



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



Monografia

Efeito da Dapagliflozina em parâmetros clínicos de pacientes com diabetes mellitus Tipo 1

Paula Seixas Vianna Dias da Silva

Salvador (Bahia)
Outubro, 2016

FICHA CATALOGRÁFICA

Fonecida pelo Sistema Universitário de Bibliotecas da UFBA da, Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Silva, Paula Seixas Vianna Dias
Efeito da Dapagliflozina em parâmetros clínicos de
pacientes com diabetes mellitus Tipo 1 / Paula Seixas
Vianna Dias Silva. -- Salvador, 2016.
42 f.

Orientadora: Ana Cláudia Rebouças Ramalho.
Coorientador: Eduardo Martins Netto.
TCC (Graduação - Medicina) -- Universidade Federal da
Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, 2016.

1. Diabetes mellitus tipo 1. 2. Dapagliflozina. 3.
Controle ponderal. I. Ramalho, Ana Cláudia Rebouças. II.
Netto, Eduardo Martins. III. Título.



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



Monografia (MED-B60)

Efeito da Dapagliflozina em parâmetros clínicos de pacientes com diabetes mellitus Tipo 1

Paula Seixas Vianna Dias da Silva

Professor orientador: **Ana Cláudia Rebouças Ramalho**

Coorientador: **Eduardo Martins Netto**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2016.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Outubro, 2016

Monografia: *Efeito da Dapagliflozina em parâmetros clínicos de pacientes com diabetes mellitus Tipo 1*, de **Paula Seixas Vianna Dias da Silva.**

Professor orientador: **Ana Cláudia Rebouças Ramalho**
Coorientador: **Eduardo Martins Netto**

COMISSÃO REVISORA:

- **Ana Cláudia Rebouças Ramalho** (Presidente, Professor orientador), Professora do Departamento de Medicina Interna e de Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina na Bahia da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Luciana Mattos Barros Oliveira**, Professora do Departamento de Biorregulação do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.
- **Crésio de Aragão Dantas Alves**, Professor do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Ninfa Marlen Chaves Torres**, Doutoranda do Curso de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (PPgCS) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:

Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no X Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, 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.

“No fim tudo dá certo, e se não deu certo é porque ainda não chegou ao fim.”
(Fernando Sabino)

Aos Meus Pais, **Elsa e André**,
ao meu marido, **Rodrigo** e à
minha filha **Fernanda**

EQUIPE

- Paula Seixas Vianna Dias da Silva, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.
Correio-e: paulavianna_10@hotmail.com;
- Ana Cláudia Rebouças Ramalho, Professora da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- Eduardo Martins Netto, Professor da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- João Marcelo Sampaio Santana, Estudante de Medicina (FMB-UFBA).

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (C-HUPES).
 - Serviço de Endocrinologia do Ambulatório Magalhães Neto

FONTES DE FINANCIAMENTO

- | |
|-----------------------|
| 1. Recursos próprios. |
|-----------------------|

AGRADECIMENTOS

- ◆ À minha professora orientadora, Doutora **Ana Cláudia Rebouças Ramalho**, pelas orientações acadêmicas, dedicação e persistência para finalização deste trabalho.
- ◆ Ao Doutor **Eduardo Martins Netto**, meu Coorientador, pelo ensino e grande auxílio técnico na elaboração deste trabalho.
- ◆ Aos Doutores **Crésio de Aragão Dantas Alves** e **Luciana Mattos Barros Oliveira**, membros da Comissão Revisora desta Monografia, pela disponibilidade e atenção.
- ◆ Ao acadêmico **João Marcelo Sampaio Santana**, pela colaboração no levantamento dos dados e na parceria durante todo o período necessário para confecção deste trabalho.
- ◆ Às acadêmicas **Camila Pereira**, **Ticianá Brito**, **Rafaela Sant'Anna**, **Luciana Belém** e **Lílian Schlang** por toda ajuda técnica e pelo suporte emocional constante durante todo o desenvolvimento do trabalho.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE TABELAS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS	4
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
IV. METODOLOGIA	10
• IV.1 Desenho do estudo e população-alvo	11
• IV.2 Variáveis do estudo	11
• IV.3 Análise estatística	11
• IV.4 Aspectos éticos	11
VI. RESULTADOS	13
VII. DISCUSSÃO	16
VIII. CONCLUSÕES	21
IX. SUMMARY	22
X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23
XI. ANEXOS	
•ANEXO I: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	28
•ANEXO II: Carta de Anuência	30
•ANEXO III: Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD)	31
•ANEXO IV: Parecer do CEP	32

ÍNDICE DE TABELAS

TABELAS

TABELA 1. Características clínicas e demográficas dos pacientes com DM1 que fizeram uso de dapagliflozina acompanhados no serviço de Endocrinologia do Ambulatório Magalhães Neto, no Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, da Universidade Federal da Bahia, em Salvador, Bahia. 13

TABELA 2. Comparação dos parâmetros clínicos antes e depois da terapia adjuvante com dapagliflozina (10mg) nos pacientes com DM1 acompanhados no serviço de Endocrinologia do Ambulatório Magalhães Neto, no Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, da Universidade Federal da Bahia, em Salvador, Bahia. 14

TABELA 3. Frequência de efeitos adversos durante o uso da terapia com dapagliflozina (10mg) nos pacientes com DM1 acompanhados no serviço de Endocrinologia do Ambulatório Magalhães Neto, no Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, da Universidade Federal da Bahia, em Salvador, Bahia. 15

I. RESUMO

Efeito da Dapagliflozina em parâmetros clínicos de pacientes com diabetes mellitus Tipo 1.

