



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*
EM CIENCIAS MÉDICO-CIRÚRGICAS

MARCELO ROCHA NASSER HISSA

**ESTUDO COMPARATIVO ENTRE VILDAGLIPTINA E GLICLAZIDA
EM RELAÇÃO ÀS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE
TRIGLICERÍDEOS E LIPOPROTEÍNAS CORRELACIONADO COM
ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS
TIPO 2 INADEQUADAMENTE CONTROLADOS COM METFORMINA
APÓS 16 SEMANAS.**

FORTALEZA
2015

MARCELO ROCHA NASSER HISSA

ESTUDO COMPARATIVO ENTRE VILDAGLIPTINA E GLICLAZIDA EM RELAÇÃO ÀS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE TRIGLICERÍDEOS E LIPOPROTEÍNAS CORRELACIONADO COM ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 INADEQUADAMENTE CONTROLADOS COM METFORMINA APÓS 16 SEMANAS.

Dissertação de Mestrado realizado no Departamento de Cirurgia do Hospital Universitário Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Médico-Cirúrgicas
Área de concentração: Estresse Oxidativo

Orientador: SERGIO BOTELHO GUIMARAES

**FORTALEZA
2015**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências Médicas

Hissa, Marcelo Rocha Nasser

Estudo comparativo entre vildagliptina e gliclazida em relação às concentrações séricas de triglicerídeos e lipoproteínas correlacionado com estresse oxidativo em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 inadequadamente controlados com metformina após 16 semanas/ Marcelo Rocha Nasser Hissa. 2014.

76p.

Dissertação de Mestrado realizado no Departamento de Cirurgia do Hospital Universitário Walter Cantídio – Universidade Federal do Ceará, Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, Fortaleza, 2015

Área de Concentração: Estresse Oxidativo e Metabolismo

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Botelho Guimarães

1.Diabetes 2.Vildagliptina 3.Gliclazida 4. Glicemia 5. Colesterol

MARCELO ROCHA NASSER HISSA

ESTUDO COMPARATIVO ENTRE VILDAGLIPTINA E GLICLAZIDA EM RELAÇÃO ÀS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE TRIGLICERÍDEOS E LIPOPROTEÍNAS CORRELACIONADO COM ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 INADEQUADAMENTE CONTROLADOS COM METFORMINA APÓS 16 SEMANAS.

Dissertação de Mestrado realizado no Departamento de Cirurgia do Hospital Universitário Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Médico-Cirúrgicas
Área de concentração: Estresse Oxidativo

Orientador: SERGIO BOTELHO GUIMARAES

Aprovado em: 20/02/2015.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Carlos Antônio Bruno da Silva (UNIFOR)

Prof. Dr. Miguel Nasser Hissa(UFC)

Prof. Dr. Sergio Botelho Guimarães(UFC-Orientador)

DEDICATÓRIA

À todos que me ajudaram, em especial a minha família.

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai, Professor Doutor Miguel Nasser Hissa que me guiou desde a elaboração inicial do trabalho até a fase final de publicação, sem o qual esse trabalho não existiria.

Ao meu orientador Professor Doutor Sérgio Botelho Guimarães, professor associado do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará (UFC), pela disponibilidade e orientação durante a realização e publicação da pesquisa.

A médica e amiga Lílian Loureiro Albuquerque pela participação determinante na revisão da literatura, atendimento de pacientes, coleta de dados e tabulação.

A Sra. Maria Luciene Vieira de Oliveira, secretária do Programa de Pós-Graduação *stricto sensu* em Cirurgia, pela gentileza e apoio na execução do trabalho.

RESUMO

Diabetes está intimamente ligada à doença arterial coronariana, seja por meio de efeitos diretos da hiperglicemia, ou indiretamente, por sua frequente associação com a síndrome metabólica. Qualquer tratamento para diabetes que busca além da capacidade de reduzir a hemoglobina glicada, a melhorar o perfil lipídico e redução de peso trará muitos benefícios para os pacientes. Objetivou-se comparar os efeitos entre a vildagliptina com a gliclazida no perfil lipídico e estresse oxidativo de pacientes diabéticos em uso de metformina com controle glicêmico inadequado.

Realizou-se um estudo prospectivo de 22 semanas com pacientes diabéticos em uso de metformina sem controle glicêmico adequado. Pacientes foram randomizados para receberem gliclazida 60 mg/dia ou vildagliptina 100 mg/dia. 36 pacientes foram randomizados no estudo. 18 foram selecionados para tratamento com vildagliptina 100mg e 18 para gliclazida 60mg ao dia. Em relação ao perfil lipídico a única diferença observada ao final do estudo foi um HDL maior no grupo da vildagliptina em comparação com a gliclazida em jejum (62,3 vs. 51,3 mg/dL, $p=0,021$) e pós-prandial (62,9 vs. 51,1 mg/dL, $p=0,015$). Observou-se ainda uma variação de peso negativo (diminuição ao final em relação ao início) do grupo da vildagliptina e uma positiva (aumento) na gliclazida (-0,3 vs. +1,4 kgs, $p=0,048$). A diminuição da hemoglobina glicada foi menor no grupo da vildagliptina em relação à gliclazida (-1,7 vs. -2,3%, $p=0,031$), contudo não houve diferença na quantidade de pacientes que atingiram meta de hemoglobina glicada $<7\%$ (50 vs. 61,1%, $p=0,738$). Apenas o grupo da vildagliptina apresentou ao final do estudo em relação ao início, diminuição dos valores de insulina (599,6 vs. 705,59 pg/ml, $p=0,021$), glucagon (46,6 vs. 65,2 pg/ml, $p=0,004$) e do marcador de estresse oxidativo TBAR (8,0 vs. 9,0 nmol MDA/ml, $p=0,035$). Concluiu-se que a vildagliptina demonstrou vantagens adicionais em relação a gliclazida aos pacientes inadequadamente tratados com metformina. Pacientes tratados com vildagliptina apresentaram um maior HDL ao final do estudo, menor variância de peso, redução da insulinemia e glucagonemia, assim como redução do estresse oxidativo ilustrado pela menor TBAR.

Palavras-chave: Diabetes, Vildagliptina, Gliclazida, Glicemia, Colesterol

ABSTRACT

Diabetes is closely linked to coronary artery disease either through direct effects of hyperglycemia, or indirectly, by its frequent association with the metabolic syndrome. Any treatment for diabetes that aims beyond the ability to reduce glycated hemoglobin, improve lipid profiles and weight reduction will bring many benefits to patients. The present study aimed to compare the effects of vildagliptin with gliclazide on lipid profile and oxidative stress in diabetic patients using metformin with inadequate glycemic control. A prospective study of 22 weeks were conducted with diabetic patients using metformin without adequate glycemic control. Patients were randomized to receive gliclazide 60 mg / day or vildagliptin 100 mg / day. 36 patients were randomized in the study. 18 were selected for treatment with vildagliptin 100mg and 18 for gliclazide 90mg daily. Regarding the lipid profile the only difference observed at the end of the study was higher HDL in the vildagliptin group compared with gliclazide fasting (62.3 vs. 51.3 mg / dL, $p = 0.021$) and postprandial (62.9 vs. 51.1 mg / dL, $p = 0.015$). We also observed a variation of negative weight (decrease the end compared to the beginning) of the vildagliptin and a positive (increase) in the gliclazide (-0.3 vs. +1.4 Kg, $p = 0.048$). The decrease in HbA1c was lower in the vildagliptin group compared to gliclazide (-1.7 vs. -2.3%, $P = 0.031$), however there was no difference in the number of patients reaching target glycated hemoglobin <7% (50 vs. 61.1%, $p = 0.738$). Only the group of vildagliptin presented at the end of the study compared to the beginning, decreased insulin values (599.6 vs. 705, 59 pg / ml, $p = 0.021$), glucagon (46.6 vs. 65, 2 pg / ml, $p = 0.004$) and the marker of oxidative stress TBAR (8.0 vs. 9.0 nmol MDA / ml, $p = 0.035$). In conclusion vildagliptin demonstrated additional advantages over gliclazide for patients inadequately treated with metformin. Patients treated with vildagliptin had a higher HDL at the end of the study, less variance in weight, reduced insulin and glucagon as well as reduction of oxidative stress shown by lower TBAR marker.

Keywords: Diabetes, Vildagliptin, Gliclazide, Glycaemia, Cholesterol

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

1. DETALHAMENTO DA ESTRUTURA DO ESTUDO.....	23
2. REAÇÃO DE ANTIOXIDAÇÃO DO ABTS®*+.....	30
3. CONCENTRAÇÕES DE COLESTEROL HDL MÉDIA NO PLASMA.....	33
4. CONCENTRAÇÕES DE GLP-1, GIP E GHRELINA NO PLASMA..	35
5. CONCENTRAÇÕES DE TBAR NO PLASMA.....	36
6. DISTRIBUIÇÃO ETÁRIA DOS PACIENTES.....	55
7. PESO DOS PACIENTES PRÉ-TRATAMENTO	56
8. PESO DOS PACIENTES PÓS-TRATAMENTO	56

LISTA DE TABELAS

1. DISTRIBUIÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DOS GRUPOS.....	32
2. MEDIDAS DE COLESTEROL TOTAL, HDL E TRIGLICERÍDEOS EM JEJUM E PÓS-REFEIÇÃO PADRÃO.....	32
3. MEDIDAS DE PESO, VARIAÇÃO DE PESO, GLICEMIA DE JEJUM, GLICEMIA PÓS-PRANDIAL, HEMOGLOBINA GLICADA E VARIAÇÃO DE HEMOGLOBINA GLICADA. COMPARAÇÃO NO PRÉ E PÓS-TRATAMENTO.....	34
4. COMPARAÇÃO DE PACIENTES QUE ATINGIRAM META GLICÊMIA O FINAL DO TRATAMENTO	34
5. MEDIDAS DE INSULINA, GLUCAGON, GLP-1, GIP, GHRELINA, PEPTÍDIO C, TBAR E TAOS. COMPARAÇÃO NO PRÉ E PÓS-TRATAMENTO.....	35
6. DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO À IDADE, SEXO E PESO INICIAL NO GRUPO DA GLICLAZIDA.	53
7. DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO À IDADE, SEXO E PESO INICIAL NO GRUPO DA VILDAGLIPTINA.....	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ACC	American College of Cardiology
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes
ADA	American Diabetes Association
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified-Release Controlled Evaluation
AHA	American Heart Association
ALT	Alanine aminotransferasea
AST	Aspartate aminotransferasa
ATP-IV	Adult Treatment Panel IV
COMEPE	Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos
CONEPE	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DM2	Diabetes Melitus Tipo 2
EASD	European Association for the Study of Diabetes.
ECG	Eletrocardiograma
GIP	Gastric inhibitory polypeptide
GLP1	Glucagon-Like Peptide-1
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HDL	High Density Lipoprotein
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IDF	International Diabetes Federation
IDL	Intermediate Density Lipoprotein
iDPP4	Inibidores da enzima Dipeptidyl peptidase-4
IMC	Índice de Massa Corpórea
LDL	Low Density Lipoprotein
LPL	Lipase lipoproteica
NEP	National Cholesterol Education Program
NO	Óxido Nítrico

OMS	Organização Mundial de Saúde
QM	Quilomícrons
RCV	Risco Cardiovascular
RD	Retinopatia Diabética
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
TAOS	Estado antioxidante total
TBARS	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
ULN	Limite superior de anormalidade
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial
VLDL	Very Low Density Lipoprotein

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.1. DIABETES, DISLIPIDEMIA E O RISCO CARDIOVASCULAR	13
1.2. TRATAMENTO DA DIABETES	20
2. OBJETIVOS	22
2.1. GERAL	22
2.2. ESPECÍFICOS	22
3. MÉTODO	23
3.1. DESIGN DO ESTUDO	23
3.2. PROTOCOLO DE TRATAMENTO	26
3.3. TESTE DE REFEIÇÃO.....	27
3.4. PROCEDIMENTOS LABORATORIAIS	27
3.4.1.PRINCÍPIOS BÁSICOS DE ANÁLISE ENZIMÁTICA.....	27
3.4.2.QUANTIFICAÇÃO DE CT, HDL, TRIGLICERÍDEOS, GLICEMIA, HBA1C, INSULINA, GLUCAGON, GLP1, GIP, GHRELINA, PEPTÍDIO C.....	28
3.4.3. AVALIAÇÃO DA PEROXIDAÇÃO LIPÍDICA.....	29
3.4.3. QUANTIFICAÇÃO DO ESTADO ANTIOXIDANTE TOTAL (TAOS).....	30
3.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA	31
4. RESULTADOS	32
5. DISCUSSÃO	37
6. CONCLUSÃO	41
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
APÊNDICES	53
ANEXOS	67

1. INTRODUÇÃO

1.1 Diabetes, Dislipidemia e o Risco Cardiovascular

O diabetes tipo 2 (DM2) é um distúrbio metabólico caracterizado pelos níveis elevados de glicose no sangue. A grande maioria dos pacientes é obesa ou estão acima do peso. Além disso, o DM2 é geralmente acompanhado de outros fatores de risco metabólicos e cardiovasculares, incluindo hipertensão, dislipidemia e aterosclerose acelerada, todos eles contribuindo com aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular associadas ao diabetes (BAGG, FERRI, *et al.*, 2001).

A prevalência do DM2 tem aumentado mundialmente. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) estipulavam que no ano 2000 havia 171 milhões de indivíduos diabéticos (2,8% da população mundial) com previsão de ascendência para aproximadamente 366 milhões até 2030 (5% da população mundial) (WILD, ROGLIC, *et al.*, 2004; DANAEI, FINUCANE, *et al.*, 2011)

Os custos econômicos com a doença também apresentam um escalonamento progressivo. Dados dos Estados Unidos demonstram que os custos totais com a diabetes em 2012 foram de 245 bilhões de dólares, sendo 176 bilhões em tratamentos médicos diretos. O custo médico médio de um paciente diabético anual é de 13700 dólares (2,3 vezes maior do que o do não diabético). Segundo dados da *American Diabetes Association (ADA)*, vinte por cento de todo o gasto da saúde dos Estados Unidos são destinados à diabetes (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2013).

Mais da metade dos pacientes acometidos é incapaz de obter e manter níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) na meta glicêmica <7% após 3 anos apesar do tratamento medicamentoso (SKYLER, BERGENSTAL, *et al.*, 2009). Conseqüentemente, reduzir o encargo social e econômico dessa população exigirá esquemas terapêuticos mais eficazes e/ou melhor tolerados do que aqueles atualmente disponíveis. Além disso, medicamentos com mecanismos de ação que lidam com diferentes déficits fisiológicos provavelmente aumentarão a eficácia quando combinadas com agentes estabelecidos, tais como metformina e

sulfoniluréia (DAVIES, CHUBB, *et al.*, 2012; HARASHIMA, OGURA, *et al.*, 2012)^{6,7}.

Os primeiros dados que correlacionavam diabetes com risco cardiovascular (RCV) datam de 1864 quando Seegen (HEGGLIN, 1940) descreveu a associação de angina pectoris com diabetes. Contudo essa associação pouco foi divulgada até o advento da insulina, que possibilitou o aumento da sobrevida e assim o surgimento das complicações da diabetes. O estudo Framingham iniciado em 1948 possibilitou que o entendimento da associação RCV-diabetes fosse transferida dos pequenos relatos de caso e trabalhos de necropsia para estudos prospectivos bem elaborados (KENGNE, TURNBULL e MACMAHON, 2010). Apesar de o Framingham ter como objetivo principal a avaliação epidemiológica da doença arteriosclerótica e RCV na hipertensão, dados obtidos depois de 16 a 20 anos de seguimento e publicados em 1974 e 1979 demonstraram que a mortalidade em diabetes por doença arterial coronariana (DAC) é 3x maior que a população geral (GARCIA, MCNAMARA, *et al.*, 1974; KANNEL e MCGEE, 1979).

