebe-se a necessidade de realização de ensaios clínicos maiores, além da inserção de grupos controle no intuito de levantar um quadro mais real e significativo em relação aos aspectos como a hipoglicemia.

Henry RR e col.⁶ identificaram apenas 7 pacientes que relataram ($n=57$) ao menos quatro episódios de hipoglicemia durante todo o período de uso da medicação, o que reforça os dados informados anteriormente.

Não se pode deixar de salientar que a falta de preenchimento adequado dos prontuários provocou um déficit na coleta dos dados relativos aos efeitos adversos, gerando um n ainda mais reduzido para este aspecto.

VIII. CONCLUSÃO

1. Os dados apresentados apontam para redução significativa da Hemoglobina Glicada (HbA1c) em indivíduos com DM1 e em uso de terapia com Dapagliflozina (10mg) associada à insulinização intensiva.
2. Os dados apresentados não evidenciam redução significativa da Glicemia de Jejum. Entretanto observa-se uma redução nos valores absolutos, o que pode ser explicado pela casuística reduzida.
3. Os dados apresentados reforçam a segurança no uso de Dapagliflozina em indivíduos com DM1 e em uso de terapia com Dapagliflozina associada a insulinização intensiva.
4. A casuística reduzida, a ausência de grupos controle e a falta de informações nos prontuários constituem fatores limitantes e determinantes de vieses no estudo.
5. É nítida a necessidade de realização de ensaios clínicos maiores para concretização definitiva da Dapagliflozina como arsenal terapêutico para indivíduos com DM1.
6. Os inibidores de SGLT2 devem ser considerados abordagens terapêuticas promissoras e já reais em indivíduos com DM1.
7. Faz-se necessária a realização de cada vez mais estudos que, como este, contribuam para o desenvolvimento e estabelecimento de modalidades terapêuticas que propiciem uma melhor qualidade de vida para os pacientes.

REFERÊNCIAS

1. American diabetes association. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): Results of Feasibility Study. *Diabetes Care*, 1987. 10(1): 1-19.
2. American diabetes association. Standards of Medical Care in Diabetes 2013, *Diabetes Care*, vol 36, 2013.
3. Chao EC. A paradigm shift in diabetes therapy – Dapagliflozin and other SGLT2 inhibitors. *Discov Med*. 2011; 11(58): 255-263.
4. Chillarón JJ, Benaiges D, Mañé L, Pedro-Botet J, Flores Le-Roux JA. Obesity and type 1 diabetes mellitus management. *Minerva Endocrinol*. 2015; 40(1):53-60
5. Dib SA, Gomes MB. Etiopathogenesis of type 1 diabetes mellitus: prognostic factors for the evolution of residual β cell function. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2009; 25(1): 1-8.
6. Henry RR, Rosenstock J, Edelman S, Mudaliar S, Chalamandaris AG, Kasichayanula S. et al. Exploring the Potential of the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin in Type 1 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Diabetes Care*. 2015; 38(3):412-419.
7. LEVITSKY, L; MISRA, M, et al. Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. Disponível em www.uptodate.com.

8. Lucena JBS. Diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2007. Trabalho de conclusão de curso.
9. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. Patologia: bases patológicas das doenças. 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 1458 p.
10. Rodrigues Ticiania C, Canani LH, Gross Jorge L. Síndrome metabólica, resistência à ação da insulina e doença cardiovascular no diabetes melito tipo 1. Arq. Bras. Cardiol. 2010; 94(1): 134-139.
11. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2009.
12. Stanescu DE, Lord K, Lipman TH. The Epidemiology of Type 1 Diabetes in Children. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2012; 41(4): 679–694.
13. Vallon V, Sharma K. Renal sodium-glucose transport: role in of Diabetes mellitus: therapeutic implications. Diabet Med. 2010; 19(5): 425-431.
14. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA, Turk E. Surprising versatility of Na⁺-glucose cotransporters: SLC5. Physiology (Bethesda). 2004;19: 370-376.
15. Pieber TR; Famulla S, et al. Empagliflozin as adjunct to insulin in patients with type 1 diabetes: a 4 week, randomized, placebo-controlled trial (EASE-1). Diabetes, Obesity and Metabolism. 2015; 17: 928–935.