1. Fundamentação teórica: O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune que gera uma incapacidade na secreção de insulina. No mundo, aproximadamente 50% dos pacientes com DM1 são atualmente obesos ou com sobrepeso e 8% a 40% deles satisfazem os critérios da síndrome metabólica. Dessa forma, é essencial que esses indivíduos sejam acompanhados não só para controle dos níveis glicêmicos, como também para controle ponderal. **Objetivo:** Avaliar o impacto da terapia com dapagliflozina no controle ponderal em pacientes com DM1 com controle insatisfatório do diabetes e índice de massa corpórea (IMC) $> 24,5 \text{ kg/m}^2$. **Metodologia:** Análise secundária de dados em prontuários de 22 indivíduos com DM1 e com história de uso de dapagliflozina (10mg) como terapia adjuvante, acompanhados no serviço de Endocrinologia do Ambulatório Magalhães Neto do Complexo Hospitalar Universitario Prof. Edgard Santos, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal da Bahia. Critérios de inclusão foram: idade entre 18 e 65 anos, controle glicêmico insatisfatório (HbA1C: 7-10,5%), uso de terapia de insulinização intensiva e IMC $> 24,5 \text{ kg/m}^2$. O período de duração da terapia com dapagliflozina variou de 3 a 12 meses. **Resultados:** Dos 22 pacientes selecionados, 12 atenderam os critérios de inclusão. A maioria era do sexo feminino (83,3%), com mediana de idade de 37,5 anos e de tempo de diagnóstico de DM1 de 282 meses. Foram avaliados parâmetros clínicos como: peso, IMC, dose de insulina, pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), creatinina e eventos adversos. As medianas de peso e IMC diminuíram de 68,3Kg e $26,1 \text{ kg/m}^2$ para 65,3Kg e $25,4 \text{ kg/m}^2$, respectivamente ($p=0,002$). A PAS teve redução estatisticamente significativa ($p=0,02$), porém a PAD não evidenciou significância ($p=0,059$). A dose de insulina basal reduziu de forma significativa após uso da dapagliflozina ($p= 0,012$) e os valores de creatinina não se alteraram após uso da terapia adjuvante ($p = 0,207$). Os eventos adversos encontrados foram poucos e de leve a moderado. **Discussão:** A relação da dapagliflozina e de outros medicamentos inibidores do cotransportador de sódio-glicose (SGLT2) com redução do peso, do IMC, PAS, dose de insulina e ocorrência de eventos adversos em pacientes com DM1 foram semelhantes às observadas pela literatura. **Conclusões:** Os efeitos benéficos da dapagliflozina nos parâmetros clínicos sinalizam para sua indicação como potencial terapêutica adjuvante à insulina em pacientes com DM1, porém mais ensaios clínicos prospectivos precisam ser realizados.

Palavras chave: 1. Diabetes mellitus tipo 1; 2. Dapagliflozina; 3. Controle ponderal.

II. OBJETIVOS

PRIMÁRIO:

Avaliar o impacto da terapia com dapagliflozina sobre o peso, e, conseqüentemente no IMC, em indivíduos portadores de Diabetes Mellitus tipo 1 com controle insatisfatório do diabetes e índice de massa corpórea (IMC) > 24,5 kg/m².

SECUNDÁRIOS:

1. Identificar se existe relação com mudanças nos valores de pressão arterial sistólica e diastólica dos pacientes com DM1 em uso de dapagliflozina com controle insatisfatório de hemoglobina glicada;
2. Identificar se o uso de dapagliflozina como terapia adjuvante pode modificar a dose de insulina utilizada por pacientes com DM1;
3. Avaliar se o uso da dapagliflozina por pacientes com DM1 pode levar a alteração da função renal; e
4. Avaliar possíveis eventos adversos relacionados à terapia com dapagliflozina em indivíduos com DM1.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune em que as células beta—pancreáticas são destruídas por autoanticorpos, gerando uma incapacidade na secreção de insulina¹⁻³. A idade de apresentação do DM1 tem uma distribuição bimodal, com um pico entre quatro e seis anos de idade e outro, mais elevado, durante a puberdade (10 a 14 anos de idade)⁴.

A distribuição racial do DM1 é pouco uniforme havendo uma frequência maior na população europeia. Estima-se que cerca de 78.000 crianças desenvolvem DM1 por ano em todo o mundo, existindo uma acentuada variação geográfica, visto que a incidência de DM1 na Finlândia é de 38,4 a cada 100.000 habitantes, e, na Coreia, de 0,5 a cada 100.000⁵. A região sudeste da Ásia (principalmente a Índia) e a Europa (sobretudo a Finlândia) são os locais de maior incidência⁵. No Brasil, temos poucos estudos epidemiológicos sobre DM1, sendo visto no último estudo uma prevalência de 7,6 casos para cada 100.000 habitantes nesta população⁵⁻⁷.

O controle dos níveis glicêmicos em pacientes com DM1 se faz com o uso intensivo de insulina. O estudo “Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)”⁸, publicado pela *American Diabetes Association*, realizado em 1987, revelou os benefícios do tratamento do DM1 com terapia intensiva com insulina, como, por exemplo, melhor controle dos níveis glicêmicos levando a prevenção de complicações crônicas. Porém, existem efeitos adversos relacionados à terapia de insulinização intensiva. Dentre eles, uma maior taxa de hipoglicemia e o ganho ponderal, o que torna o tratamento, muitas vezes, de difícil adesão para os pacientes. Segundo Chillarón e col. (2014)⁹, no mundo, aproximadamente 50% dos pacientes com DM1 são atualmente obesos ou com sobrepeso e 8% a 40% deles satisfazem os critérios da síndrome metabólica. Portanto, estes pacientes, além de sofrerem as consequências do aumento de peso, ficam susceptíveis às complicações desta síndrome, como, por exemplo, microangiopatia e doença cardiovascular, a qual é hoje a principal causa de morte nestes pacientes⁹.

Os pacientes com DM1 classicamente demonstravam o índice de massa corpórea (IMC) normal ou baixo¹. Este padrão vem modificando ao longo dos anos e hoje já temos um percentual de pacientes com síndrome metabólica. Esses pacientes tem apresentado acúmulo de gordura abdominal visceral, com conseqüente aumento da obesidade, sendo mais comum

no início da adolescência. Este aumento de gordura abdominal visceral e a resistência à insulina poderiam ter relação direta com o uso de altas doses de insulina exógena e pior controle metabólico¹⁰.

Diante dos efeitos que podem decorrer da presença de sobrepeso ou obesidade com síndrome metabólica em pacientes com DM1, torna-se importante a utilização de terapias coadjuvantes e/ou o surgimento de novas insulinas que possam focar no controle glicêmico juntamente com o controle de peso. A metformina, por exemplo, já é utilizada em pacientes com DM1 e síndrome metabólica¹¹. Este medicamento, amplamente utilizado em pacientes com DM2, atua principalmente na redução da produção hepática de glicose e na diminuição da resistência periférica à insulina. Um estudo randomizado, duplo-cego e placebo controlado, realizado em adultos com DM1 e sobrepeso, demonstrou que a associação da metformina com a utilização de insulina melhorou o controle glicêmico sem aumentar os episódios de hipoglicemia (redução de 0,8% na HbA1c) e diminuiu em 17% a dose total de insulina, levando a um controle do peso destes pacientes¹².