Em 1977 teve início aquele que é até hoje o maior estudo prospectivo de análise das complicações do diabetes, o *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS). Através dele foi possível estabelecer de forma definitiva o caráter progressivo da DM2, a associação de descontrole glicêmico com complicações micro e macrovasculares, e a redução da morbi-mortalidade cardiovascular com o tratamento intensivo da diabetes (UKPDS, 1998). É importante salientar que apesar de aproximar-se da significância estatística ($p=0,052$), o UKPDS não conseguiu comprovar a redução das complicações macrovasculares com o tratamento intensivo da diabetes (TURNER, CULL e HOLMAN, 1996).

Alguns estudos como o *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT) e o *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation* (ADVANCE) demonstraram uma tendência para aumento do risco cardiovascular com o controle intensivo da glicêmica, principalmente em pacientes com história prévia de doença arterial coronariana (DUCKWORTH, ABRAIRA, *et al.*, 2009; KENGNE, PATEL, *et al.*, 2009). Esse risco atingiu relevância estatística no importante estudo *Action to Control Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes* (ACCORD), que demonstrou nesses paciente tanto o aumento

de morte cardiovascular em 35% ($p=0,04$) como mortalidades por todas as causas em 22% ($p=0,02$) (BUSE, JOHN B.; THE ACCORD STUDY GROUP, 2007).

As complicações microvasculares decorrentes do DM2 descompensado apresentam uma evolução diferente das complicações macrovasculares. Ao contrário da DAC, a nefropatia, retinopatia e neuropatia terão uma progressão menor quanto mais rigoroso for o controle metabólico, independente de acometimento cardiovascular prévio (UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP, 1998).

Nos Estados Unidos e em outros países ocidentais o DM2 é a principal causa de doença renal terminal. Como agravante para esses pacientes sabe-se que dos diabéticos que iniciam o tratamento dialítico, menos de 20% sobrevivem após 5 anos (US RENAL DATA SYSTEM, 2007). O UKPDS já demonstrava com seus dados que a nefropatia diabética mantém uma relação estreita com a DAC (UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP, 1993). A mortalidade cardiovascular cresce na proporção do decréscimo da função glomerular, e o controle glicêmico intensivo associado ao controle de pressão arterial é de importância fundamental na prevenção da doença renal terminal (RETNAKARAN, CULL, *et al.*, 2006).

A retinopatia diabética (RD) é a complicação microvascular mais comum no diabetes e a principal causa de perda visual em pacientes em idade de produtiva (FONG, AIELLO, *et al.*, 2004). O grande perigo dessa complicação é a possibilidade de evolução para estágios avançados na ausência de sintomas. A prevalência alcança valores de até 40% do pacientes com DM2 (KLEIN, KLEIN e MOSS, 1984). Já é amplamente comprovado que o mais efetivo meio de retardar o progresso da RD é a melhora do controle glicêmico e redução da HbA1c (KIIRE, PORTA e CHONG, 2013). Novamente o UKPDS demonstrou que em um intervalo de 12 anos a melhora do controle metabólico reduziu a progressão da RD de leve para moderada em até 21% (UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP, 1998).

A neuropatia diabética é uma das complicações microvasculares que pode manifestar-se de forma mais precoce no curso da diabetes. A prevalência estimada é de 8% nos recém-diagnosticados e até 50% nos diabéticos de longa duração (EDWARDS, VINCENT, *et al.*, 2008). Mais importante ainda é o fato que

11% a 25% dos pacientes em estágio de pré-diabetes manifestam sinais de neuropatia periférica (PAPANAS, VINIK e ZIEGLER, 2011). Aqueles em risco de desenvolver essas complicações devem ser estimulados a manter o controle glicêmico rigorosamente controlado ((AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2011; THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP, 1995). Grandes estudos realizados com paciente insulino- dependentes como o *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) e o *Stockholm Diabetes Intervention Study* indicaram a relação direta da HbA1c com a neuropatia manifesta. Esse último estudo citado traz ainda a curiosa observação de que para cada 1 ponto percentual de aumento da HbA1c está associado com redução em 1.3 metros/segundo da velocidade de condução do nervo em 8 anos (AMTHOR, DAHL-JØRGENSEN, *et al.*, 1994).

Observando a importância do controle glicêmico e a manutenção da HbA1c em níveis que não causam a progressão das complicações da diabetes, grandes sociedades médicas como a ADA e a *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) estipulam alvos terapêuticos a serem alcançados. Tais sociedades preconizam que o paciente sem comorbidades cardiovasculares deveriam manter a HbA1c menor que 7%, valores esses corroborados pela *International Diabetes Federation* (IDF) (INZUCCHI, BERGENSTAL, *et al.*, 2012) (GUARIGUATA, WHITINGEMAIL, *et al.*, 2011) e a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2014). Por sua vez a *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) recomenda um alvo mais restrito e menor que 6,5% (GARBER, ABRAHAMSON, *et al.*, 2013).

A DAC é, contudo uma síndrome que pode ser desencadeada por uma série de outros fatores além da hiperglicemia. As anormalidades lipídicas são componentes fundamentais do mecanismo fisiopatológico da arteriosclerose. O Estudo Framingham já estabelecia em 1977 as bases do entendimento das diversas frações de colesterol como elemento importante no processo de desenvolvimento da DAC (GORDON, CASTELLI, *et al.*, 1977). Diante dessas observações iniciou-se uma nova era de estudo com colesterol e suas frações. Com os vastos dados insurgentes da literatura o *National Cholesterol Education Program* (NEP), programa americano criado com o objetivo de diminuir o RCV e suas comorbidades, criou em 1988 diretrizes pioneiras de metas lipídicas que

serviram como base mundial a partir de então (THE EXPERT PANEL OF THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM, 1988)

O termo colesterol por vezes é usado erroneamente para definir genericamente uma variedade de tipos de partículas lipoproteicas com diferentes composições, ações e funções. Algumas dessas partículas mais bem estudadas como o *high density lipoprotein* (HDL), o *low density lipoprotein* (LDL) e o *very low density lipoprotein* (VLDL) ligam-se a diferentes tipos de porções de colesterol cuja variação sérica poderá acarretar em maior risco de desenvolvimento de DAC. O termo Colesterol total (CT) engloba a soma de partículas de colesterol, ou seja, HDL, LDL, VLDL e o *Intermediate density lipoprotein* (IDL).

O HDL é uma lipoproteína originada da secreção hepática e entérica, assim como do catabolismo dos VLDL e de partículas denominadas quilomícrons (QM). O HDL tem composição heterogênea e sua massa composta de 50% proteína e 50% lipídios (GIACAGLIA, DA SILVA e SANTOS, 2010), tem como principal função retirar o colesterol excedente dos tecidos, transferindo-os para o VLDL ou IDL no fígado (HSIEH, CHANG, *et al.*, 2013). Diante das características antioxidantes e anti-inflamatórias, além do papel no transporte reverso de colesterol, o HDL foi caracterizado como uma partícula ateroprotetora (CASTELLI, GARRISON, *et al.*, 1986). O Estudo Framingham foi o primeiro a demonstrar os efeitos da redução de RCV com elevação sérica do HDL (INGELSSON, SCHAEFER, *et al.*, 2007).

Como nem todas as partículas de HDL tem a mesma capacidade de redução do desenvolvimento da DAC, o conceito de colesterol não-HDL surgiu para quantificar as demais partículas lipídicas com características aterogênicas. Estudos já comprovaram que o não-HDL tem um maior valor preditivo de DAC do que o próprio LDL (CASTELLI, 1988; ARSENAULT, BOEKHOLDT e KASTELEIN, 2011; BOEKHOLDT, ARSENAULT, *et al.*, 2012).

LDL é o principal carreador do colesterol plasmático em jejum. Essa lipoproteína atua através da ligação com receptores no fígado e tecidos periféricos, sendo absorvida pelas células com a finalidade de liberar os ésteres de colesterol (FERREIRA, VIANA, *et al.*, 2013). A relação do RCV com LDL foi demonstrada no estudo Framingham (CASTELLI, GARRISON, *et al.*, 1986) e comprovada através dos diversos trabalhos que utilizaram medicamentos para

reduzir LDL. Nos estudos intervencionistas com estatinas concluiu-se que cada redução de 30 a 50% dos níveis de LDL resultava em redução na incidência de DAC em 20 a 40% (THE SCANDINAVIAN SIMVASTATIN SURVIVAL STUDY, 1994; SHEPERD, COBBE, *et al.*, 1995; DOWNS, CLEARFIELD, *et al.*, 1998). Essa redução de risco foi independente da presença de diabetes ou DAC prévia.

O VLDL sintetizado no fígado é a lipoproteína responsável pelo transporte de triglicerídeos endógeno para os tecidos periféricos. Sob a ação da lipase lipoproteica (LPL) os triglicerídeos são liberados para as células e metabolizados em ácidos graxos livres (SEMENKOVICH, GOLDBERG e GOLDBERG, 2011). Ainda é controversa a associação da hipertrigliceridemia como fator independente de RCV (THE ACCORD STUDY GROUP, 2010; JUN, FOOTE, *et al.*, 2010; YUSUF, HAWKEN, *et al.*, 2004). Alguns dados demonstram que o uso de fibratos na hipertrigliceridemia em paciente de com alto RCV apesar de reduzir eventos coronarianos, não altera a mortalidade global (CATAPANO, REINER, *et al.*, 2011) (RUBINS, ROBINS, *et al.*, 2002; THE FIELD STUDY INVESTIGATORS, 2005). A DM quando descompensada é causa de hipertrigliceridemia secundária, normalizando-se geralmente com o controle glicêmico (RIVELLESE, NATALE, *et al.*, 2004). Em um braço do estudo ACCORD foi observado que pacientes diabéticos com valores maiores que 204 mg/dL de triglicerídeos em uso de estatinas, a adição de fibrato reduziu os desfechos cardiovasculares (THE ACCORD STUDY GROUP, 2010).

Dados do estudo INTERHEART realizado em 52 países com quase 30 mil participantes demonstrou que a dislipidemia é um dos principais fatores de risco associado com o infarto agudo do miocárdio (IAM) (YUSUF, HAWKEN, *et al.*, 2004). Um dado alarmante observado foi a inexistência de populações urbanas no mundo com níveis lipídicos capazes de evitar o aumento de RCV (YUSUF, HAWKEN, *et al.*, 2004). Foi diante dessa realidade que diversas sociedades médicas publicaram diretrizes para controle lipídico.

Em janeiro de 2014 foi atualizada uma das mais importantes diretrizes de controle lipídico do mundo: o *Adult Treatment Panel IV* (ATP-IV) (STONE, ROBINSON, *et al.*, 2013). O ATP-IV reúne as recomendações da *American College of Cardiology* (ACC) e da *American Heart Association* (AHA) cuja versão anterior tinha sido publicada há mais de 10 anos (2001) (EXPERT PANEL ON

DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS, 2001). De mudanças o ATP-IV recomenda o tratamento de grupos de alto-risco ao invés de alvos específicos de lipídios, com ênfase ao uso das estatinas. Ao invés de valores específicos de LDL e de não-HDL, o ATP-IV destaca o cálculo de risco cardiovascular em 10 anos com uso do novo instrumento de cálculo denominado *Pooled Cohort Equations*, com a finalidade de classificar o paciente quanto ao risco para DAC (STONE, ROBINSON, *et al.*, 2013). Esse instrumento utiliza dados como sexo, idade, raça, níveis de CT e HDL, pressão sistólica e presença de diabetes e tabagismo para por meio de um cálculo estatístico determina o risco em 10 anos de ocorrência do primeiro evento cardiovascular.

A dislipidemia induz a disfunção endotelial que é a primeira etapa do processo aterosclerótico (DAVIGNON e GANZ, 2004). Essa disfunção é observada também na DM, obesidade, insuficiência cardíaca, tabagismo crônico entre outros, e está intimamente relacionada ao processo de estresse oxidativo exagerado (CLARKSON, CELERMAJER, *et al.*, 1996; SUWAIDI, HIGANO, *et al.*, 2007; BALLETSCHOFER, RITTIG, *et al.*, 2000). A redução da síntese e liberação do óxido nítrico (NO) leva a um estado de menor inibição da agregação plaquetária, maior adesão de monócito com migração ao espaço subendotelial, alteração dos macrófagos e formação das células espumosas (BÖGER, BODE-BÖGER, *et al.*, 1997).

O estresse oxidativo pode ser avaliado pelas diversas substâncias produzidas nesse estado; como o conteúdo de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e o estado antioxidante total (TAOS). Já é bem descrito na literatura através de modelos experimentais e animais a relação do grau de estresse oxidativo com reversibilidade da disfunção vascular (SCHNABEL e BLANKENBERG, 2007).

Outro fator fortemente implicado do desenvolvimento de DM e maior RCV é a obesidade. Estudos demonstram que até 80% dos casos de DM podem ser atribuídos à obesidade (TOBIAS, PAN, *et al.*, 2014). O Estudo *Nurses' Health Study* demonstrou uma correlação direta entre o índice de massa corpórea (IMC) e o risco de desenvolver diabetes. Nesse estudo o IMC acima de 35 kg/m² o risco

relativo ajustado para a idade de desenvolver diabetes aumentou para 61 (WILLETT, DIETZ e COLDTIZ, 1999).

1.1 Tratamento da Diabetes

O tratamento da diabetes, além de mudança no estilo de vida, deve preferencialmente ser iniciado com drogas farmacológicas. Nos casos diagnosticados mais precocemente, as grandes sociedades (AACE, ADA, SBD, IDF) recomendam a metformina como uma das principais drogas de primeira linha a ser usada (INZUCCHI, BERGENSTAL, *et al.*, 2012; GUARIGUATA, WHITINGEMAIL, *et al.*, 2011; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2014; GARBER, ABRAHAMSON, *et al.*, 2013). Dados do UKPDS demonstraram que a metformina proporciona controles glicêmicos semelhantes à insulina e sulfoniluréias, contudo detém como grande benefício a redução da insulinemia e não indução ao ganho de peso.

Diante da natureza progressiva da DM, a adição de um segundo agente farmacológico se faz necessário quando os níveis glicêmicos não se mantêm dentro dos alvos estipulados (UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP, 1998). Além da insulina, várias classes de medicamentos estão disponíveis para serem usados em combinação com a Metformina, desde as mais antigas como as sulfoniluréias, glitazonas, inibidores da alfa-glicosidase, até as mais recentes como inibidores da enzima Dipeptidyl peptidase-4 (iDPP4) e incretinomiméticos.

A gliclazida é a mais recente sulfoniluréia de segunda geração que age principalmente através dos canais de potássio ATP-sensíveis na célula beta, levando a maior secreção de insulina (AGUILAR-BRYAN, NICHOLS, *et al.*, 1995). Essa classe de medicamento propicia uma boa resposta terapêutica inicial, com redução de 1 a 2% no nível sérico de HbA1c. Contudo observa-se ao longo dos anos um declínio de sua efetividade em decorrência da falência pancreática secundária, de forma que em 10 anos, aproximadamente 50% dos pacientes necessitaram de insulina para um controle glicêmico adequado (KRENTZ, 2008). É bem estabelecido na literatura a eficácia da combinação dessa classe de

medicação com a metformina, resultando em um declínio adicional na glicemia de jejum de 60 a 80 mg/dL e da HbA1c de 1,5 a 2,5% (RENDELL, 2004).

A vildagliptina é um medicamento pertencente a classe dos iDPP4, ligando-se competitivamente a enzima DPP4, responsável pela degradação da incretina *Glucagon-Like Peptide-1* (GLP1) e *Gastric inhibitory polypeptide* (GIP). O aumento dos níveis circundantes de incretinas aumenta a secreção insulínica glicose-dependente e a inibição da secreção de glucagon pelas células beta e alfa pancreática respectivamente (SCHEEN, 2010). Em alguns estudos pré-clínicos a vildagliptina em roedores promoveu proliferação, neogênese e inibição da apoptose de células beta (DRUCKER e NAUCK, 2006). Pesquisas diversas demonstraram que como resultado dos efeitos dos iDPP4 ocorre uma diminuição de HbA1c que varia de 0,44 a 1,4% (ESPOSITO, COZZOLINO, *et al.*, 2011) e a glicemia de jejum reduz-se em aproximadamente 18 mg/dL (10 a 35 mg/dL) (GUPTA e KALRA, 2011; SCHEEN, 2012).