16. Perkins BA; Cherney DZI, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition and Glycemic Control in Type 1 Diabetes: Results of an 8-Week Open-Label Proof-of-Concept Trial. *Diabetes care*. 2014; vol 37; 37:1480–1483.

17. Chao EC, Henry RR. SGLT2 Inhibition – a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov*. 2010; 9(7):551-9.

18. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 Diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2008; 14(6):782-90.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar do estudo **“Efeito da Dapagliflozina no controle metabólico e do peso em pacientes com diabetes mellitus Tipo 1 (DM1)”**, que tem como objetivo avaliar o impacto do uso da terapia com dapagliflozina no controle metabólico e do peso de indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 com controle insatisfatório de hemoglobina glicada.

O motivo que nos levou a estudar sobre esse medicamento em pacientes com DM1 é o fato de que seu uso traz efeitos benéficos comprovados para pacientes que possuem diabetes mellitus tipo 2 como diminuição do peso, melhor controle da glicemia, melhora dos níveis de colesterol, melhora dos níveis dos valores de pressão arterial, além de demonstrar poucos efeitos colaterais.

Iremos analisar dados que estão no seu prontuário como: idade, peso, índice de massa corpórea (IMC), tempo de diagnóstico de DM1, valores de pressão arterial, tipo e dose de insulina utilizada e valores de exames laboratoriais como: hemoglobina glicada, glicemia em jejum, colesterol total, HDL, LDL, VLDL, triglicerídeos, creatinina. Esses valores serão coletados por pesquisadores responsáveis e serão colocados em uma tabela para comparação desses valores encontrados antes do início da terapia com dapagliflozina (10mg) e valores achados após um período de uso do medicamento.

A participação nesse estudo é voluntária. Caso não queira participar nesse estudo, seu cuidado médico continuará a ser o mesmo de qualquer outro paciente. Em qualquer momento poderá desistir do estudo e retirar seu consentimento sem perda de qualquer benefício, continuando a ser normalmente acompanhado por seu médico neste ambulatório e realizando todos os procedimentos habituais.

As informações obtidas durante este estudo serão analisadas, não sendo divulgados nome nem dados pessoais de nenhum paciente. Somente o pesquisador principal e seus auxiliares terão acesso aos dados da pesquisa.

Não haverá custo financeiro para o participante em qualquer fase do estudo. Também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação. Os pesquisadores se comprometem a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Caso sofra qualquer dano decorrente da pesquisa ou tenha qualquer reclamação a fazer, você deverá procurar o CREMEB, localizado à Rua Guadalajara,

n. 15, Ondina, telefone (71) 3245-5200. Eventuais danos decorrentes da pesquisa serão cuidados e indenizados pelos pesquisadores.

Caso, a qualquer momento você queira mais informações e esclarecimentos sobre a pesquisa, poderá procurar um dos pesquisadores (Dra. Ana Cláudia Rebouças Ramalho, seguida de João Marcelo Sampaio Santana e Paula Seixas Vianna Dias da Silva, que podem ser encontrados no ambulatório de Endocrinologia do prédio do Ambulatório Magalhães Neto situado na rua Augusto Viana, s/nº, Canela – Salvador-Ba – CEP 40110-060 ou pelos telefones (71) 3283-8383 ou (75) 9189-7300) ou o Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Medicina da Bahia, localizado no Largo do Terreiro de Jesus, s/n, Centro Histórico – Salvador-Ba – CEP 40026-010 , telefones 3283-5564 ou (71) 8726-4038.

Se todas as suas dúvidas foram esclarecidas, e você concordar em participar voluntariamente desse estudo, solicitamos que assine este termo, em duas vias, ficando uma com você outra com o pesquisador, que também assinará em duas vias.

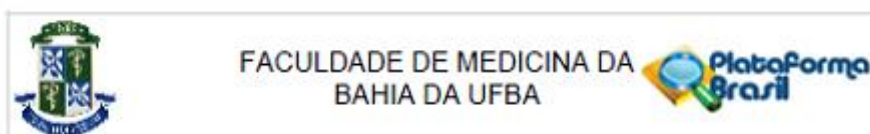
Salvador, _____ \ _____ \ _____

Assinatura ou Impressão Digital do paciente

Nome e assinatura do pesquisador que aplicou o TCLE

Nome e assinatura do investigador principal

APÊNDICE B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Efeito da Dapagliflozina no controle metabólico e do peso em pacientes com diabetes mellitus Tipo 1 (DM1)

Pesquisador: ANA CLAUDIA REBOUÇAS RAMALHO

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 45067115.6.0000.5577

Instituição Proponente: FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.525.491

Apresentação do Projeto:

A investigadora solicita alteração do protocolo de um modelo do atual projeto de ensaio clínico para estudo transversal.