Dentro de novas opções terapêuticas coadjuvantes no tratamento do DM1, ainda em estudo, mas já com evidências na literatura, surgiu a liraglutida, um análogo de GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucágon). O estudo de Varanasi e col. (2011)¹³ acompanhou 14 indivíduos com DM1 em uso de terapia de insulinização intensiva associada ao uso da liraglutida subcutânea (0,6mg/dia) por uma semana. Desses, apenas 08 pacientes continuaram o tratamento totalizando 24 semanas com uma dose de 1,6mg/dia de liraglutida. Os resultados evidenciaram uma associação entre o uso de liraglutida subcutânea (1,6mg/dia) e perda de peso entre os participantes, além de um melhor controle glicêmico. Outro estudo fez uma análise retrospectiva em 27 pacientes obesos, com DM1 e que realizavam terapia com liraglutida associada à insulina. Durante a primeira semana a dose utilizada foi de 0,6mg/dia, sendo aumentada para 1,2 mg/dia na segunda semana e para 1,8 mg/dia na terceira semana em diante. A duração média do tratamento com liraglutida foi de 180 ± 14 dias. Seus resultados demonstraram uma redução expressiva no peso destes indivíduos (5 kg, em média), além de queda significativa da pressão arterial, nos valores da hemoglobina glicada e melhora do perfil glicêmico¹⁴.

Outra perspectiva medicamentosa para o controle metabólico e de peso em pacientes com DM1 são os inibidores do co-transportador sódio-glicose (SGLT). Trata-se de uma droga

com mecanismo de ação diferente dos outros antidiabéticos orais existentes e cuja ação independe da presença de células beta funcionantes, já que seu efeito é renal direto¹⁵.

O papel dos rins no metabolismo da glicose é de extrema relevância. 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 proximais¹⁵. Dessa forma, nota-se que o rim é um órgão 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 GLUT 2¹⁶.

O co-transportador de sódio-glicose responsável pela maior parte da reabsorção da glicose é o SGLT2. Desse modo, 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 arterial¹⁷.

Um estudo placebo controlado realizado por Skolnik e col. (2016)¹⁸ evidenciou uma correlação entre a utilização da dapagliflozina em pacientes com DM2 com controle insatisfatório de hemoglobina glicada ($\geq 9\%$ ou $\geq 10\%$) e a redução de peso corporal, do valor de hemoglobina glicada, além de diminuição nos valores de pressão arterial. Após 24 semanas de estudo, notou-se que pacientes com hemoglobina glicada $\geq 9\%$ em uso de dapagliflozina 5mg e 10mg reduziram o valor de hemoglobina glicada 1,37% e 1,39% ($p= 0,0001$), respectivamente de acordo com a dose ingerida, já o grupo placebo reduziu somente 0,65%. Em relação ao peso corporal, evidenciou-se também uma redução nos valores no grupo em uso da dapagliflozina com hemoglobina glicada $\geq 9\%$, quando comparado ao grupo placebo (dapagliflozina 5mg – redução de 15,7% do peso corporal; dapagliflozina 10mg – redução de 18,9% do peso; placebo – redução de 3,6% do peso). Além disso, os autores demonstraram

ainda uma relação no uso da dapagliflozina 10mg com a diminuição dos valores de pressão arterial sistólica e diastólica ($p=0,0001$ e $p=0,0074$) ao comparar o grupo placebo.

Wilding e col. (2012)¹⁹ demonstraram em um estudo randomizado, multicêntrico, placebo controlado, em 800 pacientes com DM2 em uso de insulina, durante 24 semanas, diversos benefícios do uso da dapagliflozina como terapia coadjuvante. Dentre eles, observou-se uma redução na média de hemoglobina glicada (diminuiu em 0,79% a 0,96% no grupo em uso de dapagliflozina em comparação com 0,39% no grupo placebo), além da diminuição do peso corporal que reduziu 0,92-1,61 kg no grupo que fez uso da dapagliflozina e aumentou 0,43 kg no grupo placebo. Houve também houve uma redução na dose de insulina no grupo que utilizou a terapia adjuvante (0,63U a 1,95U) quando comparado ao grupo controle em uso de placebo (aumente de 1,95U na dose de insulina).

Os efeitos colaterais 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 medicamento¹⁷.

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 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 para tratar os pacientes com essa doença^{15, 17, 18}.

O estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado realizado por Henry e col. (2014)²⁰ acompanhou por 2 semanas 70 pacientes com DM1. Um grupo usou insulina e placebo e o outro usou insulina associada à dapagliflozina. O objetivo foi avaliar os seguintes pontos: segurança do medicamento a curto prazo, tolerabilidade em combinação com a insulina, efeitos colaterais, excreção urinária de glicose e perfil farmacocinético da droga. Os resultados demonstraram que os valores de hemoglobina glicada tenderam a ser maiores e mais variáveis no grupo placebo quando comprado ao grupo da dapagliflozina. Dos eventos adversos analisados, ocorreu um caso de infecção do trato genitourinário em cada grupo observado. Alguns pacientes em tratamento demonstraram episódios de hipoglicemia, porém os autores concluíram que estes pareceram não mostrar relação com a administração da dapagliflozina. Entretanto, eles ressaltaram que é prudente diminuir a dose da insulina quando

for administrada a dapagliflozina concomitantemente à insulina. Neste estudo não foi realizado um controle para verificar os efeitos da droga sobre o peso dos pacientes.

A prevalência de casos de DM1 no Brasil e no mundo, acrescido do aumento da prevalência de síndrome metabólica em pacientes com DM1 e das evidências das complicações crônicas decorrentes de um mau controle glicêmico são fatores importantes que devem ser levados em consideração na busca de tratamentos coadjuvantes que reduzam os valores da glicemia, e, concomitantemente, auxiliem na redução dos efeitos adversos da insulina, como, por exemplo, a hipoglicemia e o ganho de peso. O uso da dapagliflozina se torna interessante como terapia adjuvante, visto que ela já traz efeitos benéficos relevantes, tanto em relação ao controle glicêmico como em relação à perda ponderal, e poucos efeitos colaterais em pacientes com DM2. Diante dessa perspectiva e da praticamente inexistente realização de ensaios clínicos que visem buscar, além da redução da glicemia, a relação da dapagliflozina e a perda ponderal em pacientes com DM1, faz-se necessário entender, os benefícios do uso deste medicamento tanto para o controle glicêmico, quanto para o controle ponderal em pacientes com DM1^{8-10, 18, 19}.

IV. METODOLOGIA

IV.1 Desenho do estudo e população-alvo

Este é um estudo observacional, retrospectivo, que consiste em uma análise secundária de dados em prontuários dos pacientes selecionados. Foram selecionados 22 indivíduos com DM1 e com história de uso de dapagliflozina por um período que variou de 3 a 12 meses. Destes, foram selecionados pacientes com controle glicêmico insatisfatório com hemoglobina glicada (HbA1C 7-10,5%) em uso de terapia de insulinização 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.

Os pacientes selecionados foram de ambos os sexos, tinham entre 18 e 65 anos e fizeram uso de terapia de insulinização intensiva e da terapia adjuvante com dapagliflozina (10mg). Dados referentes ao peso, índice de massa corpórea (IMC), valores de pressão arterial (sistólica e diastólica), dose de insulina utilizada, creatinina e controle glicêmico (hemoglobina glicada) antes do início da terapia foram obtidos no prontuário.