Diante do uso prolongado dos antidiabéticos orais é cada vez mais valorizado os efeitos extra-glicêmicos desses medicamentos. Com o crescente aumento da obesidade, principalmente na população diabética, o efeito sobre o peso deve ser um importante critério a ser considerado na escolha do tratamento farmacológico. Desde os primeiros resultados do UKPDS observou-se que sulfoniluréias têm o importante inconveniente de causar ganho de peso (TURNER, CULL e HOLMAN, 1996; DIEREN, CZERNICHOW, *et al.*, 2012), efeito esse não observado com a classe dos iDPP4 (NISWENDER, 2010; BOSI, CAMISASCA, *et al.*, 2007).

O estado hipersulinêmico é resultante da resistência insulínica comumente desencadeada pela obesidade. A hipersulinemia induz à alterações funcionais, estruturais e metabólicas do coração (ABEL, O'SHEA e RAMASAMY, 2012). Em nível molecular a insulina prejudica ainda a vasculatura corporal através da indução da vasodilatação pelo óxido nítrico. Por fim, a resistência insulínica diminui o aporte glicêmico às células, aumentando os ácidos graxos livres causando a lipotoxicidade celular (GRAY e KIM, 2011).

Espera-se, com este estudo esclarecer sobre os efeitos da vildagliptina e da gliclazida em relação aos controles glicêmico e lipídico, tanto em situação de jejum como pós-prandial.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar a resposta glicêmica e lipídica em condições de jejum e pós-prandial nos paciente tratados com Gliclazida ou Vildagliptina que estavam sendo tratados com metformina, contudo persistiam com níveis glicêmicos elevados.

2.2 Específicos

Avaliar as concentrações séricas de:

1. Perfil lipídico em jejum e pós-prandial – colesterol total, HDL, triglicerídeos
2. Perfil glicêmico – glicemia de jejum e pós-prandial e hemoglobina glicada
3. Perfil hormonal – insulina, glucagon, GLP1, GIP, GHRelina, Peptídio C
4. Marcadores de estresse oxidativo – TBAR e TAOS

3. MÉTODO

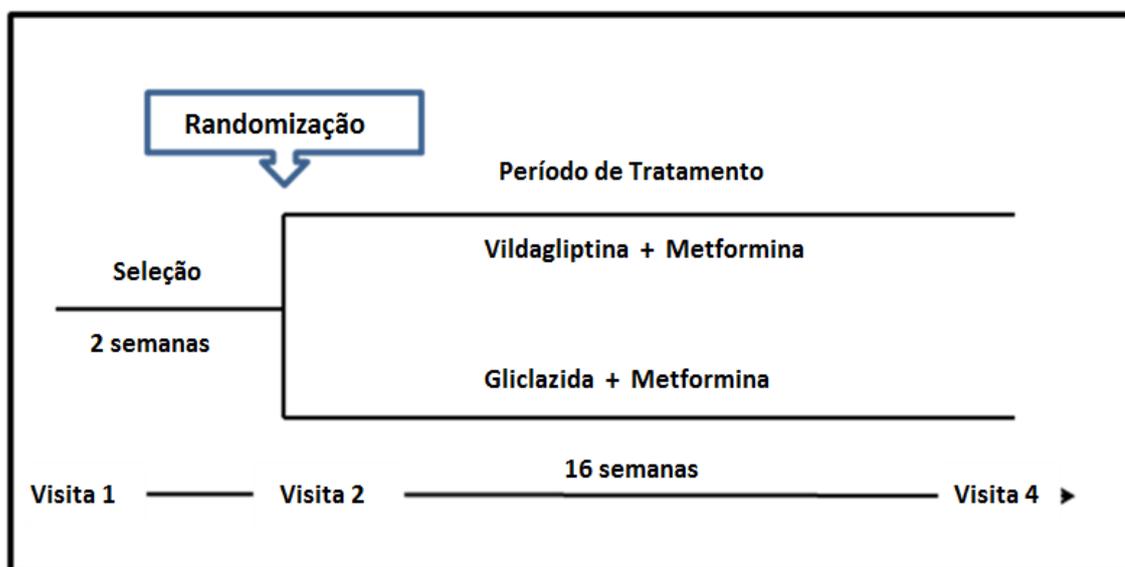
3.1 Design do Estudo

O projeto de pesquisa foi previamente submetido à análise do Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos (COMPEPE) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará e foi aprovado em 04/09/2012, protocolo N. 051.07.12. Desenvolveu-se obedecendo todos os princípios estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP (Anexo 1).

Trata-se de um estudo de 22 semanas randomizado prospectivo realizado no Centro de Pesquisas de Diabetes / Departamento de Medicina Interna da Universidade Federal do Ceará, Brasil.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local e todos os candidatos elegíveis tinham que dar o consentimento informado assinado antes de confirmar a participação no estudo. (Figura1)

Figura 1 – Detalhamento da estrutura do estudo



O estudo consistiu de um período de triagem de 2 semanas e um período de tratamento de 16 semanas com ou vildagliptina ou gliclazida mais metformina, seguido por 4 semanas de acompanhamento.

Critérios de Inclusão:

- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)
- Diagnóstico confirmado de DM2
- DM2 diagnosticado > 4 meses
- HbA1c >7.5% na Visita -1.
- Pacientes usando metformina >3 meses em doses estáveis (> 1000 mg/dia)
- Idade ≥ 18 e ≤ 70 anos na visita 1.
- Índice de massa corpórea (IMC) ≥ 22 e ≤ 40 kg/m² na Visita 1.
- Mulheres com potencial de engravidar, devem fazer uso de métodos contraceptivos durante o estudo.
- Concordância em realizar todos os processos do estudo.
- Habilidade em executar todas as tarefas do estudo.

Critérios de Exclusão:

- Mulheres gestantes ou que estejam amamentando
- Uso de alguma das seguintes medicações na Visita 1:
 - Qualquer antidiabético nos 3 meses antes da visita 1 que não a metformina
 - Uso crônico (>7 dias consecutivos), de corticoide parenteral ou intra-articular dentre 8 semanas antes da visita 1.
- Histórico ou evidência de:
 - Condições metabólicas agudas como cetoacidose e acidose láctica ou coma hiperosmolar nos últimos 6 meses.
 - Pacientes com insuficiência cardíaca necessitando tratamento.
 - Infarto do miocárdio (IM) nos últimos 6 meses.

- Cirurgia de revascularização cardíaca ou angioplastia percutânea nos últimos 6 meses
- AVC ou ataque isquêmico transitório nos últimos 6 meses.
- Angina instável nos últimos 3 meses
- Uso de substâncias ilícitas, abuso de álcool (definido como consume superior a 24 álcool doses por semana) e histórico de alcoolismo nos últimos 2 anos
- Diabetes tipo 1, diabetes monogênico, diabetes resultante de pancreatite, ou formas secundárias de diabetes (Síndrome de Cushing ou acromegalia).
- Doenças malignas que não carcinoma de células basais de pele, tratadas ou não tratadas nos últimos 5 anos independente da evidência ou não de metástases
- Hepatopatia definida como:
 - Doença hepática aguda ou crônica, evidência de hepatite, cirrose ou hipertensão portal
 - Histórico de anormalidades em exames de imagem que sugiram doença hepática (exceto esteatose hepática), como hipertensão portal e cirrose.
- Pacientes com hiperlipidemia
- Quaisquer dos achados laboratoriais anormais na Visita -1:
 - Hormônio tireotrófico significativamente fora da taxa de normalidade.
 - Disfunção renal definida como clearance calculado da creatinina $<60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$.
 - Alanine aminotransferasea (ALT) e/ou aspartate aminotransferasa(AST) $> 2,5 \times$ limite superior de anormalidade (ULN) na Visita 1, confirmado por uma nova medida em 3 dias úteis.

- Sorologia positiva para infecção de hepatite B
- Sorologia positiva para infecção de hepatite C
- Anormalidades laboratoriais clinicamente significante os quais na opinião do investigador são considerados inapropriados a participação do paciente no projeto
- Quaisquer das alterações no eletrocardiograma (ECG) na Visita 1:
 - Bloqueio AV do 2 ou 3 grau sem marcapasso
 - Síndrome do QT longo (QT >500ms).
- Histórico de hipersensibilidade as drogas do estudo
- Inabilidade em executar as tarefas do estudo.

3.2 Protocolo de tratamento

Na entrevista inicial, a altura, peso corporal, os sinais vitais e exame físico form registrados. Amostras de sangue em jejum foram realizadas para assegurar os critérios de inclusão e exclusão. Na visita 2 (duas semanas depois) os pacientes selecionados foram aleatoriamente designados para a vildagliptina ou grupo glicazida. Os participantes designados para grupo vildagliptina foram instruídos a tomar uma cápsula (50 mg) antes da sua refeição da manhã e antes do jantar. Os participantes designados para glicazida grupo foram instruídos a tomar a dose de gliclazida antes da refeição matinal.

Foi autorizado a titulação da glicazida a um máximo de 120 mg / dia. A adesão foi avaliada por contagem de pílula. O sangue foi coletado na visita 2 (segunda semana) e visita 4 (décima oitava semana) para a avaliação da glicemia de jejum, HbA1c, perfil lipídico (colesterol total, triglicérideos, colesterol HDL), marcadores de estresse oxidativo [substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), status antioxidante total (TAOS)]; insulina, peptídeo C-, glucagon, GLP-1, GIP e ghrelina.

3.3 Teste de Refeição

Antes da randomização e na semana 16, foi realizado um teste de refeição padronizada (“Ensure plus”). Ela consistia de um milk-shake contendo 13 g de proteína (16,7%), 40 g de carboidratos (53,8%) e 13 g de lipídios (29,5%) por 300 Kcal. Os pacientes foram orientados a permanecerem em jejum por 12 horas e, assim, um cateter intravenoso foi inserido numa veia do antebraço para colheita de sangue. O fármaco em estudo foi administrado 30 minutos antes do consumo do desjejum padronizado. A refeição foi consumida dentro de 5 min, e amostras de sangue foram colhidas antes da refeição (jejum) e 2 horas após a refeição (pós-prandial) para a avaliação do perfil lipídico.

3.4 Procedimentos laboratoriais

3.4.1 *Princípios Básicos de análise enzimática*

Um ensaio enzimático para determinar substratos metabólicos se baseia no princípio de uma reação enzimática específica em que a participação do substrato é completada com a redução de NAD⁺/NADP⁺ ou oxidação e NADH/NADPH. Os nucleotídeos piridina (NAD⁺/NADP⁺) absorvem luz a 260nm e, no estado reduzido NADH/NADPH), têm uma absorção adicional de, no máximo a 340nm. Portanto, através de medida de densidade óptica a 340nm, pode-se acompanhar a conversão enzimática do substrato diretamente em uma cubeta no espectrofotômetro. A densidade óptica aumenta ou diminui em 6,22 unidades com a produção ou consumo de um micromol de NADH/NADPH, independentemente se NAD⁺ aceita H⁺ ou se NADH doa H⁺.

Como é sabido, em uma reação enzimática específica, um micromol de substrato reage com um micromol de NAD⁺/NADP⁺ (ou NADH/NADPH), a mudança na densidade óptica irá refletir, rigorosamente, a quantidade de substrato consumida pela reação. Sendo ótimas as condições de ensaio, a conversão do substrato é praticamente completa e a diferença da densidade óptica pode ser usada para calcular a concentração do referido substrato, multiplicando-se por um fator de diluição apropriado.

A especificidade de um ensaio enzimático depende da pureza da enzima; já a precisão depende das condições ideais para a realização o ensaio. Com relação à sensibilidade do ensaio enzimático, esta é limitada pelo fato de que a conversão de NAD⁺/NADP⁺ em NADH/NADPH, ou vice versa, deve ocorrer para produzir uma mudança mensurável na densidade óptica.

3.4.2 Quantificação de CT, HDL, Triglicerídeos, Glicemia, HbA1c, Insulina, Glucagon, GLP1, GIP, GHRelina, Peptídio C

As medidas de CT, HDL, Triglicerídeos, Glicemia, HbA1c, Insulina, Glucagon, GLP-1, GIP, GHRelina, Peptídio C foram realizados em laboratório comercial, automatizado, conforme descrito abaixo:

Colesterol Total (CT): *Enzimático / Módulo E/ Roch-Hitachi*

High Density Lipoprotein (HDL): *Enzimático / Módulo E/ Roch-Hitachi*

Triglicerídeos: *Enzimático / Módulo E/ Roch-Hitachi*

Glicemia: *Hexoquinase / Módulo E/ Roch-Hitachi*

Hemoglobina Glicada (HbA1c): *High-performance liquid Chromatography*

Insulina: *Eletroquimioluminescência / Módulo E/ Roch-Hitachi*

Glucagon: *Eletroquimioluminescência / Módulo E/ Roch-Hitachi*

Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1): *Eletroquimioluminescência / Módulo E/ Roch-Hitachi*

Gastric inhibitory polypeptide (GIP): *Eletroquimioluminescência / Módulo E/ Roch-Hitachi*

GHRelina: *Eletroquimioluminescência / Módulo E/ Roch-Hitachi*

Peptídio C: *Eletroquimioluminescência / Módulo E/ Roch-Hitachi*

3.4.3 Avaliação da peroxidação lipídica

A técnica tem por objetivo quantificar o dialdeído malônico (MDA) formado na peroxidação lipídica. Procede-se, a seguir, a extração deste composto usando um solvente orgânico (n butanol), determinando-se a concentração de MDA que será expressa como substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS).

Determinação das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico no plasma:

O MDA é capaz de reagir sob aquecimento em meio ácido, como ácido tiobarbitúrico originando um composto de cor rosa.

Reagentes:

Cloreto de potássio:1,15%

Ácido tiobarbitúrico:0,6%

Ácido fosfórico:1%

N-butanol

Procedimento:

O teor de TBARS($\mu\text{mol}/\text{MDA}/\text{ml}$ de plasma) foi quantificado pelo método de Uchiyama e Mihara(1978), freqüentemente utilizado para estimar a peroxidação lipídica. Após a coleta do sangue e a separação do plasma a ser analisada, este foi congelado em nitrogênio líquido e estocado a 70°C . Retirou-se uma alíquota de 0,5-ml de cada amostra e acrescentou-se 1,0ml da solução aquosa de TBA 0,6% e 3,0ml da solução de ácido fosfórico H_3PO_4 1%). A mistura foi colocada em banho fervente por 45 minutos, resfriada em banho de gelo seguido da adição de 4,0ml de Nbutanol. Após 2 minutos de agitação, a mistura foi centrifugada por 10 minutos a 3.000r.p.m. - A absorbância da camada orgânica sobrenadante (fase butanólica) foi medida em - espectrofotômetro Beckman DU 640 (Fullerton, Califórnia) a 520nm e 535nm.

A diferença entre os valores obtidos nas duas leituras foi utilizada para calcular a concentração de TBARS, usando a regressão linear a partir de uma curva padrão, preparada antes da leitura. Os resultados foram expressos em μmol MDA/ml de plasma

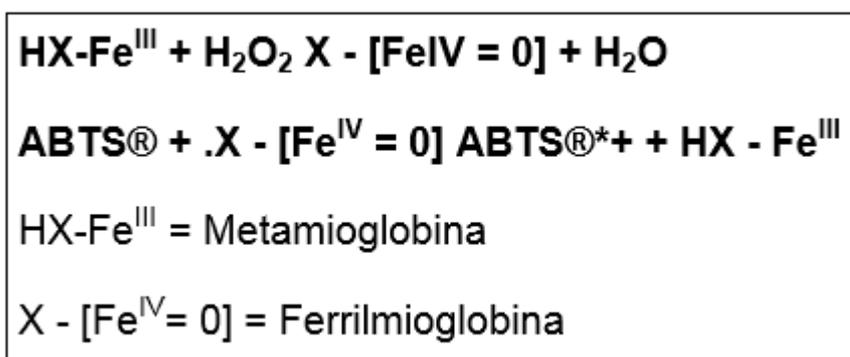
3.4.4 Quantificação do Estado Antioxidante Total (TAOS)

Princípios do ensaio

Para a determinação do estado antioxidante total no plasma heparinizado utilizou-se o “kit” Randox NX2332 (Randox Laboratories Ltd. U.K.) utilizando o método descrito por Miller et al. (1993).