JUSTIFICATIVA:

"Como a Dapagliflozina é uma droga ainda em investigação para diabetes mellitus tipo 1 (DM1), é racional uma análise retrospectiva de pacientes que já tenham feito uso da medicação, de modo a observarmos uma provável tendência nos resultados, viabilizando, posteriormente, começarmos outro projeto maior, do tipo intervenção, com maior segurança e com uma amostra de pacientes que tenha representação estatística. Nesse sentido, em virtude da mudança de metodologia"

MUDA NO PROJETO

1. n amostral de 25 pacientes

"tendo em vista que os recentes ensaios clínicos com esta medicação utilizam aproximadamente esse número"

ADEQUADO

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n
 Bairro: PELOURINHO CEP: 40.026-010
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-5564 Fax: (71)3283-5567 E-mail: ceptrmb@ufba.br



Continuação do Parecer: 1.525.491

2. "Orçamento limitado ao uso de recursos materiais como folhas de papel ofício A4 e canetas esferográficas"

ADEQUADO

3. solicita a retirada do Termo de Consentimento livre e esclarecido"

NÃO ADEQUADO

4. Cronograma com seleção de prontuários marcada para abril de 2016, Coleta para o período de abril a maio de 2016 e, por fim, análise dos dados e redação do artigo para o período de maio a junho de 2016.

ADEQUADO

5.

Objetivo da Pesquisa:

Não mudam.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Mudam os riscos de um ensaio clínico para estudo transversal. declarações de sigilo adequadas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

As mudanças para um estudo observacional são adequadas, porém se os pacientes estão presentemente sendo seguidos no ambulatório e como os dados são pertencentes ao pacientes e a instituição fiel guardadora dos dados dos pacientes estes devem autorizar a coleta dos dados. Para os pacientes que não estão sendo seguidos no ambulatório o CEP dá a sua anuência para a não aplicação do TCLE.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE: obrigatório para os pacientes em atual seguimento no ambulatório.

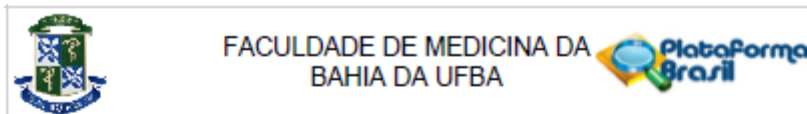
Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Carta de dispensa de TCLE, não aceita, ver acima como proceder.

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n
 Bairro: PELOURINHO CEP: 40.026-010
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-5564 Fax: (71)3283-5567 E-mail: cepfmb@ufba.br



Continuação do Parecer: 1.525.491

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_559334 E1.pdf	20/04/2016 09:19:25		Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_grande_dapaglifozina.doc	20/04/2016 09:16:01	Paula Selxas Vianna Dias da Silva	Acelto
Outros	Pedido_de_alteracao.docx	20/04/2016 09:12:47	Paula Selxas Vianna Dias da Silva	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_do_TCLE.pdf	20/04/2016 09:10:34	Paula Selxas Vianna Dias da Silva	Acelto
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_455084.pdf	24/07/2015 10:35:10		Acelto
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_455084.pdf	22/07/2015 13:27:28		Acelto
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_455084.pdf	13/05/2015 22:26:22		Acelto
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_455084.pdf	11/04/2015 17:36:39		Acelto
Outros	Carta de anuência.pdf	11/04/2015 12:29:01		Acelto
Outros	TCUD dapaglifozina.pdf	11/04/2015 12:13:17		Acelto
Folha de Rosto	folha de rosto dapaglifozina.JPG	11/04/2015 12:11:17		Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 02 de Maio de 2016

Assinado por:
Eduardo Martins Netto
(Coordenador)

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n
Bairro: PELOURINHO CEP: 40.026-010
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)3283-5564 Fax: (71)3283-5567 E-mail: cepfmb@ufba.br