O intervalo de tempo de observação desses pacientes foi de 3 a 12 meses de uso da terapia adjuvante com dapagliflozina. Dessa forma, os dados supracitados foram analisados antes do início da terapia e após o intervalo de tempo de observação.

Foram avaliados efeitos colaterais como: infecção genital, infecção urinária, e cetoacidose. Estes efeitos adversos foram investigados por anamnese e história clínica relatada pelo paciente.

Critérios de inclusão: Ter DM1 entre 18-65 anos em terapia de insulinização intensiva, com controle insatisfatório de hemoglobina glicada (A1c7-10,5%), com índice de massa corpórea (IMC > 24,5 kg/m²), 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 entrada no projeto); que estavam com o IMC abaixo de $24,5\text{kg/m}^2$; que apresentaram pobre controle do diabetes com poliúria, polidipsia e com mais de 10% de perda de peso nos últimos 3 meses que antecederam o início da observação; que possuíam 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.

IV.2 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), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), hemoglobina glicada (HbA1C), dose de insulina basal, creatinina, além de eventos adversos encontrados nos pacientes do estudo.

IV.3 Análise estatística

As variáveis contínuas para verificar o efeito da exposição – dapagliflozina – (Índice de Massa Corpórea (IMC); hemoglobina glicada (A1c), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), dose de insulina e creatinina) foram comparadas antes e após uso da dapagliflozina (exposição) pelo teste de Wilcoxon. Foram feitas análises descritivas dessas variáveis e dos eventos adversos (dor e prurido genital e infecção do trato urinário). Variável categórica (sexo) foi considerada na análise porém, sem importância primária. Os dados obtidos foram analisados através do software IBM SPSS Statistics 19.0.

IV.4 Aspectos éticos

O presente estudo é um subprojeto do projeto “Efeito da Dapagliflozina no controle metabólico e do peso em pacientes com diabetes mellitus Tipo 1 (DM1)”, tendo seus objetivos geral e específico abrangidos por este. O projeto citado foi aprovado pela direção do Complexo HUPES, que autorizou sua realização (**ANEXO II**), bem como foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA (Parecer nº1.525.491/2016 – **ANEXO IV**).

Para evitar risco de quebra de sigilo, somente a pesquisadora principal e seus auxiliares tiveram acesso aos dados do prontuário (todos preencheram o Termo de Compromisso de Utilização de Dados – **ANEXO III**), sendo que não serão divulgadas quaisquer informações que permitam a identificação dos indivíduos em algum momento da pesquisa. Todo o estudo se desenvolveu sob os preceitos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

V. RESULTADOS

Foram analisados os prontuários de 22 pacientes no período de abril a maio de 2016. Todos eles com DM1 e estavam em uso de terapia de insulinização 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 37,5 anos (percentil 25 – 25,5 anos e percentil 75- 41,5 anos, variando de 19 a 46 anos); 10 (83,3%) eram do sexo feminino; com um tempo de diagnóstico de DM1 com mediana de 282 meses (percentil 25 – 186 meses e percentil 75- 336 meses, variando de 120 a 528 meses). Características clínicas e demográficas são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos pacientes com DM1 que fizeram uso de dapagliflozina acompanhados no serviço de Endocrinologia do Ambulatório Magalhães Neto, no Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, da Universidade Federal da Bahia, em Salvador, Bahia.

Características	Grupo (n=12)	Mínimo	Máximo
Sexo feminino, n(%)	10 (83,3%)		
Idade, mediana (IIQ ^a)	37,5 (25,5-41,55)	19	46
Tempo de diagnóstico de DM1 ^b , mediana (IIQ ^a) (meses)	282 (186-336)	120	528

^a: intervalo interquartil; ^b: diabetes mellitus tipo 1

Dos 12 pacientes incluídos no estudo, notou-se uma correlação entre o uso de dapagliflozina e uma redução de peso corporal, e, conseqüentemente, do IMC. Quanto ao peso houve uma redução estatisticamente significativa reduzindo de uma mediana de 68,3kg (percentil 25- 64,7kg; percentil 75- 74,3kg) antes da terapia com dapagliflozina para 65,3kg (percentil 25- 61,6kg; percentil 75- 70,1kg) após a terapia adjuvante (p= 0,002). Com relação ao IMC, também ocorreu resultado estatisticamente significativo reduzindo de uma mediana de 26,1 kg/m² (percentil 25- 25,4 kg/m²; percentil 75- 28,2 kg/m²) antes da terapia com dapagliflozina para 25,4 kg/m² (percentil 25- 24,0 kg/m²; percentil 75- 25,8 kg/m²) após a terapia (p= 0,002). A pressão arterial sistólica (PAS) reduziu de uma mediana de 120mmHg (percentil 25- 120 mmHg; percentil 75-123mmHg) antes, para uma mediana de 115 mmHg

(percentil 25-100 mmHg; percentil 75- 120 mmHg) depois da teraparia com dapagliflozina, evidenciando um resultando significante ($p= 0,02$). Na pressão arterial diastólica (PAD), notou-se uma redução nos valores da mediana, quando comparado antes e depois da introdução da terapia com dapagliflozina (80 mmHg antes e 77,5 mmHg depois), havendo uma relação próximo da significância estatística ($p= 0,059$). A duração de uso da dapagliflozina (10mg) como terapia adjuvante pelos pacientes do estudo variou de 3 a 12 meses.

A mediana da dose de insulina basal (U) antes da terapia com dapagliflozina foi de 30,1 U (percentil 2- 18,6 U e percentil 75- 41,5 U, variando de 13U a 54U), e após a terapia com dapagliflozina, a mediana foi de 27,7 U (percentil 25- 19,2 U e percentil 75- 34,3 U, variando de 11U a 48U. Foi encontrado uma correlação entre o uso da dapagliflozina e redução das doses de insulina basal ($p = 0,012$). Os valores de creatinina não se alteraram após uso da terapia adjuvante ($p = 0,207$). A comparação dos parâmetros clínicos analisados antes e depois da terapia adjuvante com dapagliflozina pode ser vista na tabela 2.