Incuba-se o ABTS® (2,2'-Azino-di-[3-etil-benzotiazolina sulfonato]) com uma peroxidase (metahemoglobina) e peróxido de oxigênio resultando na produção do radical ABTS ABTS®*+, produzindo uma cor azul-esverdeada relativamente estável, medida em 600 nm. Ao acrescentarem-se antioxidantes a cor é eliminada em grau proporcional às suas concentrações. (Figura 2)

Figura 2 – Reação de antioxição do ABTS®*+



Composição do reagente:

1. Tampão:

Fosfato salino tamponado, 80 mmol/l, pH 7,4

2. Cromogênio:

Metamioglobina 6,1 [mol/l]

ABTS® 610 [mol/l]

3. Substrato

Peróxido de hidrogênio estabilizado, 250 [mol/l]

4. Standard

6 hidróxi 2,5,7,8 tetrametilcromano

Ácido 2 carboxílico

Estabilidade e preparação dos reagentes:

1. Tampão – já vem preparado
2. Cromogênio: diluir o material fornecido (um tubo) em 10 ml de tampão. O produto, quando armazenado adequadamente, pode ser utilizado até a data de expiração, expressa na embalagem. (+2 a +8 °C).
3. Substrato: diluir 1,0ml do substrato 3 em 1,5 ml do tampão 1. Deve ser utilizado dentro de 24 horas.
4. Padrão: diluir o conteúdo da embalagem em 1,0 ml de água duplamente desonizada. A preparação é estável por 48 horas.

3.5 Análise Estatística

A fim de caracterizar a população de cada grupo e comparar algumas características foi realizada através de análise descritiva das medições de frequência quando a variável foi qualitativa e média e suas variações quando a variável foi quantitativa. Na comparação das variáveis independentes qualitativas foi utilizado o teste do qui-quadrado de Pearson.

As variáveis quantitativas foram testadas para normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. Para as variáveis independentes, na presença de normalidade, foi avaliada a homogeneidade da variância dos grupos utilizando o teste Levene`s. Dada a homogeneidade, a diferença entre os grupos foi testado por meio de ANOVA. Em caso de não comprovação da homogeneidade pelo teste Levene`s, as diferenças entre as variáveis independentes foi calculada utilizando o teste de Welch. A distinção entre as variáveis quantitativas sem normalidade foi verificada pelo teste de Mann-Whitney. No caso de variáveis binárias que foram provadas normalidade, as desigualdades entre os grupos foram analisadas pelo teste t pareado. Em caso de normalidade, o teste utilizado para comparar este tipo de variável foi o de Wilcoxon. O significado exato foi avaliado pelo teste bicaudal.

4. RESULTADOS

Participaram do estudo 36 pacientes, 18 randomizados para grupo gliclazida e 18 para a vildagliptina. Não ocorreu perda de seguimento de qualquer dos pacientes. Não houve diferenças entre os grupos em relação à distribuição por sexo ($p = 0,94$). O grupo gliclazida composto por 12 pacientes masculinos e 6 femininos, e o vildagliptina 6 masculinos e 12 femininos. A média de idade foi semelhante entre os grupos, sem diferenças estatisticamente significativas. Observou-se ainda uma diferença no peso inicial de ambos os grupos, tendo o grupo da gliclazida apresentado um significante maior peso ($82,0 \pm 14,6$), em relação do grupo da vildagliptina ($82,0 \pm 14,6$ e $71,4 \pm 8,0$, respectivamente) ($p=0,012$) (TABELA 1)

Tabela 1 – Distribuição epidemiológica (teste: Anova – Média \pm DP)

	Gliclazida	Vildagliptina	p
Distribuição de gênero (M:F)	(12:6)	(6:12)	
Idade (anos)	$55,4 \pm 11,3$	$59,4 \pm 8,9$	0,249
Peso (kgs)	$82,0 \pm 14,6$	$71,4 \pm 8,0$	0,012

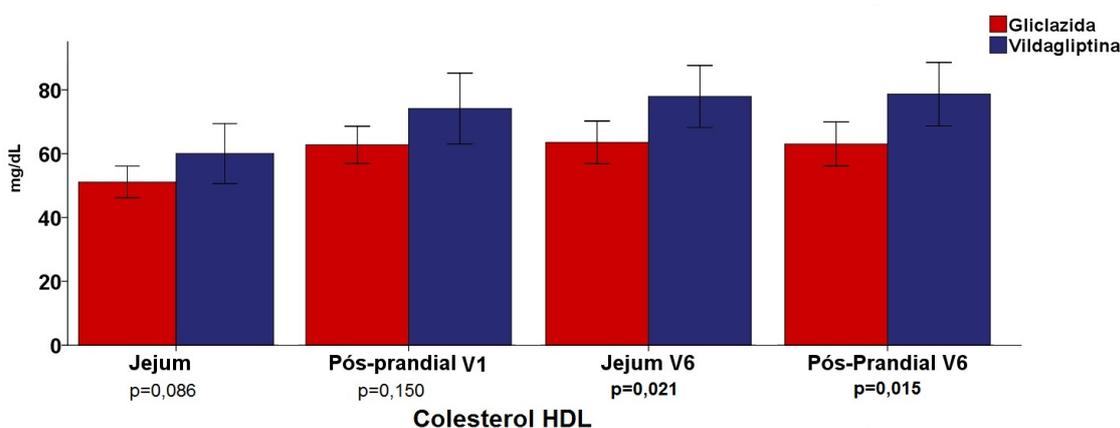
Na etapa de pré-tratamento não foi observada diferença estatística entre o perfil lipídico entre o grupo de gliclazida e vildagliptina. Foram semelhantes entre os grupos os níveis de colesterol total em jejum e pós-prandial, HDL em jejum e pós-prandial e triglicérides em jejum e pós-prandial. (TABELA 2)

Tabela 2 – Medidas de Colesterol Total, HDL e Triglicérides em jejum e pós-refeição padrão. Comparação no pré e pós-tratamento (teste Anova em normalidade homogênea, teste de Welch em normalidade heterogênea e Mann-Whitney para não normalidade – Média \pm DP)

	Pré-tratamento			Pós-tratamento		
	Gliclazida	Vildagliptina	p	Gliclazida	Vildagliptina	p
Colesterol de jejum (mg/dl)	$195,2 \pm 26,9$	$190,1 \pm 35,8$	0,636	$194,0 \pm 32,2$	$192,6 \pm 36,4$	0,904
Colesterol pós-prandial (mg/dl)	$193,1 \pm 25,9$	$186,8 \pm 34,8$	0,544	$191,3 \pm 32,9$	$192,8 \pm 37,2$	0,899
HDL jejum (mg/dl)	$51,1 \pm 10,0$	$60,0 \pm 18,9$	0,086	$51,3 \pm 10,4$	$62,3 \pm 15,6$	0,021
HDL pós-prandial (mg/dl)	$50,2 \pm 9,3$	$59,3 \pm 17,9$	0,150	$51,1 \pm 10,8$	$62,9 \pm 16,0$	0,015
Triglicérideo jejum (mg/dl)	$177,3 \pm 87,3$	$197,1 \pm 116,0$	0,567	$205,1 \pm 100,3$	$190,7 \pm 106,2$	0,635
Triglicérideo pós-prandial (mg/dl)	$207,8 \pm 89,3$	$218,4 \pm 110,0$	0,849	$221,8 \pm 90,1$	$197,4 \pm 86,1$	0,342

Após 16 semanas, na fase de pós-tratamento, foi novamente medido o perfil lipídico em todos os pacientes. Não houve diferença nos níveis de colesterol total em jejum e pós-prandial, triglicérides em jejum e pós-prandial. No entanto, observaram-se diferenças estatisticamente significativas nos níveis de colesterol HDL em jejum e pós-prandial ($p = 0,021$ e $p = 0,015$ respectivamente), sendo maior no grupo vildagliptina. (FIGURA 3).

Figura 3 – Concentrações de Colesterol HDL (mg/dL) média no plasma, comparando-se os grupos Gliclazida e Vildagliptina em jejum ($51,1 \pm 10,0$ e $60,0 \pm 18,9$ respectivamente) e no pós-prandial ($50,2 \pm 9,3$ e $59,3 \pm 17,9$ respectivamente) na V1, e em jejum ($51,3 \pm 10,4$ e $62,3 \pm 15,6$ respectivamente) e no pós-prandial na V6 ($51,1 \pm 10,8$ e $62,9 \pm 16,0$ respectivamente).



A diferença no peso dos pacientes, verificada no pré-tratamento persistiu após o tratamento entre grupo da Gliclazida e Vildagliptina ($83,4 \pm 14,8$ e $71,0 \pm 8,1$ kg, respectivamente, $p = 0,012$). No entanto, é importante notar que, enquanto no grupo de gliclazida, a variação de peso (peso de pós-tratamento menos o peso de pré-tratamento) foi positiva ($1,4 \pm 3,0$ kg), no grupo de vildagliptina foi negativo ($-0,3 \pm 2,0$ kg), com significância estatística ($p = 0,048$). (TABELA 3)

Glicemia em jejum e pós-prandial não apresentaram diferenças estatísticas em pré-tratamento ($p = 0,475$ e $p = 0,896$, respectivamente), bem como pós-tratamento ($p = 0,825$ e $p = 0,847$, respectivamente). HbA1c também não mostraram diferenças entre os grupos no pré e pós-tratamento ($p = 0,109$ e $p = 0,800$, respectivamente). Mas a queda de HbA1c foi significativamente maior no grupo gliclazida comparação com vildagliptina ($-2,3 \pm 0,7$ e $-1,7 \pm 0,6\%$, respectivamente, p

= 0,031). (Tabela 2) Comparando-se o número de indivíduos que alcançaram uma HbA1c inferior a 7%, não foram observadas diferenças entre os grupos. (TABELA 4)

Tabela 3 – Medidas de Peso, Variação de Peso, Glicemia de jejum, Glicemia pós-prandial, Hemoglobina Glicada e variação de Hemoglobina Glicada. Comparação no pré e pós-tratamento (teste Anova em normalidade homogênea, teste de Welch em normalidade heterogênea e Mann-Whitney para não normalidade – Média ± DP).

	Pré-tratamento			Pós-tratamento		
	Gliclazida	Vildagliptina	p	Gliclazida	Vildagliptina	p
Peso (kgs)	82,0 ± 14,6	71,4 ± 8,0	0,012	83,4 ± 14,8	71,0 ± 8,1	0,005
Δ Peso (kgs)	-	-	-	1,4 ± 3,0	-0,3 ± 2,0	0,048
Glicemia jejum (mg/dl)	179,94 ± 57,9	168,7 ± 31,3	0,475	131,7 ± 30,5	132,9 ± 24,8	0,896
Glicose pós-prandial (mg/dl)	242,83 ± 71,7	241,4 ± 69,5	0,825	191,2 ± 54,8	194,5 ± 47,4	0,847
HbA1c (%)	9,2 ± 1,2	8,6 ± 0,9	0,109	6,9 ± 1,1	6,9 ± 0,8	0,800
Δ HbA1c (%)	-	-	-	-2,3 ± 0,7	-1,7 ± 0,6	0,031

Tabela 4 – Comparação de pacientes que atingiram meta glicêmica o final do tratamento (teste do qui-quadrado de Pearson).

Grupo	Atingiu Alvo Glicêmico?	
	HbA1c < 7%	HbA1c > 7%
Gliclazida (%)	11 (61,1%)	7 (38,9%)
Vildagliptina (%)	9 (50,0%)	9 (50,0%)

(p=0.738)

Na comparação intra-grupo, os pacientes que utilizaram gliclazida não apresentaram alterações significativas do pré para o pós-tratamento dos níveis de insulina hormônio (p = 0,160), glucagon (p = 0,921), o GLP-1 (p = 0,201), GIP (p = 0,218), peptídeo-C (p = 0,193). Marcadores de estresse oxidativo como TBAR e TAOS também não mostraram alterações significativas (p = 0,262 e p = 0,179, respectivamente). Houve, no entanto, reduções significativas nos níveis de grelina (p = <0,001) e HbA1c (p = 0,000) no grupo. (TABELA 5; FIGURA 4; FIGURA 5)

Em relação aos pacientes que usaram vildagliptina, houve decréscimo significativo nos hormônios insulina (p = 0,021), glucagon (p = 0,004), o GLP-1 (p = 0,018) e grelina (p = <0,001). No entanto foi observado diminuição significativo no marcador de estresse oxidativo TBAR (p = 0,035) e na HbA1c (p = 0,000). Não houve diferença do marcador TAOS (p = 0,417) ou a hormona de GIP (p = 0,405) ou peptídeo C (p = 0,059). (TABELA 5; FIGURA 4; FIGURA 5)

Tabela 5 – Medidas de Insulina, Glucagon, GLP-1, GIP, GHRelina, Peptídio C, TBAR e TAOS. Comparação no pré e pós-tratamento (teste Anova em normalidade homogênea, teste de Welch em normalidade heterogênea e Mann-Whitney para não normalidade – Média \pm DP).

	Gliclazida			Vildagliptina		
	Pré-tratamento	Pós-tratamento	p	Pré-tratamento	Pós-tratamento	p
Insulina (μ U/mL)	716,2 \pm 316,7	819,7 \pm 391,9	0,160	705,59 \pm 468,8	599,6 \pm 417,7	0,021
Glucagon (pg/ml)	79,1 \pm 43,1	77,7 \pm 40,0	0,921	65,2 \pm 36,1	46,6 \pm 30,8	0,004
GLP-1 (pg/mL)	38,3 \pm 25,3	45,6 \pm 39,0	0,201	44,7 \pm 38,7	83,8 \pm 74,5	0,018
GIP (pg/mL)	39,1 \pm 15,2	45,5 \pm 21,1	0,218	38,9 \pm 25,7	44,7 \pm 34,8	0,405
GHRelina (pg/mL)	33,3 \pm 19,8	10,6 \pm 3,8	<0,001	38,1 \pm 27,6	12,2 \pm 6,9	<0,001
Peptídio C (pg/mL)	1882,0 \pm 690,1	2092,8 \pm 956,2	0,193	1627,2 \pm 585,6	1622,6 \pm 609,6	0,059
TBAR (nmol MDA/ml)	8,9 \pm 1,4	8,47 \pm 0,9	0,262	9,0 \pm 1,6	8,0 \pm 0,7	0,035
TAOS	251,9 \pm 34,5	264,3 \pm 34,0	0,179	257,5 \pm 61,3	265,3 \pm 28,2	0,417
HbA1c (%)	9,2 \pm 1,2	6,98 \pm 1,1	0,000	8,6 \pm 0,9	6,9 \pm 0,8	0,000

Figura 4 – Concentrações de GLP-1 (pg/mL) no plasma, comparando-se os V1 e V6 nos grupo da Gliclazida (38,3 \pm 25,3 e 45,6 \pm 39,0 respectivamente) e no da Vildagliptina (44,7 \pm 38,7 e 83,8 \pm 74,5 respectivamente). Concentrações de GIP (pg/mL) no plasma, comparando-se os V1 e V6 nos grupo da Gliclazida (39,1 \pm 15,2 e 45,5 \pm 21,1 respectivamente) e no da Vildagliptina (38,9 \pm 25,7 e 44,7 \pm 34,8 respectivamente). Concentrações de GHrelina (pg/mL) no plasma, comparando-se os V1 e V6 nos grupo da Gliclazida (33,3 \pm 19,8 e 10,6 \pm 3,8 respectivamente) e no da Vildagliptina (38,1 \pm 27,6 e 12,2 \pm 6,9 respectivamente).

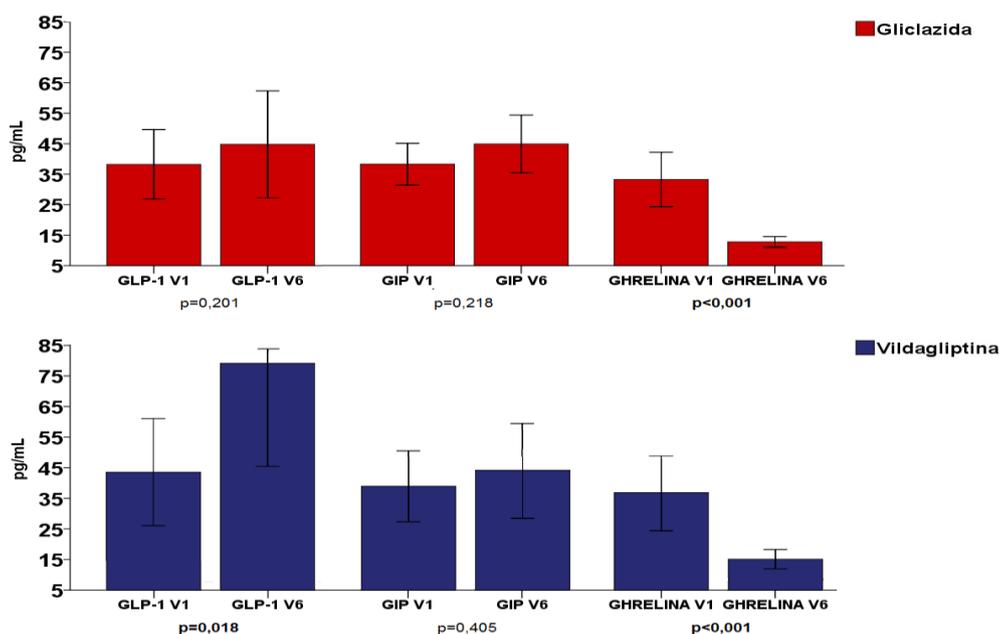
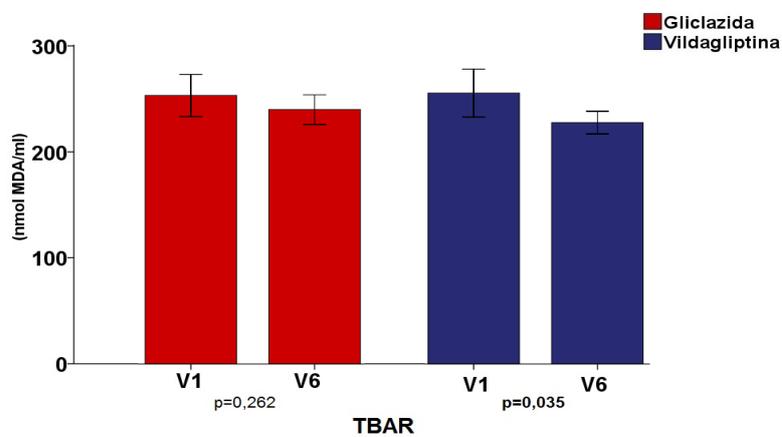


Figura 5 – Concentrações TBAR (nmol MDA/mL) no plasma, comparando-se os V1 e V6 nos grupo da Gliclazida ($8,9 \pm 1,4$ e $8,47 \pm 0,9$ respectivamente) e no da Vildagliptina ($9,0 \pm 1,6$ e $8,0 \pm 0,7$ respectivamente).



5. DISCUSSÃO

Nossos resultados confirmam os benefícios da vildagliptina no perfil lipídico de pacientes diabéticos já demonstrados (ROSENSTOCK, KIM, *et al.*, 2007). Estudos anteriores realizados inicialmente em ratos (APAIJAI, PINTANA, *et al.*, 2013) e, posteriormente, em seres humanos (PI-SUNYERA, SCHEWIZERB, *et al.*, 2007), mostraram um aumento no HDL em pacientes que receberam vildagliptina. Este efeito foi observado com uma dose de 50 mg ao dia, mas foi maior quando se utiliza 100 mg ao dia. Este benefício ocorre tanto em pacientes virgens de tratamento, como naqueles que já estavam em uso de metformina e tinha adicionado vildagliptina (ROSENSTOCK, FOLEY, *et al.*, 2008; CHARBONNEL, KARASIK, *et al.*, 2006).

Em nosso estudo, no início, não houve diferença nos níveis de HDL entre os grupos de vildagliptina e Gliclazida. Após 16 semanas de acompanhamento dos pacientes no grupo de vildagliptina apresentou melhor HDL em jejum e pós-prandial do que as pacientes do grupo gliclazida. Diante do resultado infere-se um provável mecanismo de proteção cardiovascular adicional ao controle glicêmico por si só. Atualmente sabe-se que para cada diminuição de 1 mg/dL no nível de HDL há um aumento aproximado de 2% e 3% do risco de desenvolvimento de DAC para homens e mulheres respectivamente (GORDON e RIFKIND, 1989; CHAPMAN, ASSMAN, *et al.*, 2004).

Importante, contudo notar que diferente dos dados da literatura (ROSENSTOCK, KIM, *et al.*, 2007; PI-SUNYERA, SCHEWIZERB, *et al.*, 2007), não foi possível observar na nossa amostra quaisquer diferenças em outras partículas de lipídicas. Nesse sentido o grupo que fez uso da vildagliptina demonstrou tanto em jejum quanto no pós-prandial nível de colesterol total e triglicerídeos semelhantes ao da gliclazida.

A avaliação do peso dos pacientes entre os grupos foi prejudicada por uma diferença já em fase de pré-tratamento, com uma maior média no grupo da gliclazida. Essa diferença, contudo, não explique por completo a variância de peso observado entre os grupos. Ratificando dados da literatura (BOLEN, FELDMAN, *et al.*, 2007), observamos que enquanto no grupo da gliclazida houve uma variância positiva (aumento de peso) no grupo da Vildagliptina foi negativa (diminuição de

peso). A redução de peso é importante para pacientes diabéticos, já que os efeitos cardiovasculares decorrentes da obesidade são observados em todos os pacientes, até mesmo nos mais jovens (MCGILL, MCMAHAN, *et al.*, 2002).

A hemoglobina glicada é um importante parâmetro utilizado para mensurar os benefícios do controle glicêmico intensivo no diabetes. Uma considerável diminuição da HbA1c ao final do tratamento ocorreu em ambos os grupos, sendo mais acentuada no grupo da gliclazida. Estudos prévios ratificam a importância da redução de HbA1c através da observação de que cada decréscimo da HbA1c em 1%, reduz em 21% os riscos das complicações da diabetes (STRATTON, ADLER, *et al.*, 2000).

Peculiarmente, apesar da maior redução da HbA1C no grupo da gliclazida, constatou-se que que essa redução não resultou em diferença estatística no número de pacientes que efetivamente atingiram os valores recomendados pela literatura (<7%) (INZUCCHI, BERGENSTAL, *et al.*, 2012; GUARIGUATA, WHITINGEMAIL, *et al.*, 2011).

Avaliando o estado hormonal de pacientes em cada grupo, antes e após o tratamento, fomos capazes de perceber outros benefícios da vildagliptina. Além dos efeitos exclusivos em aumentar, de GLP-1, também observamos alterações na insulina, glucagon, grelina e peptídeo C. No grupo da gliclazida a única alteração observada foi nos níveis de ghrelina.

O mecanismo de ação principal das sulfoniluréias através dos canais de potássio ATP-sensíveis leva a maior secreção de insulina, sendo assim já eram esperados níveis maiores de insulina após a introdução da gliclazida. Estudos prévios já demonstraram que os inibidores de DPP4 também causam aumento da insulina em decorrência da melhora da função das células beta (MARI, SALLAS, *et al.*, 2005), porém observamos o efeito contrário em nosso estudo. A diminuição da insulinemia pode ser parcialmente inferida da redução da resistência insulínica com a melhora do controle glicêmico (ROSENSTOCK, FOLEY, *et al.*, 2008; ÁVILA, ARAÚJO, *et al.*, 2013).

O controle glicêmico com diminuição da resistência insulínica e da hiperinsulinemia melhoram a sobrevida por meio da redução da agressão ao sistema cardiovascular. Essa redução é decorrente da repressão do desenvolvimento de

cardiomiopatia diabética, da doença arterial coronariana, da isquemia miocárdica e da insuficiência cardíaca causada pela insulina, independente do descontrole glicêmico (REAVEN, 1988). A hiperinsulinemia pode ser uma das justificativas da mais alta incidência de comorbidades cardiovasculares em pacientes que fizeram uso de sulfoniluréias em relação a outras medicações. Dados na literatura comparando a metformina com gliclazida demonstraram significativo aumento na incidência de IAM, acidente vascular cerebral e morte por DAC no segundo grupo (SCHRAMM, GISLASON, *et al.*, 2011).

A inibição da DPP4 pela vildagliptina resulta em menos degradação do GLP-1 que leva ao efeito esperado na melhora do controle glicêmico. A diminuição dos níveis de glucagon, como observado apenas no grupo de vildagliptina, é uma das consequências decorrentes do aumento de GLP-1. Tal redução diminui a liberação de glicose principalmente no período pós-prandial. Complementando o efeito glicêmico, o GLP-1 apresenta também ações cardioprotetoras, ratificadas pelos estudos de segurança cardiovascular dos iDPP4s (GREEN, BETHEL, *et al.*, 2013; SCIRICA, BHATT, *et al.*, 2013).

O hormônio intestinal GIP também aumenta devido à inibição da DPP4, no entanto, em nossa amostra, este aumento foi insignificante. O hormônio ghrelina, produzida principalmente no estômago e responsável pela sinalização da ingestão de alimentos, foi o único em que houve uma queda significativa no grupo da gliclazida semelhante como ocorreu no da vildagliptina. A redução da ghrelina é importante para controle metabólico, já que esse hormônio é envolvido na regulação da fome (aumento do apetite) e pode levar ao aumento de peso (CUMMINGS e OVERDUIN, 2007). Sabe-se que em indivíduos obesos, a supressão pós-prandial normal da grelina é prejudicada (ROUX, PATTERSON, *et al.*, 2005). Nosso estudo demonstrou que ambos os grupos reduziram a ghrelina, mesmo diante do fato de a gliclazida ter ocasionado ganho de peso.

Dos marcadores de estresse oxidativo, o único que demonstrou diferença na análise intragrupo foi o TBAR dos pacientes que usaram a vildagliptina. Estudos demonstraram os efeitos benéficos nas células betas pancreáticas decorrentes da diminuição do estresse oxidativo (ÁVILA, ARAÚJO, *et al.*, 2013). Pesquisadores (MAEDA, MATSUI e YAMAGISHI, 2012) confirmaram que esta redução evita ainda o dano vascular. Nossos dados ratificam esta propensão de redução do estresse

oxidativo, que não foi observada no grupo da gliclazida. Uma das ideias plausíveis para o benefício da gliclazida no estresse oxidativo é a de que os iDPP4s reduzem a variabilidade glicêmica (BARBIERI, RIZZO, *et al.*, 2013). Apesar de teoricamente plausível, essa redução ainda não foram comprovadas, e um grande estudo clínico poderá ratificar tal efeito.

6. CONCLUSÃO

Nosso trabalho de 18 semanas com 36 pacientes demonstrou algumas das vantagens na adição da vildagliptina em detrimento da gliclazida à metformina no tratamento da diabetes descompensada. Pacientes tratados com vildagliptina apresentaram um maior HDL ao final do estudo, tanto em jejum como pós-prandial. O peso foi outro fator importante de melhora, observado pelo fato de que os pacientes da vildagliptina tiveram uma variância negativa de peso enquanto os da gliclazida positiva. E por fim a vildagliptina conseguiu reduzir a agressão pancreática e glicotoxicidade demonstrada pela redução nos níveis sérios dos hormônios insulina e glucagon assim como o marcador de estresse oxidativo TBAR. A queda da hemoglobina glicada apesar de mais pronunciada no grupo da gliclazida, não resultou em um maior número de pacientes dentro da meta estipulada em relação ao número de pacientes do grupo da vildagliptina.

7. REFERÊNCIAS

ABEL, D.; O'SHEA, K.; RAMASAMY, R. Insulin resistance: metabolic mechanisms and consequences in the heart. **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**, Setembro 2012. 2068-2076.

AGUILAR-BRYAN, L. et al. Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. **Science**, Abril 1995. 423-426.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes—2011. **Diabetes Care**, Janeiro 2011. S11-S61.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2012. **Diabetes Care**, Abril 2013. 1033-1046.

AMTHOR, K. -F. et al. The effect of 8 years of strict glycaemic control on peripheral nerve function in IDDM patients: the Oslo study. **Diabetologia**, Junho 1994. 579-584.

APAIJAI, N. et al. Effects of vildagliptin versus sitagliptin, on cardiac function, heart rate variability and mitochondrial function in obese insulin-resistant rats. **British Journal of Pharmacology**, Julho 2013. 1048-1057.

ARSENAULT, B. J.; BOEKHOLDT, M.; KASTELEIN, J. J. P. Lipid parameters for measuring risk of cardiovascular disease. **Nature Reviews**, Abril 2011. 197-206.

ÁVILA, D. D. L. et al. Vildagliptin ameliorates oxidative stress and pancreatic beta cell destruction in type 1 diabetic rats. **Archives of Medical Research**, Abril 2013. 194-202.

BAGG, W. et al. The influences of obesity and glycemic control on endothelial activation in patients with type 2 diabetes. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Novembro 2001. 5491-5497.

BALLETSCHOFER, B. M. et al. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. **Circulation**, Abril 2000. 1780-1784.

BARBIERI, M. et al. Decreased carotid atherosclerotic process by control of daily acute glucose fluctuations in diabetic patients treated by DPP-IV inhibitors. **Atherosclerosis**, Abril 2013. 349–354.

BOEKHOLDT, M. et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. **JAMA**, Março 2012. 1302-1309.

BÖGER, R. H. et al. Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. **Circulation**, Abril 1997. 2068-2074.

BOLEN, S. et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 Diabetes mellitus. **Annals of Internal Medicine**, Setembro 2007. 386-399.

BOSI, E. et al. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. **Diabetes Care**, Abril 2007. 890-895.

BUSE, JOHN B.; THE ACCORD STUDY GROUP. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. Am J Cardiol.. **The American Journal of Cardiology**, 21-33 Junho 2007.

CASTELLI, W. P. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease--the Framingham Heart Study. **Canadian Journal of Cardiology**, Julho 1988. 5A-10A.

CASTELLI, W. P. et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. **JAMA**, Novembro 1986. 2835-283.

CATAPANO, A. L. et al. Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). **Atherosclerosis**, Julho 2011. 3-46.

CHAPMAN, J. et al. Raising high-density lipoprotein cholesterol with reduction of cardiovascular risk: the role of nicotinic acid--a position paper developed by the European Consensus Panel on HDL-C. **Current Medical Research and Opinion**, Agosto 2004. 1253-1268.

CHARBONNEL, B. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. **Diabetes Care**, Dezembro 2006. 2638-2643.

CLARKSON, P. et al. Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels. **Journal of the American College of Cardiology**, 1996. 573-579.

COLLINS, M. et al. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. **Diabetes**, Fevereiro 1974. 105-111.

CUMMINGS, D. E.; OVERDUIN, J. Gastrointestinal regulation of food intake. **The Journal of Clinical Investigation**, Janeiro 2007. 13-23.

DANAEI, G. et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. **The Lancet**, Julho 2011. 31-40.

DAVIES, M. J. et al. Cost-utility analysis of liraglutide compared with sulphonylurea or sitagliptin, all as add-on to metformin monotherapy in Type 2 diabetes mellitus. **Diabetic Medicine**, 2012. 313-20.

DAVIGNON, J.; GANZ, P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. **Circulation**, Junho 2004. III27-III32.

DIEREN, V. et al. Weight changes and their predictors amongst 11 140 patients with type 2 diabetes in the ADVANCE trial. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, Maio 2012. 464-469.