Tabela 2. Comparação dos parâmetros clínicos antes e depois da terapia adjuvante com dapagliflozina (10mg) nos pacientes com DM1 acompanhados no serviço de Endocrinologia do Ambulatório Magalhães Neto, no Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, da Universidade Federal da Bahia, em Salvador, Bahia

	Antes					Depois					P*
	Mediana	25th	75th	Mínimo	Máximo	Mediana	25th	75th	Mínimo	Máximo	
Peso (kg)	68,3	64,7	74,3	62,5	101,0	65,3	61,6	70,1	56	36	0,002
IMC ^a (kg/m ²)	26,1	25,4	28,2	24,6	29,7	25,4	24,0	25,8	22,7	27,7	0,002
HbA1C ^a (%)	8,2	7,6	9,1	7,2	10,6	7,2	6,9	7,9	6,5	8,7	0,002
PAS ^b (mmHg)	120	120	123	110	132	115	100	120	100	135	0,027
PAD ^c (mmHg)	80	80	80	70	84	77,5	70	80	70	80	0,059
Dose de insulina basal (U)	30,1	18,6	41,5	13,0	54,0	27,7	19,2	34,3	11,0	48,0	0.012
Creatinina (mg\dl)	0.8	0,7	0,8	0,5	1,0	0,8	0,7	0,9	0,6	1,0	0.207

^a: índice de massa corpórea; ^bhemoglobina glicada; ^c: pressão arterial sistólica; ^d: pressão arterial diastólica

*Teste de Wilcoxon

Efeitos adversos poderiam ocorrer durante o uso da terapia com dapagliflozina - 8,3% dos pacientes apresentaram infecção do trato urinário (ITU), 33,3% deles apresentaram dor ou prurido em região genital, enquanto que 8,3% apresentaram episódio de cetoacidose (Tabela 4). 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 3. Frequência de efeitos adversos durante o uso da terapia com dapagliflozina (10mg) nos pacientes com DM1 acompanhados no serviço de Endocrinologia do Ambulatório Magalhães Neto, no Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, da Universidade Federal da Bahia, em Salvador, Bahia.

Efeitos adversos	Pacientes (n=12)
ITU ^a , n (%)	1 (8,3%)
Dor ou prurido em região genital, n (%)	4 (33,3%)
Cetoacidose, n (%)	1 (8,3%)

^a: infecção do trato urinário

VI. DISCUSSÃO

O tratamento realizado em pacientes portadores de DM1 é praticamente restrito à realização de terapia de insulinização intensiva. Entretanto, o uso contínuo de insulina pode levar a alguns efeitos indesejáveis para o paciente como ganho de peso e episódios de hipoglicemia^{21,22}. Mesmo com progressos na formulação de diferentes tipos de insulina e no manejo de doses adequadas desta droga, muitas vezes os pacientes com DM1 não conseguem manter o controle glicêmico apropriado. Esta inadequação dos níveis de glicose sérica poderá influenciar diretamente no aparecimento de complicações crônicas, como neuropatias, nefropatias e doença cardiovascular²¹.

Estudos apontam o surgimento de novos fármacos orais como potencial terapêutica adjuvante para o tratamento de pacientes com DM1, na tentativa de reduzir as doses de insulina, e, conseqüentemente, seus efeitos negativos. A principal classe dessa medicação são os inibidores seletivos do co-transportador de glicose e sódio (SGLT2) que inibe a reabsorção renal de glicose e aumenta sua excreção pela urina²¹⁻²⁴. A grande vantagem desta classe de medicamento é que seu mecanismo de ação é independente da ação da insulina, o que pode levar a um melhor controle glicêmico do paciente portador de DM1, principalmente daquele que possui um controle insatisfatório de hemoglobina glicada²¹. Dentre os tipos de inibidores de SGLT2, a dapagliflozina tem se mostrado eficaz na redução de parâmetros clínicos e laboratoriais em estudos recentes, tanto com pacientes que possuem DM2^{18, 25}, quanto aqueles com DM1^{20, 22}.

No presente estudo, o qual se baseou em dados de prontuários de pacientes em terapia de insulinização intensiva e com controle insatisfatório de hemoglobina glicada (A1C 7-10,5%), o predomínio foi do sexo feminino (83,3%), com uma mediana de idade de 37,5 anos e mediana de tempo de diagnóstico de DM1 de 282 meses. Henry e col. (2015)²⁰ e Tamez e col. (2015)²² são um dos poucos estudos originais encontrados na literatura que analisam o uso da dapagliflozina em pacientes com DM1 e ambos apresentaram um predomínio do sexo masculino dentre os participantes da pesquisa, já a média de idade variou entre 35,5 anos²⁰ e 27,67 anos²² e a média de tempo de diagnóstico de DM1 foi de 223,9 meses²⁰ e 110 meses²². Há uma diferença no predomínio do gênero feminino vista neste trabalho quando comparado com os dados da literatura, o que pode ser explicado pela amostra reduzida, entretanto a mediana de idade e de tempo de diagnóstico de DM1 foi mais condizente com valores vistos no trabalho de Henry e col.²⁰.

Um dos parâmetros clínicos analisado no presente estudo foi o efeito do uso da dapagliflozina no peso do paciente com DM1, e, conseqüentemente no seu IMC, já que a altura é um valor que não se modifica, e, portanto, a mudança de peso sofrida também irá alterar o IMC. Houve uma redução estatisticamente significativa do IMC e do peso passando de uma mediana de IMC 26,1 kg/m² e de peso 68,3kg, antes do início da terapia adjuvante com dapagliflozina, para uma mediana de IMC de 25,4 kg/m² e de peso para 65,8Kg (p = 0,002), após uso de dapagliflozina 10mg/dia por um período que variou de 3 a 12 meses a depender do paciente. Este dado corrobora com a literatura encontrada como no estudo randomizado, placebo controlado de Pieber e col. (2015)²¹ que verificou associação positiva do uso de empagliflozina, o qual também é um inibidor seletivo do co-transportador SGLT2, com a redução do peso de pacientes com DM1 com controle insatisfatório de hemoglobina glicada (p < 0,001 vs. placebo). Outro estudo que ratifica a relação da redução do peso com o uso de empagliflozina como terapia adjuvante em pacientes com DM1 foi o de Perkins e col. (2014)²³, em que os pacientes participantes da pesquisa tomaram 25mg/dia de empagliflozina por 8 semanas e que reduziram significativamente seu peso antes do tratamento adjuvante (p < 0,0001), além de reduzirem também a circunferência abdominal (p < 0,0001).

A redução do peso corporal e do IMC em pacientes que realizam a terapia com dapagliflozina também pôde ser percebido em portadores de DM2. Ji e col. (2014)²⁵, estudo multicêntrico, randomizado, placebo controlado evidenciou uma relação estatisticamente significativa com pacientes que usaram dapagliflozina 5mg e 10mg quando comparado ao uso do placebo (p <0,0001 em ambas as doses). Em contrapartida à maioria dos achados da literatura, um estudo não evidenciou significância estatística ao relacionar o peso e o uso de dapagliflozina (p = 0,76), porém observou-se uma diminuição na média de peso dos participantes (78,3kg antes e 76,8kg depois)²². Este achado pode ser explicado, pois o estudo foi realizado num centro de atendimento especializado com tamanho da amostra reduzida de indivíduos com sobrepeso.