DOWNS, J. R. et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS Atherosclerosis Prevention Study. **JAMA**, Maio 1998. 1615-1622.

DRUCKER, D. J.; NAUCK, M. A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. **Lancet**, Novembro 2006. 1696-1705.

DUCKWORTH, W. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, Janeiro 2009. 129-139.

EDWARDS, J. L. et al. Diabetic neuropathy: Mechanisms to management. **Pharmacology & Therapeutics**, Outubro 2008. 1-34.

ESPOSITO, K. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA1c target of **Diabetes, Obesity and Metabolism**, Julho 2011. 594-603.

EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholest. **Jama**, Maio 2001. 2486-2497.

FERREIRA, V. M. D. S. et al. Investigação Diagnóstica das Dislipidemias. In: VILAR, L. **Endocrinologia Clínica**. 5ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. Cap. 63, p. 815-829.

FONG, D. S. et al. Diabetic retinopathy. **Diabetes Care**, Outubro 2004. 2540-2553.

GARBER, A. J. et al. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. **Endocrine Practice**, Março-Abril 2013. 327-336.

GARCIA, M. J. et al. : Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. **Diabetes**, Fevereiro 1974. 105-111.

GIACAGLIA, L. R.; DA SILVA, M. E.; SANTOS, R. F. **Tratado de Síndrome Metabólica**. 1ª. ed. São Paulo: Roca, 2010.

GORDON, D. J.; RIFKIND, B. M. High-density lipoprotein--the clinical implications of recent studies. **New England Journal of Medicine**, Novembro 1989. 1311-1316.

GORDON, T. et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. **The American Journal of Medicine**, Maio 1977. 707-714.

GRAY, S.; KIM, J. New insights into insulin resistance in the diabetic heart. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, Junho 2011. 394-403.

GREEN, J. B. et al. Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. **American Heart Journal**, Dezembro 2013. 983-989.

GUARIGUATA, L. et al. International Diabetes Federation diabetes atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults. **Diabetes Research and Clinical Practice**, Dezembro 2011. 322-332.

GUPTA, V.; KALRA, S. Choosing a gliptin. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, Outubro 2011. 298-308.

HARASHIMA, S.-I. et al. Sitagliptin add-on to low dosage sulphonylureas: efficacy and safety of combination therapy on glycaemic control and insulin secretion capacity in type 2 diabetes. **International Journal of Clinical Practice**, Maio 2012. 465-476.

HEGGLIN, V. R. Über Kreislaufprobleme bei gestörtem Zuckerstoffwechsel, insbesondere im Coma diabeticum. **Archiv für Kreislaufforschung**, Julho 1940. 1-53.

HSIEH, J.-Y. et al. Biochemical and functional characterization of charge-defined subfractions of high-density lipoprotein from normal adults. **Analytical Chemistry**, Dezembro 2013. 11440-11448.

INGELSSON, E. et al. Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. **JAMA**, Agosto 2007. 776-785.

INZUCCHI, S. E. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. **Diabetes Care**, Junho 2012. 1364-1379.

JUN, M. et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. **Lancet**, Maio 2010. 1875-1884.

KANNEL, W.; MCGEE, D. L. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. **JAMA**, Maio 1979. 2035-2038.

KENGNE, A. P. et al. The Framingham and UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk equations do not reliably estimate the probability of cardiovascular events in a large ethnically diverse sample of patients with diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax. **Diabetologia**, Novembro 2009. 821-831.

KENGNE, A. P.; TURNBULL, F.; MACMAAHON, S. The Framingham Study, diabetes mellitus and cardiovascular disease: turning back the clock. **Progress in Cardiovascular Diseases**, Julho 2010. 45-51.

KIIRE, C. A.; PORTA, M.; CHONG, V. Medical management for the prevention and treatment of diabetic macular edema. **Survey of Ophthalmology**, Setembro-Outubro 2013. 459-465.

KLEIN, R.; KLEIN, B. E.; MOSS, S. E. Prevalence of diabetes mellitus in southern Wisconsin. **American Journal of Epidemiology**, Janeiro 1984. 54-61.

KRENTZ, A. J. Management of type 2 diabetes in the obese patient: current concerns and emerging therapies. **Current Medical Research and Opinion**, Fevereiro 2008. 401-417.

MAEDA, S.; MATSUI, T.; YAMAGISHI, S.-I. Vildagliptin inhibits oxidative stress and vascular damage in streptozotocin-induced diabetic rats. **International Journal of Cardiology**, Junho 2012. 171-173.

MARI, A. et al. Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves model-assessed beta-cell function in patients with type 2 diabetes. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Agosto 2005. 4888-4894.

MCGILL, H. C. et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. **Circulation**, Junho 2002. 2712-2718.

MOURAD, C. et al. Antihyperglycaemic medication modifies factors of postprandial satiety in type 2 diabetes. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, Agosto 2009. 819-822.

NISWENDER, K. Diabetes and obesity: therapeutic targeting and risk reduction - a complex interplay. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, Abril 2010. 267-287.

PAPANAS, N.; VINIK, A. I.; ZIEGLER, D. Neuropathy in prediabetes: does the clock start ticking early? **Nature Reviews Endocrinology**, Julho 2011. 682-690.

PI-SUNYERA, X. et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. **Diabetes Research and Clinical Practice**, Abril 2007. 132-138.

REAVEN, G. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, Dezembro 1988. 1595-1607.

REINER, Z. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). **Atherosclerosis**, Julho 2011. 3-46.

RENDELL, M. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. **Drugs**, Setembro 2004. 1339-1358.

RETNAKARAN, R. et al. Risk factors for renal dysfunction in Type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study 74. **Diabetes**, Junho 2006. 1832-1839.

RIVELLESE, A. A. et al. Exogenous and endogenous postprandial lipid abnormalities in type 2 diabetic patients with optimal blood glucose control and optimal fasting triglyceride levels. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Maio 2004. 2153-2159.

ROSENSTOCK, J. et al. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, Março 2007. 175-185.

ROSENSTOCK, J. et al. Effects of the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin on incretin hormones, islet function, and postprandial glycemia in subjects with impaired glucose tolerance. **Diabetes Care**, Janeiro 2008. 30-35.

ROUX, C. et al. Postprandial Plasma Ghrelin Is Suppressed Proportional to Meal Calorie Content in Normal-Weight But Not Obese Subjects. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Fevereiro 2005. 1068-1071.

RUBINS, H. B. et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). **Archives of Internal Medicine**, Dezembro 2002. 259-2604.

SCHEEN, A. J. Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, Agosto 2010. 648-658.

SCHEEN, A. J. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials. **Diabetes & Metabolism**, Abril 2012. 89-101.

SCHNABEL, R.; BLANKENBERG, S. Oxidative stress in cardiovascular disease: successful translation from bench to bedside? **Circulation**, Setembro 2007. 1338-1340.

SCHRAMM, T. K. et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. **European Heart Journal**, Abril 2011. 1900-1908.

SCIRICA, B. M. et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. **New England Journal of Medicine**, Outubro 2013. 1317-1326.

SEMENKOVICH, C. F.; GOLDBERG, A. C.; GOLDBERG, I. J. Disorders of lipid metabolism. In: MELMED, S., et al. **Williams Textbook of Endocrinology**. 12^a. ed. [S.l.]: Elsevier, 2011. Cap. 37, p. 1622-1664.

SHEPERD, J. et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. **New England Journal of Medicine**, Novembro 1995. 1301-1307.

SKYLER, J. S. et al. American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement. **Diabetes Care**, Janeiro 2009. 187-192.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**: 2013-2014. São Paulo: AC Farmacêutica, 2014.

STONE, N. J. et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Journal of the American College of Cardiology**, Nov 2013. 2889–2934.

STRATTON, I. M. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. **British Medical Journal**, Agosto 2000. 405-412.

SUWAIDI, J. A. et al. Obesity is independently associated with coronary endothelial dysfunction in patients with normal or mildly diseased coronary arteries. **Journal of the American College of Cardiology**, Maio 2007. 1523-1528.

THE ACCORD STUDY GROUP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. **New England Journal of Medicine**, Abril 2010. 1563-1574.

THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The Effect of Intensive Diabetes Therapy on the Development and Progression of Neuropathy. **Annals of Internal Medicine**, Abril 1995. 561-568.

THE EXPERT PANEL OF THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. **Archives of Internal Medicine**, Janeiro 1988. 36-69.

THE FIELD STUDY INVESTIGATORS. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. **Lancet**, Novembro 2005. 1849-1861.

THE SCANDINAVIAN SIMVASTATIN SURVIVAL STUDY. Scandinavian Simvas Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). **Lancet**, Novembro 1994. 1383-1389.

TOBIAS, D. K. et al. Body-mass index and mortality among adults with incident type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, Janeiro 2014. 233-244.

TURNER, R.; CULL, C.; HOLMAN, R. United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: a 9-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Annals of Internal Medicine**, Janeiro 1996. 136-145.

UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) X: Urinary albumin excretion over 3 years in diet-treated Type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients, and association with hypertension, hyperglycaemia and hypertriglyceridaemia. **Diabetologia**, Outubro 1993. 1021-1029.

UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk

of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). **Lancet**, Setembro 1998. 837-853.

US RENAL DATA SYSTEM. **Annual Data Report**. USRDS. [S.I.]. 2007.

WILD, S. et al. Global Prevalence of Diabetes Estimates for the year 2000 and projections for 2030. **Diabetes Care**, Maio 2004. 1047-1053.

WILLETT, W. C.; DIETZ, W. H.; COLDTIZ, G. Guidelines for Healthy Weight. *New England Journal of Medicine*, Agosto 1999. 427-434.

YUSUF, S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. **Lancet**, Setembro 2004. 937-952.

APÊNDICE A

Distribuição dos pacientes por idade, sexo e grupo de tratamento.

Tabela 6 – Distribuição dos pacientes quanto à idade, sexo e peso inicial no grupo da Gliclazida

Quadro 1: Grupo Gliclazida			
Número	Idade	Sexo	Peso (Kgs)
1	46	F	98,8
2	70	M	87,5
3	61	F	65
4	71	M	97
5	35	F	97
6	64	M	82,5
7	53	M	92
8	42	M	89,3
9	59	M	89,5
10	50	M	94,6
11	50	M	75,4
12	35	M	94,8
13	51	F	46
14	60	F	66,8
15	59	M	86
16	71	F	80,4
17	53	M	66
18	68	M	67,5

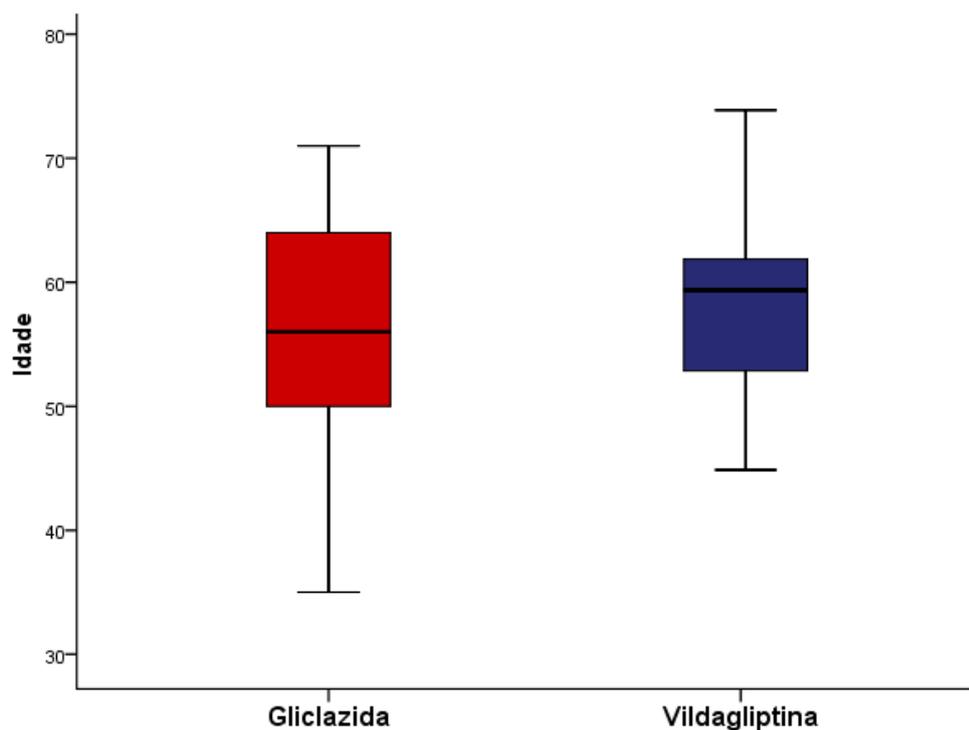
Tabela 7 – Distribuição dos pacientes quanto à idade, sexo e peso inicial no grupo da Vildagliptina

Quadro 2: Grupo Vildagliptina			
Número	Idade	Sexo	Peso Inicial (Kgs)
1	74	F	66,2
2	45	F	77,9
3	58	F	76,9
4	69	M	78
5	51	F	66
6	60	F	56,5
7	57	M	65
8	58	M	73,3
9	49	F	56
10	74	M	81
11	60	F	58,5
12	59	F	79
13	45	F	77,5
14	73	F	71
15	53	F	73,8
16	61	M	75,9
17	62	F	78
18	62	M	75

APÊNDICE B

Distribuição dos pacientes por faixa etária

Figura 6 – Distribuição etária dos pacientes. Os pacientes do grupo da gliclazida demonstraram faixa etária média ligeiramente menor ($55,4 \pm 11,3$) ao grupo da vildagliptina ($59,4 \pm 8,9$). Não foram encontradas diferenças entre os 2 grupos.



APÊNDICE C

Distribuição dos pacientes por peso

Figura 7 – Peso dos pacientes pré-tratamento. Os pacientes do grupo da gliclazida demonstraram peso médio maior ($82,0 \pm 14,6$ kgs) comparado ao grupo da vildagliptina ($71,4 \pm 8,0$ kgs). Foram observadas diferenças entre os 2 grupos ($p=0,012$).

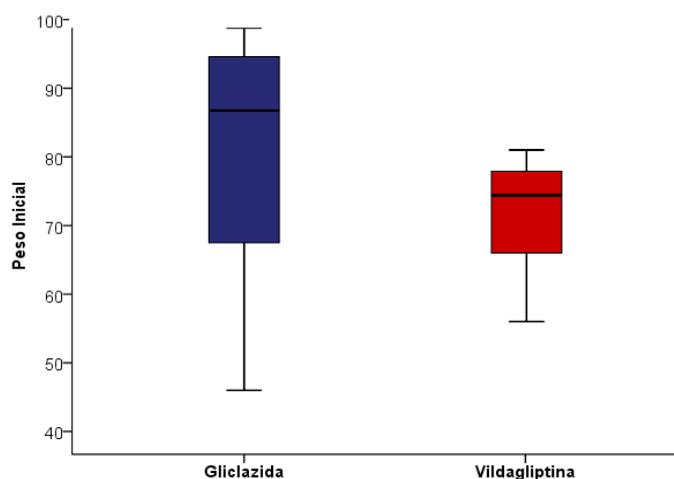
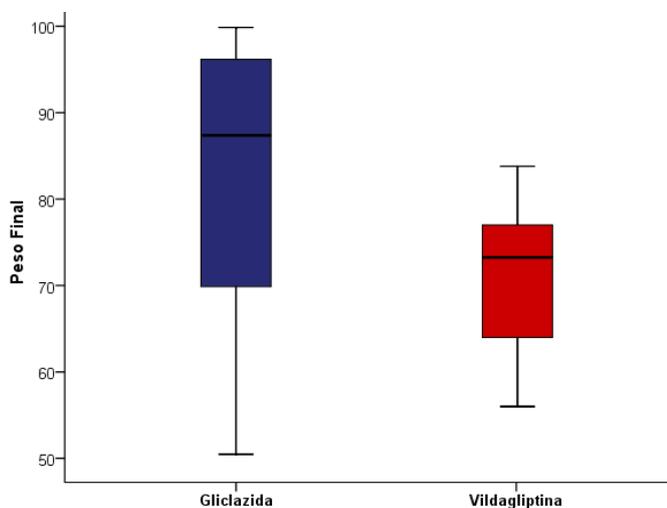


Figura 8 – Peso dos pacientes pós-tratamento. Os pacientes do grupo da gliclazida demonstraram peso médio maior ($83,4 \pm 14,8$ kgs) comparado ao grupo da vildagliptina ($71,0 \pm 8,1$ kgs). Foram observadas diferenças entre os 2 grupos ($p=0,005$).



APÊNDICE D

Dados Brutos (1)

Grupo Gliclazida						
No.	Peso inicial (Kg)	Peso Final (Kg)	CT inicial em jejum (mg/dL)	CT inicial em pós-prandial (mg/dL)	CT Final em jejum (mg/dL)	CT inicial em pós-prandial (mg/dL)
1	98,8	97,0	190	193	212	218
2	87,5	90,0	151	152	146	140
3	65,0	61,0	212	207	217	219
4	97,0	96,3	157	158	152	148
5	97,0	97,0	204	198	218	216
6	82,5	80,0	167	165	123	115
7	92,0	100,0	170	174	193	196
8	89,3	93,5	186	180	175	194
9	89,5	93,0	184	174	200	192
10	94,6	95,0	178	171	156	151
11	75,4	78,0	188	189	218	202
12	94,8	100,0	231	228	190	182
13	46,0	50,6	204	207	226	226
14	66,8	67,3	241	233	220	213
15	86,0	85,0	229	223	238	225
16	80,4	80,0	237	240	220	215
17	66,0	70,0	182	188	179	177
18	67,5	68,0	203	196	209	215

APÊNDICE D
Dados Brutos (2)

Grupo Vildagliptina								
No.	HDL inicial em jejum (mg/dL)	HDL inicial em pós-prandial (mg/dL)	HDL final em jejum (mg/dL)	HDL final em pós-prandial (mg/dL)	TG inicial em jejum (mg/dL)	TG inicial em pós-prandial (mg/dL)	TG final em jejum (mg/dL)	TG final em pós-prandial (mg/dL)
1	58	59	63	64	179	197	288	371
2	45	45	44	42	155	179	194	246
3	60	57	66	65	121	173	108	130
4	46	45	44	42	135	173	83	110
5	43	43	41	42	298	318	355	338
6	39	40	32	30	255	274	177	180
7	62	63	64	63	90	110	138	159
8	56	52	52	58	69	108	101	116
9	41	37	37	36	179	187	254	267
10	54	53	54	51	94	124	87	118
11	37	38	46	46	292	302	379	359
12	53	52	47	48	238	290	358	294
13	57	58	55	58	127	156	313	290
14	70	65	64	61	150	196	165	170
15	47	45	58	53	112	132	151	176
16	53	54	54	53	207	256	234	282
17	34	37	43	43	392	443	220	273
18	64	61	66	67	99	124	87	114

APÊNDICE D

Dados Brutos (3)

Grupo Gliclazida						
No.	Peso inicial (Kg)	Peso Final (Kg)	CT inicial em jejum (mg/dL)	CT inicial em pós-prandial (mg/dL)	CT Final em jejum (mg/dL)	CT inicial em pós-prandial (mg/dL)
1	66,2	70,0	226	213	193	188
2	77,9	80,0	226	221	198	200
3	76,9	74,0	193	186	286	282
4	78,0	78,0	183	179	198	194
5	66,0	64,0	176	162	183	181
6	56,5	57,0	202	210	213	223
7	65,0	63,0	150	139	177	181
8	73,3	69,0	153	156	146	154
9	56,0	56,0	178	185	169	172
10	81,0	83,8	174	167	165	160
11	58,5	59,7	262	262	207	206
12	79,0	78,0	154	147	202	198
13	77,5	77,0	150	152	139	135
14	71,0	69,5	161	163	186	196
15	73,8	72,5	160	157	162	155
16	75,9	76,5	195	207	166	161
17	78,0	76,0	222	219	255	258
18	75,0	74,9	258	238	222	227

APÊNDICE D

Dados Brutos (4)

Grupo Vildagliptina								
No.	HDL inicial em jejum (mg/dL)	HDL inicial em pós-prandial (mg/dL)	HDL final em jejum (mg/dL)	HDL final em pós-prandial (mg/dL)	TG inicial em jejum (mg/dL)	TG inicial em pós-prandial (mg/dL)	TG final em jejum (mg/dL)	TG final em pós-prandial (mg/dL)
1	107	102	79	76	129	152	93	104
2	86	85	79	82	257	303	279	288
3	69	66	71	70	130	182	166	199
4	43	43	46	45	384	420	233	258
5	60	56	54	55	132	143	183	162
6	49	51	51	56	503	481	357	359
7	59	58	79	83	81	73	126	124
8	41	40	40	42	145	181	156	183
9	73	76	81	82	157	180	158	205
10	37	38	37	36	354	326	315	311
11	68	68	66	63	94	126	107	140
12	62	59	67	66	86	96	98	113
13	76	77	69	65	110	118	88	110
14	73	72	90	94	155	209	69	106
15	49	49	56	57	256	293	280	232
16	35	38	46	44	159	172	103	107
17	44	44	57	62	251	241	447	351
18	51	46	55	56	165	236	175	211

APÊNDICE D

Dados Brutos (5)

Grupo Gliclazida						
No.	Glicemia de jejum inicial (mg/dL)	Glicemia pós-prandial inicial (mg/dL)	Glicemia de jejum final (mg/dL)	Glicemia pós-prandial final (mg/dL)	Hemoglobina glicada inicial (%)	Hemoglobina glicada final (%)
1	179	208	161	184	8,90	7,20
2	107	130	110	117	7,80	6,10
3	127	193	83	119	8,10	5,30
4	204	273	167	277	10,30	8,90
5	157	201	135	154	8,10	6,60
6	256	318	178	241	11,10	8,80
7	125	159	118	173	7,70	6,00
8	227	287	154	207	10,60	7,90
9	284	377	199	312	11,30	9,10
10	267	342	135	222	10,90	7,10
11	129	132	94	167	8,60	5,30
12	175	229	125	120	10,10	7,00
13	131	189	124	169	7,60	6,50
14	175	313	110	252	9,30	6,80
15	124	213	101	160	8,10	6,30
16	180	273	116	185	9,80	6,80
17	266	304	143	158	9,80	6,80
18	126	230	118	225	9,10	7,20

APÊNDICE D

Dados Brutos (6)

Grupo Vildagliptina						
No.	Glicemia de jejum inicial (mg/dL)	Glicemia pós-prandial inicial (mg/dL)	Glicemia de jejum final (mg/dL)	Glicemia pós-prandial final (mg/dL)	Hemoglobina glicada inicial (%)	Hemoglobina glicada final (%)
1	153	290	109	168	8,00	5,30
2	173	210	177	206	9,40	7,80
3	156	176	119	183	7,50	6,30
4	197	282	178	280	9,10	8,10
5	173	291	114	163	8,20	5,90
6	157	219	132	197	9,20	7,50
7	177	316	127	244	8,20	6,80
8	119	183	103	138	7,50	5,60
9	160	207	117	208	8,70	6,10
10	261	416	137	227	10,60	7,60
11	128	119	121	172	7,40	6,40
12	157	256	150	265	8,80	7,20
13	169	243	106	194	8,70	7,40
14	194	261	132	118	9,00	6,90
15	165	222	173	224	10,30	7,80
16	183	218	158	187	8,30	7,10
17	132	142	105	101	7,90	6,50
18	183	295	135	227	9,60	7,90

APÊNDICE D

Dados Brutos (7)

Grupo Gliclazida								
No.	Insulina inicial (μU/mL)	Insulina Final (μU/mL)	Glucagon inicial (pg/mL)	Glucagon Final (pg/mL)	GLP1 inicial (pg/mL)	GLP1 final (pg/mL)	GIP inicial (pg/mL)	GIP final (pg/mL)
1	1158	1323	56,65	77,77	40,32	74,58	10,67	51,96
2	525	912	57,80	54,03	44,10	41,92	45,64	29,62
3	618	354	37,01	40,67	28,27	44,14	44,67	46,76
4	1125	726	94,18	81,04	29,60	47,72	77,98	47,56
5	1264	1203	75,99	71,41	30,91	34,86	25,47	43,24
6	446	476	18,48	1,56	34,72	24,37	13,49	10,77
7	601	1300	43,25	69,48	26,91	18,51	53,16	57,06
8	770	943	116,00	159,00	74,89	111,00	29,79	36,15
9	787	1459	145,00	168,00	110,00	163,00	45,76	50,71
10	695	1072	72,41	62,50	4,68	12,11	50,15	45,93
11	640	745	129,00	115,00	15,10	43,04	28,99	47,94
12	740	804	149,00	118,00	21,24	12,11	39,72	67,63
13	102	348	15,39	33,02	15,10	16,97	34,01	111,00
14	490	375	50,42	41,61	32,20	50,49	36,65	29,98
15	338	357	146,00	125,00	50,52	67,21	45,80	47,34
16	606	597	59,76	71,03	25,53	18,51	28,43	43,21
17	1275	1352	101,00	71,97	72,47	28,47	38,03	31,21
18	712	410	57,61	38,17	33,89	12,11	39,14	21,32

APÊNDICE D
Dados Brutos (8)

Grupo Vildagliptina								
No.	Insulina inicial (µU/mL)	Insulina Final (µU/mL)	Glucagon inicial (pg/mL)	Glucagon Final (pg/mL)	GLP1 inicial (pg/mL)	GLP1 final (pg/mL)	GIP inicial (pg/mL)	GIP final (pg/mL)
1	217	174	41,67	50,41	15,10	68,90	27,27	28,08
2	602	452	27,47	1,56	32,20	12,11	75,76	49,29
3	660	481	36,56	17,84	32,20	93,91	20,86	19,58
4	920	821	109,00	75,49	8,35	25,76	28,04	34,31
5	457	284	10,03	1,56	30,91	93,91	34,56	29,65
6	1589	1068	119,00	83,07	154,00	122,00	24,04	48,63
7	70	91	23,89	1,56	21,24	110,00	17,72	14,42
8	431	490	82,18	70,84	32,20	160,00	36,96	41,13
9	386	452	52,37	45,65	15,10	30,66	21,63	83,76
10	715	647	95,39	77,92	114,00	271,00	73,69	153,00
11	448	369	32,77	31,07	24,13	39,63	107,00	77,21
12	1007	955	34,23	24,97	18,23	10,40	13,97	15,44
13	1254	739	94,33	36,56	65,70	47,37	35,14	10,10
14	452	277	67,18	42,52	21,24	27,13	29,34	22,63
15	1809	1892	73,70	88,45	26,91	27,13	58,72	72,38
16	432	366	62,70	27,44	83,31	25,76	22,80	15,39
17	932	790	72,85	73,42	42,98	119,00	13,81	45,43
18	320	445	139,00	89,52	67,44	225,00	60,09	44,92

APÊNDICE D

Dados Brutos (9)

Grupo Gliclazida								
No.	GHRelina inicial (pg/mL)	GHRelina Final (pg/mL)	Peptídio C inicial (pg/mL)	Peptídio C Final (pg/mL)	TBAR inicial (nmol MDA/ml)	TBAR final (nmol MDA/ml)	TAOS inicial	TAOS final
1	49,57	14,41	2716	2875	9,15	7,18	246,95	255,91
2	9,58	6,68	1456	2090	7,37	8,02	248,18	260,25
3	16,93	9,59	1542	1284	6,91	8,59	273,93	246,72
4	53,60	17,71	2355	1969	9,26	7,09	226,53	196,55
5	71,80	17,25	1976	1937	9,02	7,23	253,65	303,49
6	12,17	7,43	1128	952	7,24	8,06	276,39	250,94
7	56,19	12,88	1931	2595	10,28	7,32	221,81	240,19
8	10,89	5,10	2291	2400	9,5	8,82	202,44	234,83
9	32,26	8,17	3507	5040	8,8	8,62	215,01	244,99
10	14,62	8,89	1046	1435	5,88	8,95	264,04	260,5
11	12,17	9,59	1446	1578	9,15	8,57	270,23	308,12
12	58,15	16,42	2494	2513	8,7	9,14	228,03	312,62
13	46,49	10,95	616	1271	8,37	9,22	232,65	314,98
14	36,25	7,43	1642	1353	8,99	10,27	275,07	290,55
15	12,17	6,68	1365	1645	9,82	9,71	242,81	247,88
16	31,43	11,61	2413	3223	11,08	9,79	231,09	249,49
17	46,17	13,19	2005	1983	11,27	8,82	269,05	230,93
18	29,72	8,17	1948	1529	10,17	7,06	357,15	310,17

APÊNDICE D

Dados Brutos (10)

Grupo Vildagliptina								
No.	GHRelina inicial (pg/mL)	GHRelina Final (pg/mL)	Peptídio C inicial (pg/mL)	Peptídio C Final (pg/mL)	TBAR inicial (nmol MDA/ml)	TBAR final (nmol MDA/ml)	TAOS inicial	TAOS final
1	34,69	9,59	1245	1075	7,45	7,08	254,94	245,3
2	14,62	6,68	1496	1372	8,35	7,48	253,65	272,02
3	28,85	6,68	1808	1428	10,47	7,84	235,67	249,49
4	16,93	8,89	1859	1633	8,45	7,48	321,51	304,64
5	16,93	9,59	1553	1385	7,91	8,28	218,53	233,3
6	9,58	7,43	2337	1953	6,31	8,49	463,25	359,81
7	83,62	19,37	882	759	8,91	8,64	279,85	318,35
8	80,05	26,57	1519	1711	7,91	7,94	271,36	274,67
9	57,32	15,09	833	1287	7,13	7,59	216,8	239,24
10	10,89	6,68	1444	1354	9,56	8,67	284,76	356,35
11	21,76	8,17	1124	1234	7,89	8,41	208,18	236,32
12	37,40	8,89	1964	2258	10,36	8,07	188,1	200,84
13	55,91	16,98	2454	1998	9,39	9,93	196,35	260,52
14	13,41	7,43	1097	1092	8,59	8,97	221,85	184,89
15	12,17	8,53	2971	2903	11,11	6,76	249,48	259,07
16	16,37	9,59	1059	854	11,27	7,71	248,04	223,45
17	96,03	30,40	2212	2786	8,88	7,26	267,79	308,98
18	44,84	13,80	1433	2126	12,47	8,09	256,29	249,22

ANEXO 1



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

Rua Capitão Francisco Pedro, 1290 – Rodolfo Teófilo – 60.430-370 – Fortaleza-CE
FONE: (85) 3366-8589 / 3366.8613 E-MAIL: cephuwc@huwc.ufc.br

Protocolo nº: 051.07.12

Pesquisador(a) Responsável: Miguel Nasser Hissa

Departamento / Serviço: Centro de Pesquisas em Diabetes e Doenças Endócrino-Metabólicas.
Título do Projeto: “Estudo comparativo de 16 semanas do efeito da vildagliptina com a gliclazida no estresse oxidativo, nas concentrações séricas pós-prandiais de triglicerídeos e lipoproteínas em pacientes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com metformina.”

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio analisou o projeto de pesquisa supracitado e, em tendo sido atendidas as pendências, baseando-se nas normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde (Resoluções CNS 196/96, 251/97, 292/99, 303/00, 304/00, 347/05, 346/05), resolveu classificá-lo como: **APROVADO**.

Salientamos a necessidade de apresentação de relatório ao CEP-HUWC da pesquisa dentro de 12 meses (data prevista: 04/09/2013).

Fortaleza, 04 de setembro de 2012.