Uma das conseqüências tardias que podem proceder do mau controle dos níveis de glicose sanguínea é o desenvolvimento de doença cardiovascular. Muitas vezes o aparecimento dessa patologia é decorrente de uma nefropatia, que pode levar a aumentos pressóricos e que podem propiciar o aparecimentos de danos cardiovasculares. Dessa forma, o controle da pressão arterial se faz necessário como prevenção de aparecimento de novas doenças e também para redução de mortalidade em pacientes com DM1²⁴.

No presente estudo notou-se uma correlação entre o uso da dapagliflozina 10mg e melhora dos valores de pressão arterial sistólica ($p = 0,02$), e uma redução também na pressão diastólica, porém sem significância estatística ($p = 0,059$). Na literatura alguns estudos demonstram significância estatística no uso de dapagliflozina em pacientes com DM2 e redução da pressão arterial sistólica e diastólica ($P < 0,0001$ e $P = 0,0074$ vs. placebo)¹⁸, já outros só observaram uma correlação positiva na pressão arterial sistólica ($p < 0,05$), sem alteração na pressão arterial diastólica em pacientes com DM1 que fizeram uso de empagliflozina 25mg/dia²⁶. A ideia de reduzir níveis pressóricos em pacientes com DM1 é que ao abaixar a pressão arterial, pode-se prevenir o aparecimento de microalbuminúria, retardando a progressão para fases mais avançadas de nefropatia, e, conseqüentemente, reduzindo o aparecimento de eventos cardiovasculares²⁶.

Um fator importante observado neste trabalho foi a redução da dose de insulina basal após uso da dapagliflozina ($p = 0,01$). Esta possibilidade de redução da dose de insulina quando associada a terapia com dapagliflozina, mantendo os níveis glicêmicos adequados nos pacientes com DM1, pode levar a diminuição dos efeitos adversos decorrentes do uso de insulina contínua e em altas doses como, por exemplo, o ganho de peso e hipoglicemia.

O estudo de Perkins e col (2015)²³ evidenciou também uma significância estatística na redução da dose de insulina basal após terapia adjuvante com empagliflozina 25mg/dia nos pacientes com DM1 ($p < 0,0001$). Outro achado na literatura que demonstra essa relação positiva entre inibidores do co-transportador SGLT2, como a dapagliflozina, e a redução de dose de insulina basal em pacientes com DM2, foi o de Wilding e col. (2012)¹⁹ que demonstrou a diminuição da dose de insulina diária variando entre 0,63-1,95 U no grupo com dapagliflozina e aumentando 5,65 U no grupo placebo.

Sendo a dapagliflozina um fármaco que depende da função renal tanto para seu mecanismo de ação quanto para sua eliminação, o presente estudo comparou os valores de creatinina antes e após a terapia no intuito de avaliar se houve redução da função renal em razão do fármaco estudado. Dessa forma, não houve significância estatística quando analisados os valores da creatinina antes e depois do uso de dapagliflozina ($p = 0,2$). Corroborando com este trabalho, o estudo de Cherney e col. (2016)²⁶ que analisou o efeito dos inibidores do co-transportador SGLT2 na hemodinâmica renal não encontrou alteração na proporção albumina\creatinina urinária após uso de empagliflozina por pacientes com DM1. Além disso, de forma contrária ao que se podia acreditar, já que tais medicamentos agem no

mecanismo de filtração glomerular, o mesmo estudo concluiu que a inibição de SGLT2 está associada com uma significativa atenuação de hiperfiltração renal. Sendo assim, tais medicamentos podem surgir no mercado como potenciais terapias renoprotetoras que pode reduzir a pressão intraglomerular, diminuindo assim o risco de desenvolvimento de nefropatia diabética.

Toda medicação introduzida como terapia em pacientes pode levar a efeitos adversos que se classificam de leve a grave. Dessa forma, a dapagliflozina pode induzir alguns desses efeitos nos pacientes que fazem seu uso. Dentre os efeitos colaterais evidenciados pela literatura têm-se episódios de infecção do trato urinário e dor ou prurido na região genital, já que a medicação age eliminando glicose urinária e esta alta concentração pode predispor a um meio de desenvolvimento de microorganismos, além de episódios de hipoglicemia e cetoacidose, pois a dapagliflozina associada a insulina, poderá reduzir o nível de glicose mais do que o desejado^{18-21,23-26}. Foram poucos os eventos adversos encontrados nos pacientes participantes do presente estudo, sendo caracterizados como leve a moderado (33,3% apresentou dor ou prurido em região genital, 8,3% apresentou ITU e 8,3% apresentou cetoacidose).

Neste estudo, observou-se que o uso de dapagliflozina em pacientes com DM1 e controle insatisfatório de hemoglobina glicada pode ser eficaz quando associado a terapia de insulinização intensiva. A associação da dapagliflozina com a terapia de insulinização intensiva trouxe, através deste trabalho, evidências de que ela pode auxiliar na redução do peso em pacientes que possuem DM1 com sobrepeso ou obesidade, além de levar a redução da dose de insulina basal e até mesmo ser um fator de proteção renal, diminuindo o risco de nefropatia diabética a longo prazo. Diante de evidências da literatura com estudos randomizados, placebo controlado, pôde-se perceber que a dapagliflozina é uma droga segura e bem tolerada, com mínimos efeitos adversos que podem ser bem controlados e evitados.

É evidente também que há algumas limitações inerentes ao presente estudo como a apresentação de possíveis vieses, já que não foi realizada uma segunda análise com a presença de variáveis confundidoras. Portanto, é imprescindível ter uma ideia se o paciente fez uso regular da medicação, se o paciente aumentou o número de exercícios físicos ou não durante o período do tratamento, ou se até mesmo o paciente realizou uma dieta mais rigorosa durante o período de uso da dapagliflozina, para que essas nuances não sejam deixadas de lado na hora da análise dos dados. Portanto, se faz necessário para confirmação dos achados sobre o

efeito da dapagliflozina em parâmetros clínicos de pacientes com DM1, a realização de ensaios clínicos randomizados, controlados a longo prazo, que utilizem uma amostra maior de pacientes e que realizem um acompanhamento longitudinal dos mesmos.