Dra. Maria de Fátima de Souza
Coordenadora do CEP - HUWC

RECEBIDO

POR: Sammia
EM: 05/09/12

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

(Em duas vias firmadas por cada participante-voluntário (a) da pesquisa e pelo responsável)

Título do estudo: **Estudo comparativo entre vildagliptina e gliclazida em relação ÀS concentrações séricas de triglicerídeos, lipoproteínas correlacionado com estresse oxidativo em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 inadequadamente controlados com metformina após 16 semanas.**

Nome do Investigador Principal: Marcelo Rocha Nasser Hissa

Instituição:

Centro de Pesquisa em Diabetes e Doenças Endócrino-metabólicas
Rua Monsenhor Furtado, 1438 - Rodolfo Teófilo. 60430-350, Fortaleza, CE

Prezado (a)

Você está sendo convidado a participar de um estudo de pesquisa clínica. Seu médico do estudo (o médico conduzindo o estudo) determinou que você atende aos requerimentos iniciais para ser considerado como participante do estudo. Antes que concorde em participar neste estudo de pesquisa, é importante que você leia e compreenda a seguinte explicação sobre os procedimentos propostos. Esta declaração descreve a finalidade, procedimentos, benefícios, riscos, desconfortos e precauções do estudo. Nenhuma garantia ou promessa pode ser feita quanto aos resultados do estudo. Leia esta informação com atenção. Tire todas as suas dúvidas. O pessoal do estudo explicará quaisquer palavras ou informações que você não tenha entendido.

QUAL É O OBJETIVO DO ESTUDO?

Diabetes tipo 2 (DM2) é uma doença com grande prevalência mundial. Pacientes com Diabetes tem um risco muito aumentado para doença cardiovascular e AVC, sendo estas causadoras de 75% de todas as causas de mortalidade nesses pacientes. Evidências clínicas e experimentais têm sugerido que a inflamação e lesão dos vasos sanguíneos (estresse oxidativo) desempenham importantes papéis no surgimento das complicações do diabetes. A hiperglicemia ocasiona super produção de substâncias nocivas (radicais livres de oxigênio) os quais contribuem para a progressão do diabetes. As complicações cardiovasculares como a doença arterial coronariana, doença vascular periférica e AVC estão intimamente relacionadas ao acúmulo dessas substâncias. O diabetes também está associado a acúmulo de gorduras nos vasos (dislipidemia aterogênica). É sabido que uma redução de partículas de gorduras contribuem para a melhoria da aterosclerose em pacientes diabéticos

A Vildagliptina é uma medicação antidiabética oral . Esse medicamento aumenta os níveis sanguíneos de hormônios os quais melhoram a produção de insulina pelo pâncreas, facilitando o controle do diabetes; há também evidências clínicas de efeitos extra-pancreáticos (redução da inflamação e lesão dos vasos sanguíneos e redução da gordura sanguínea) os quais reduzem as complicações do diabetes, principalmente a aterosclerose

Este estudo tem como objetivo avaliar efeito da vildagliptina no estresse oxidativo e na gordura sanguínea após a alimentação e comparar com uma outra medicação antidiabética oral (glicazida) no DM2 inadequadamente tratado com metformina.

POR QUE FUI ESCOLHIDO? E QUANTAS PESSOAS PARTICIPARÃO DESTE ESTUDO?

Este estudo é direcionado aos pacientes com diabetes tipo 2 cujo controle de glicose permanece insuficiente apesar do tratamento com metformina. Após a realização inicial de alguns exames sanguíneos e caso você seja elegível para o estudo, você será medicado com vildagliptina ou glicazida além da metformina que já estará usando. A escolha da nova medicação dependerá de um sorteio ao acaso (randomização). Irão participar desse estudo 36 pacientes divididos em 2 grupos: Grupo vildagliptina (18 pacientes) e grupo glicazida (18 pacientes). Espera-se que sua participação voluntária neste estudo dure até 4 meses após o início do

tratamento com uma desses medicamentos.

EU SOU OBRIGADO A PARTICIPAR?

Sua participação neste estudo é estritamente voluntária. Você tem o direito de se retirar deste estudo a qualquer momento. A recusa em participar ou descontinuar o estudo não resultará em penalidades, comprometimento de seu tratamento médico, ou perda de benefícios aos quais, de outro modo, você tem direito. Você será removido deste estudo sem consideração de seu consentimento:

- caso não atenda os procedimentos do estudo,
- caso, no parecer do médico do estudo, seja no melhor do seu interesse,
- caso o Investigador encerre o estudo por qualquer motivo.

O investigador principal deverá encaminhar uma justificativa de interrupção do estudo ao Comitê de Ética em Pesquisa para análise; entretanto, o estudo somente poderá ser encerrado, após a análise dos motivos da descontinuidade pelo Comitê de Ética em Pesquisa que aprovou o estudo. Caso você interrompa o tratamento em estudo antes da conclusão do estudo, ou temporariamente por mais de 14 dias no total ou 7 dias consecutivos, você deve entrar em contato com o médico do estudo para sua própria segurança. Se o tratamento não for reiniciado, ele planejará uma última visita com uma avaliação completa conforme teoricamente planejado no final do período de tratamento de 4 meses. Você também deve trazer os medicamentos em estudo utilizados ou não.

QUAIS SÃO AS MINHAS RESPONSABILIDADES?

Durante o estudo, você deverá utilizar o monitor de glicose fornecido na visita inicial para medir o nível de glicose sanguínea em casa. Durante todo o estudo, você anotará nos diários de estudo: valores diários de glicose sanguínea e todos os episódios de hipoglicemia sintomática (momento exato, gravidade, contramedidas e valor da glicose no sangue). Será solicitado que você meça os níveis de glicose no sangue antes da administração da glicose sempre que houver suspeita de sintomas de hipoglicemia, a menos que considerações de segurança exijam resgate imediato com glicose. A cada visita, você devolverá os diários de estudo atualizados.

Caso decida participar neste estudo, seguir as instruções e comparecer às visitas do estudo são importantes para garantir que os resultados do estudo sejam

precisos. Caso seja uma mulher com potencial para engravidar, você deve utilizar método contraceptivo clinicamente aprovado, tal como contraceptivo oral, implante, injeções, dispositivo intrauterino (DIU) ou um método de barreira (diafragma, capa cervical ou preservativo) mais gel contraceptivo (ambos devem ser utilizados) durante todo o estudo. Se você engravidar enquanto estiver recebendo o medicamento em estudo, seu médico do estudo deve ser imediatamente informado.

Você será questionado, durante todo o estudo, sobre qualquer evento médico ou físico que você possa experimentar enquanto estiver recebendo o medicamento em estudo, bem como qualquer outro medicamento ou tratamento que você possa ter recebido. Alguns medicamentos não são permitidos durante o estudo: Para quaisquer doenças ou lesões, você deve entrar em contato imediatamente com o médico do estudo, Dr. Marcelo Rocha Nasser Hissa, que pode ser encontrado no seguinte endereço: Rua Monsenhor Furtado, 1438 – Salas 101/103 – Rodolfo Teófilo, CEP 60430-350, Fortaleza-CE e telefones (85) 3214-6530 (horário comercial) e (85) 9994-5095 (fora do horário comercial), ou em uma situação de emergência, procure atendimento adequado. A participação em um estudo clínico pode ser uma responsabilidade a mais em sua rotina. Considere os compromissos e responsabilidades do estudo como participante de estudo clínico ao decidir participar. É importante que você revele toda a história médica relevante ao médico e à equipe do estudo. É importante saber se você está tomando qualquer medicamento, seja prescrito ou não. Você deve seguir com atenção todas as instruções referentes ao estudo e cumprir com as mesmas.

Você deve informar seu médico do estudo sobre qualquer efeito colateral ou novo problema de saúde que venha se desenvolver durante sua participação neste estudo. Novos achados significativos em relação a sua segurança lhe serão informados.

O QUE ACONTECERÁ COMIGO SE EU DECIDIR PARTICIPAR?

Foram agendadas 7 visitas durante o estudo nas semanas -2, 0, 4, 8, 12, 16 e 20. Seu tratamento atual contra diabetes será continuado e será acrescentada de uma nova medicação (vildagliptina ou gliclazida) no dia após a Visita 2 (semana 0).

Nas visitas correspondentes as semanas -2 e 8 você será submetido a

exames laboratoriais sanguíneos (retirada de 3 ml sangue, correspondente a 1/2 colher de sopa); nas correspondente as semanas 0 e 16 serão retiradas 12 ml de sangue. Nesse dia você será convidada a ingerir uma solução industrial (*shake-Insure plus*) que se trata de um composto dietético substituto de uma refeição completa e de sabor limão ou chocolate. Além do exame em jejum, você será submetido a 3 outras retiradas de sangue 2, 3 e 4 horas após a ingestão de do Insure plus. Para isso será necessário a colocação de cateter agulhado (chamado de *butterfly*) que é um dispositivos endovenosos cilíndrico, canulado e perfurantes destinados a retirada de amostras sanguíneas ou infusão de soluções líquidas, na direção exterior corporal ou interior dos vasos, nos respectivos sentidos do fluxo. Possuem uma extremidade destinada à perfuração e à penetração das estruturas corporais e outra, ao “plug adaptador”, para promover conexões com seringa(s) ou equipo. O incomodo sentido pela aplicação desse cateter, corresponde a dor sentida pela punção da veia no ato da realização do exame sanguíneo.

Na visita final, seu médico do estudo decidirá qual é o melhor tratamento para que você mantenha nesse momento. Você não será cobrado pelos medicamentos do estudo (vildagliptina, gliclazida), pelo monitor de glicose (e todo o equipamento necessário), e pelas consultas e exames relacionados ao estudo.

O QUE ACONTECERÁ QUANDO O TRATAMENTO TERMINAR?

Caso seja necessário continuar o seu tratamento após o final do estudo, o médico do estudo irá garantir o seu retorno aos cuidados usuais praticados na instituição.

QUAIS SÃO OS POSSÍVEIS BENEFÍCIOS DE MINHA PARTICIPAÇÃO?

O principal benefício esperado é um controle melhor de seus níveis de glicose sanguínea e HbA1c e acompanhamento médico estrito. Você receberá o equipamento para auto monitoramento da glicose no sangue durante todo o período do estudo e será autorizado a mantê-lo após o término do estudo. Você será então capaz de desempenhar um melhor controle glicêmico que previne o acesso ou progressão das complicações dessa doença. Você não precisa participar neste

estudo para obter tratamento para seu diabetes. Existem outras terapias anti-diabéticas disponíveis. Caso tenha qualquer dúvida em relação às opções alternativas, pergunte ao seu médico do estudo. Você e seu médico do estudo podem decidir que tratamento é melhor para você.

O QUE ACONTECE SE NOVAS INFORMAÇÕES SE TORNAREM DISPONÍVEIS?

Você será informado pelo seu médico do estudo o quanto antes de toda nova informação relevante que se torne disponível no decorrer deste estudo e que possa afetar sua decisão em participar. Seu médico do estudo discutirá com você se você deseja ou não continuar no estudo. Se você decidir se retirar, seu médico do estudo tomará providências para que você continue recebendo os cuidados médicos necessários.

E COM RELAÇÃO À CONFIDENCIALIDADE?

A garantia de sigilo dos seus dados, de acordo com as normas brasileiras, será assegurada. Toda informação obtida durante este estudo, incluindo os registros médicos, dados pessoais e da pesquisa são confidenciais. Sua identidade pessoal, quer dizer, seu nome, endereço e outros dados, permanecerão sob sigilo, no centro de estudos. A forma de garantir este sigilo será identificá-lo(a) através de um código numérico, data de nascimento e as iniciais do seu nome. Somente a equipe do estudo será capaz de ligar o código numérico ao seu nome completo. Durante sua participação neste estudo clínico, seu médico do estudo irá coletar seus dados pessoais e os dados sobre sua saúde.

Você tem o direito de acessar seus dados junto ao médico do estudo e pedir correções, caso estes estejam errados ou incompletos. Você também tem o direito de acessar seus registros médicos e os resultados dos seus exames a qualquer momento durante a sua participação neste estudo de pesquisa.

Caso você seja acompanhado por um médico pessoal, e caso você concorde com isso, o médico do estudo informará este médico sobre sua participação no estudo. Ao assinar este termo de consentimento livre e esclarecido, você concorda que as informações sobre sua saúde possam ser usadas e divulgadas durante este estudo

de pesquisa. Além disto, seus dados codificados podem ser usados em publicações científicas.

QUEM REVISOU ESTE ESTUDO?

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio da UFC que revisa todos os estudos desenvolvidos no centro de pesquisa de seu do estudo, aprovou este documento, bem como o protocolo do estudo no qual você poderá estar participando.

COMO FICAM OS CUSTOS, OS RISCOS E MINHA SEGURANÇA?

O(s) medicamento(s) do estudo, será(ão) dado(s) a você sem nenhum custo durante o estudo. O Centro de Pesquisas em Diabetes e Doenças Endócrino metabólicas arcará com as despesas relacionadas a todos os exames requeridos pelo estudo. Portanto, sua participação neste estudo não terá nenhum custo adicional para você. No entanto, sua participação neste estudo não será remunerada.

CONTATOS PARA MAIORES INFORMAÇÕES.

O Investigador Principal deste estudo, médico do estudo, é o Dr. Marcelo Rocha Nasser Hissa, que pode ser encontrado no seguinte endereço: Rua Monsenhor Furtado, 1438 – Salas 101/103 – Rodolfo Teófilo, CEP 60430-350, Fortaleza-CE e telefones (85) 3214-6530 (horário comercial) e (85) 9994-5095 (fora do horário comercial). Em qualquer fase do estudo, você terá acesso ao investigador e sua equipe para comunicar sintomas inesperados e não habituais durante o estudo, esclarecer dúvidas ou pedir informações adicionais.

Se você tiver alguma dúvida ou quiser alguma informação adicional sobre seus direitos como paciente de pesquisa/voluntário ou sobre os aspectos éticos do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio da UFC, no endereço Rua Capitão Francisco Pedro, 1290 – Rodolfo Teófilo, CEP 60430-370, Fortaleza- CE e no telefone (85) 3366-8589

NÚMERO DO PACIENTE NO ESTUDO: _____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1. Eu li ou leram para mim o termo de consentimento livre e esclarecido para esse estudo. Recebi todas as explicações sobre a natureza, objetivo, duração, efeitos e riscos previsíveis do estudo, assim como sobre as minhas responsabilidades. As minhas perguntas foram respondidas satisfatoriamente.
2. Concordo em participar desse estudo. Concordo em cooperar totalmente com o médico do estudo e entrarei em contato com ele/ela imediatamente caso eu apresente quaisquer sintomas inesperados ou não usuais durante o estudo. Durante o período do estudo, eu informarei ao médico do estudo sobre quaisquer outros tratamentos médicos que eu possa vir a precisar.
3. Informei ao médico do estudo sobre todas as minhas doenças e medicações que venho usando, além de informar sobre todas as minhas consultas médicas recentes.
4. Informei também ao médico do estudo sobre qualquer participação minha em outros estudos clínicos no último ano.
5. Estou ciente de que se não cooperar com os pedidos e as orientações do médico do estudo, posso vir a me prejudicar ao participar deste estudo.
6. Entendo que minha participação no estudo é voluntária e que posso me recusar a participar ou posso sair do estudo a qualquer momento. Caso eu recuse participar deste estudo, não serei penalizado de nenhuma forma e minha decisão não prejudicará qualquer cuidado médico ao qual tenho direito
7. Representantes legais do patrocinador, Comitê de Ética em Pesquisa e autoridades regulatórias nacionais e ou internacionais poderão examinar e copiar meus registros médicos para verificar as informações neles coletadas. Ao assinar este documento, autorizo este uso de meus registros.
8. Receberei uma cópia assinada e rubricada em todas as páginas deste consentimento.

Nome do Paciente: _____

(a ser preenchido pelo paciente)

Assinatura do Paciente: _____

(ou nome e assinatura do representante legal, se aplicável)

Data: _____

Nome da Testemunha : _____

Assinatura da Testemunha _____

(se o paciente for deficiente visual ou analfabeto, se aplicável)

Data: _____

Investigador/Sub-investigador ou pessoa que conduziu a discussão sobre o Termo de

Consentimento Livre e Esclarecido

Confirmo que expliquei pessoalmente a natureza, propósito, duração, efeitos e riscos previsíveis do estudo ao paciente acima mencionado.

Nome: _____

Assinatura: _____

Data: _____