VII. CONCLUSÕES

1. A dapagliflozina como terapia adjuvante à insulina demonstrou reduções significativas no peso e no IMC dos pacientes com DM1 com controle insatisfatório do diabetes e $IMC > 24,5 \text{ kg/m}^2$;
2. Houve redução estatisticamente significativa dos valores de PAS nos pacientes com controle insatisfatório do diabetes, já a PAD apesar de ter ocorrido uma diminuição dos seus valores após o uso de dapagliflozina pelos pacientes do estudo, não houve significância estatística;
3. O uso de dapagliflozina nos pacientes do estudo que possuem controle insatisfatório do diabetes e $IMC > 24,5 \text{ kg/m}^2$ evidenciou uma mudança na dose de insulina. Foi visto de forma estatisticamente significativa que as doses de insulina utilizadas pelos pacientes com DM1 foram reduzidas;
4. A utilização de dapagliflozina não prejudicou a função renal dos pacientes do estudo, já que seu mecanismo de ação é diretamente renal, visto que não houve relação positiva entre a dapagliflozina e aumento dos valores de creatinina;
5. A dapagliflozina como terapia adjuvante à insulina se mostrou uma droga segura, eficaz, apresentando poucos efeitos colaterais;
6. A utilização da dapagliflozina, a qual já é amplamente utilizados em pacientes com DM2, pode representar uma nova abordagem de terapia adjuvante á insulina no tratamento de pacientes com DM1; e
7. Se faz necessário a realização de mais ensaios clínicos prospectivos, com uma amostra maior de pacientes para que os achados positivos do uso da dapagliflozina em DM1 sejam confirmados.

VIII.SUMMARY

Effect of Dapagliflozin on clinical parameters in patients with type 1 diabetes mellitus.

Background: The type 1 diabetes (T1DM) is an autoimmune disease that produces a failure in insulin secretion. Approximately 50% of T1DM patients are overweight or obese and 8 % to 40 % of them are in accordance with the criteria of the metabolic syndrome, worlwidle. Thus, these individuals should be accompanied not only to control of glucose levels but for weight control as well.**Objective:** To evaluate the impact of therapy with dapagliflozin on weight control in patients with T1DM with poor control of diabetes and body mass index (BMI) > 24.5 kg/m². **Methodology:** A secondary analysis of data was conducted from medical records of 22 patients with T1DM and with a history of previous use of Dapagliflozin (10mg) as adjunctive therapy , followed at the Endocrinology Service Magalhaes Neto, of the University Hospital Complex Prof. Edgard Santos , Faculty of Medicine, Federal University of Bahia. The Inclusion criteria were: age between 18 and 65 years, poor glycemic control (A1C: 7 to 10.5 %), intensive insuline therapy and BMI > 24.5 kg / m² . The duration of therapy with dapagliflozin was 3 to 12 months. **Results:** 22 selected patients, 12 were in accordance with the inclusion criteria. Most of them were female (83.3 %), with a median age of 37.5 years and time of diagnosis of T1DM in 282 months. Clinical parameters were evaluated as: weight, BMI, dose of insulin, systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) , creatinine and adverse events. The BMI and weight median 68,3Kg and 26,1 kg/m² decreased to 65,3Kg e 25,4 kg/m², respectively (p = 0.002). The blood pressure had a statistically significant reduction (p = 0.02), but the reduction of the diastolic blood pressure was not significant (p =0.059). The dose of basal insulin reduced significantly after use of dapagliflozin (p = 0.012) and creatinine values did not change after the use of adjuvant therapy (p = 0.207). Adverse events observed were few and mild to moderate. **Discussion:** The ratio of dapagliflozin and other sodium cotransporter inhibitor - glucose (SGLT2) with weight reduction, BMI , SBP, insulin dose and occurrence of adverse events in patients with T1DM were similar to those observed in the literature. **Conclusions:** The beneficial effects of dapagliflozin in clinical parameters signaling that this therapy is a potential adjunct therapeutic to insulin in patients with T1DM. However, further prospective clinical trials need to be conducted.

Key words: 1. Type 1 diabetes; 2. Dapagliflozin; Weight control

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Liberatore Junior RDR, Cardoso-Demartini AA, Ono AHA, Andrade GC. Prevalência de obesidade em crianças e adolescentes com diabetes melito tipo 1. *Rev paul pediatr* 2008 Jun; 26(2): 142-145.
2. Robbins SL, Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Cotran RS, Aster JC. *Patologia: Bases patológicas das doenças*. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
3. Dib AS, Gomes MB. Etiopathogenesis of type 1 diabetes mellitus: prognostic factors for the evolution of residual beta cell function. *Diabetol Metab Syndr* 2009; 25 (1): 1-8.
4. Maruichi MD, Takamune DM, Noronha RM, Schechtman HP, Belhaus MS, Kochi C, et al. Características de crianças e adolescentes portadores de Diabetes Mellitus tipo 1 ao diagnóstico. Comparação entre dois períodos com dez anos de diferença em serviço universitário. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo* 2012; 57(2): 55-58.
5. Sociedade brasileira de diabetes. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes*. 3. ed. São Paulo, 2009.
6. Stanescu D, Lord K, Lipman TH. The Epidemiology of Type 1 Diabetes in Children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012; 41(4): 679–694.
7. Lucena, JB. S. *Diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2 [trabalho de conclusão de curso]*. São Paulo: FMU; 2007.
8. American Diabetes Association. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. The DCCT Research Group. *Diabetes Care* 1987; 10 (1): 1-19.
9. 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.
10. Andrade Júnior CRM, Clemente EL, Gomes MB. Influência da gordura corporal em parâmetros de controle clínico e metabólico de pacientes com diabetes mellitus tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004; 48(6): 885-889.

11. Ghosh S, Collier A, Hair M, Malik I, Elhadd T. Metabolic syndrome in type 1 diabetes. *Int J Diabetes Mellit* 2010; 2 (1): 38-42.
12. Khan ASA, McLougney CR., Ahmed AB. The effects of metformin on blood glucose control in overweight patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2006; 23(10): 1079-1084.
13. Varanasi A, Bellini NJ, Rawal D, Vora M, Makdissi A, Dhindsa S, et al. Liraglutide as additional treatment for type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2011; 165(1): 77-84.
14. Kuhadiya ND, Malik R, Bellini NJ, Patterson JL, Traina A, Makdissi A, et al. Liraglutide as additional treatment to insulin in obese patients with type 1 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2013; 19 (6): 963-967.
15. Vallon V, Sharma K. Sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19(5): 425-431.
16. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA, Turk E. Surprising versatility of Na^{+} -glucose cotransporters: SLC5. *Physiology (Bethesda)* 2004; 19(1): 370-376.
17. Chao, EC. A paradigm shift in diabetes therapy – dapagliflozin and other SGLT2 inhibitors. *Discov Med* 2011; 11(58): 255-263.
18. Skolnik N, Bonnes H, Yeh H, Katz A. Dapagliflozin in the treatment of patients with type 2 diabetes presenting with high baseline A1C. *Postgrad Med* 2016; 128(4): 356-363.
19. Wilding JP, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156(6): 405-415.
20. 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): 412-409.

21. Pieber TR, Famulla S, Eilbracht J, Cescutti J, Soleymanlou N, Johansen OH, et al. Empagliflozin as adjunct to insulin in patients with type 1 diabetes: a 4-week, randomized, placebo-controlled trial (EASE-1). *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(10): 928-935.
22. Tamez HE, Tamez AL, Garza LA, Hernandez MI, Polanco AC. Dapagliflozin as an adjunct therapy to insulin in the treatment of patients with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord* 2015; 14(78): 1-3.
23. Perkins BA, Cherney DZ, Partridge H, Soleymanlou N, Tschirhart H, Zinman B, 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; 37(5): 1480-1483.
24. Mudaliar S, Armstrong DA, Mavian AA, O'Connor-Semmes R, Mydlow PK, Ye J, et al. Remogliflozin Etabonate, a Selective Inhibitor of the Sodium-Glucose Transporter 2, Improves Serum Glucose Profiles in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35(11): 2198–2200.
25. Ji L, Ma J, Li H, Mansfield TA, T'joen CL, Igbal N, et al. Dapagliflozin as Monotherapy in Drug-Naïve Asian Patients With Type 2 Diabetes Mellitus:A Randomized, Blinded, Prospective Phase III Study. *Clinl Ther* 2014; 36(1): 84-109.
26. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, et al. Renal Hemodynamic Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2014; 129(5): 587-597.
27. American diabetes association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2013. *Diabetes Care* 2013; 36 Suppl 1: S11-66.
28. Seo C, Sakamoto M, Nishimura R, Tsujino D, Ando K, Marimoto A, et al. Comparison of Glycemic Variability in Patients with Type 2 Diabetes Given Sitagliptin or Voglibose: A continuous Glucose Monitoring-Based Pilot Study. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(5): 378-385.
29. Levitsky LL, Misra M. Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. Disponível em www.uptodate.com. Acesso em: 28 mar 2015.

30. Rodrigues TC, Canini LH, Gross JL. Síndrome Metabólica, Resistência à Ação da Insulina e Doença Cardiovascular no Diabete Melito Tipo 1. Arq Bras Cardiol 2010; 94(1): 134-139.

X. ANEXOS

ANEXO I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

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 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

ANEXO II

CARTA DE ANUÊNCIA



Universidade Federal da Bahia
Complexo HUPES



CARTA DE ANUÊNCIA

Declaro, para os devidos fins, que aceito que os pesquisadores João Marcelo Sampaio Santana e Paula Seixas Vianna Dias da Silva desenvolvam o seu projeto de pesquisa **“Efeito da Dapagliflozina no controle metabólico e do peso em pacientes com diabetes mellitus Tipo 1 (DM1)”**, que está sob a orientação da Profa. Dra. Ana Cláudia Ramalho, professora adjunta do Depto. de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia e médica do Serviço de Endocrinologia do Ambulatório Magalhães Neto. O objetivo é avaliar o uso da terapia com dapagliflozina no controle glicêmico e ponderal de indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 controlado, no Ambulatório Magalhães Neto, pertencente ao Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos.

A aceitação está condicionada ao cumprimento do (a) pesquisador (a) aos requisitos da Resolução 196/96 e suas complementares, comprometendo-se a utilizar os dados e materiais coletados, exclusivamente para os fins da pesquisa.

Salvador, 29 / 01 / 2015.

Dr. Antônio Carlos Moreira Lemos
Vice Diretor - Pro Tempore
Complexo HUPES / UFBA


Antônio Carlos Moreira Lemos

Diretor do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos

ANEXO III**TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS**

Nós, João Marcelo Sampaio Santana e Paula Seixas Vianna Dias da Silva, pesquisadores envolvidos no projeto de título: Efeito da Dapagliflozina no controle metabólico e do peso em pacientes com diabetes mellitus Tipo 1 (DM1), nos comprometemos a manter a confidencialidade sobre os dados coletados nos arquivos dos prontuários, bem como a privacidade de seus conteúdos, como preconizam os Documentos Internacionais e a Res. 466/12 do Ministério da Saúde.

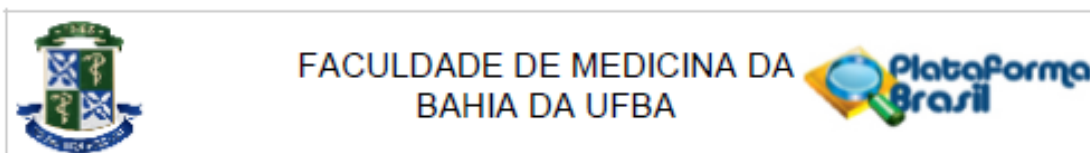
Informo que os dados a serem coletados dizem respeito ao uso prévio de Dapagliflozina nos participantes do estudo, ocorrido entre as datas de: março de 2015 a julho de 2015.

Salvador, 27 de janeiro de 2015

Nome:	CPF	Assinatura
João Marcelo Sampaio Santana	04703424550
Paula Seixas Vianna Dias da Silva	047.444.145-83

ANEXO IV

PARECER DO CEP



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: cepfmb@ufba.br



FACULDADE DE MEDICINA DA
BAHIA DA UFBA



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 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 fi 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

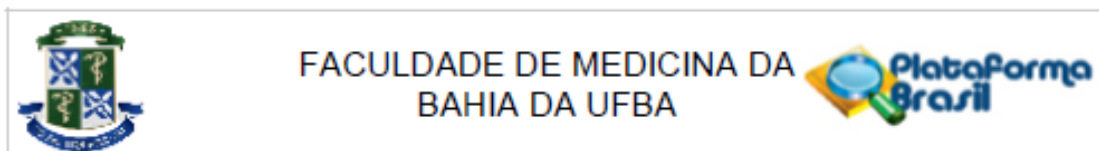
UF: BA

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		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_grande_dapaglifozina.doc	20/04/2016 09:16:01	Paula Seixas Vianna Dias da Silva	Aceito
Outros	Pedido_de_alteracao.docx	20/04/2016 09:12:47	Paula Seixas Vianna Dias da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_do_TCLE.pdf	20/04/2016 09:10:34	Paula Seixas Vianna Dias da Silva	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_455084.pdf	24/07/2015 10:35:10		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_455084.pdf	22/07/2015 13:27:28		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_455084.pdf	13/05/2015 22:26:22		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_P ROJETO_455084.pdf	11/04/2015 17:36:39		Aceito
Outros	Carta de anuência.pdf	11/04/2015 12:29:01		Aceito
Outros	TCUD dapaglifozina.pdf	11/04/2015 12:13:17		Aceito
Folha de Rosto	folha de rosto dapaglifozina.JPG	11/04/2015 12:11:17		Aceito

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