



UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS PASSO FUNDO
CURSO DE MEDICINA

MATHEUS SCHMECHEL DE ALMEIDA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DOS INIBIDORES DA DIPEPTIDIL PEPTIDASE 4
(DDP-4) EM MONOTERAPIA E O DESENVOLVIMENTO DE PANCREATITE
AGUDA (PA): UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

PASSO FUNDO, RS
2018

MATHEUS SCHMECHEL DE ALMEIDA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DOS INIBIDORES DA DIPEPTIDIL PEPTIDASE 4
(DDP-4) EM MONOTERAPIA E O DESENVOLVIMENTO DE PANCREATITE
AGUDA (PA): UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado como requisito para obtenção do grau de Bacharel em Medicina no curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul – Campus Passo Fundo.

Orientador: Prof. Dra. Claudete Maria Zanatta

PASSO FUNDO, RS

2018

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Almeida, Matheus Schmechel de
ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DOS INIBIDORES DA DIPEPTIDIL
PEPTIDASE 4 (DDP-4) EM MONOTERAPIA E O DESENVOLVIMENTO
DE PANCREATITE AGUDA (PA): UMA REVISÃO SISTEMÁTICA /
Matheus Schmechel de Almeida. -- 2018.
49 f.

Orientadora: Dra. Claudete Maria Zanatta.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de
Medicina, Passo Fundo, RS , 2018.

1. Diabetes Mellitus Tipo 2. 2. Inibidores da DPP-4.
3. Pancreatite Aguda. I. Zanatta, Claudete Maria,
orient. II. Universidade Federal da Fronteira Sul. III.
Título.

MATHEUS SCHMECHEL DE ALMEIDA

ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DOS INIBIDORES DA DIPEPTIDIL PEPITIDASE 4
(DPP-4) EM MONOTERAPIA E O DESENVOLVIMENTO DE PANCREATITE AGUDA
(PA): UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.

Trabalho de conclusão de curso de graduação
apresentado como requisito para obtenção de grau de
Bacharel em Medicina da Universidade Federal da
Fronteira sul.

Orientador: Prof. Dr.^a Claudete Maria Zanatta

Este trabalho de conclusão de curso foi defendido e
aprovado pela banca em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr.^a Claudete Maria Zanatta – UFFS

Prof. Me. Darlan Martins Lara - UFFS

Prof.^a Me. Ciciliana Maíla Zilio Rech - UPF

Dedico esse trabalho a minha mãe, Loinir, por ter sido tão essencial para o sucesso dessa caminhada.

Dedico também ao meu namorado, Mateus, pessoa que deu um novo sentido a essa conquista e que me apoia incondicionalmente nessa jornada.

RESUMO

Trata-se do volume final do Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito para obtenção do grau de Bacharel em Medicina no curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul – Campus Passo Fundo, elaborado de acordo com o Manual de Trabalhos Acadêmicos da Universidade Federal da Fronteira Sul – 2014. Sua estrutura é composta por introdução, desenvolvimento / projeto de pesquisa, relatório de atividades, artigo científico (elaborado de acordo com as normas da revista Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia), considerações finais, referências e apêndices. Foi executado pelo acadêmico Matheus Schmechel de Almeida, com colaboração da acadêmica Renata Guerra Casarin e orientado pela Prof^ª. Dr^ª. Claudete Maria Zanatta durante o decorrer das disciplinas de Trabalho de Conclusão de Curso I e Trabalho de Conclusão de Curso II, cursadas durante o 9º e 11º semestres nos anos de 2017 e 2018, respectivamente.

Palavras chave: dipeptidil peptidase 4, inibidores da DDP-4, diabetes *mellitus*, pancreatite aguda.

ABSTRACT

This is the final tome of undergraduate thesis presented as a requirement to obtain a Bachelor of Medicine degree in the Medicine course of the Universidade Federal da Fronteira Sul- Passo Fundo Campus and was elaborated according to the Manual de Trabalhos Acadêmicos of the Universidade Federal da Fronteira Sul - 2014. Its structure is composed by introduction, research development / project, activity report, scientific article (elaborated according to the norms of the Brazilian Archives of Endocrinology and Metabology), final considerations, references and appendices. It was executed by the academic Matheus Schmechel de Almeida, with the collaboration of the academic Renata Guerra Casarin and guided by Prof^ª. Dr.^a Claudete Maria Zanatta during the course of the subjects of TCC I and TCC II, studied during the 9th and 11th semesters in the years of 2017 and 2018, respectively.

Key words: dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, diabetes mellitus, acute pancreatitis.

Sumário

1. INTRODUÇÃO	9
2. DESENVOLVIMENTO	9
2.1 PROJETO DE PESQUISA	10
2.1.1 RESUMO	10
2.1.2 TEMA.....	10
2.1.3 PROBLEMA	10
2.1.4 HIPÓTESES.....	10
2.1.5 OBJETIVOS.....	10
2.1.6 JUSTIFICATIVA.....	11
2.1.7 REFERENCIAL TEÓRICO	11
2.1.8 METODOLOGIA	12
2.1.9 REFERÊNCIAS	15
2.1.10 ANEXOS.....	16
2.2 RELATÓRIO DE PESQUISA.....	20
2.2.1 ALTERAÇÕES NO PROJETO ORIGINAL.....	20
3. ARTIGO CIENTÍFICO.....	21
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	31
5. REFERÊNCIAS	31
6. APÊNDICES.....	33
6.1 APÊNDICE A: NORMAS TÉCNICAS PARA SUBMISSÃO DO ARTIGO CIENTÍFICO	33
6.2 APÊNDICE B: FORMULÁRIO DE ANÁLISE DOS ESTUDOS.....	37
6.3 APÊNDICE C: FORMULÁRIO DE ANÁLISE DOS ESTUDOS.....	39
6.4 APÊNDICE D: FORMULÁRIO DE ANÁLISE DOS ESTUDOS	41
6.5 APÊNDICE E: FORMULÁRIO DE ANÁLISE DOS ESTUDOS.....	43
6.6 APÊNDICE F: FORMULÁRIO DE ANÁLISE DOS ESTUDOS	45
6.7 APÊNDICE G: FORMULÁRIO DE ANÁLISE DOS ESTUDOS	47

1. INTRODUÇÃO

O Diabetes *Mellitus* (DM) é uma doença que afeta 415 milhões de pessoas no mundo e ocorre quando o organismo não consegue produzir a quantidade necessária de insulina ou utilizá-la de maneira adequada. A insulina é um hormônio pancreático necessário para a internalização da glicose para o meio intracelular (IDF, 2015). A hiperglicemia decorrente dessa doença causa disfunção e danos em vários órgãos; especialmente aos olhos, rins, coração, vasos sanguíneos e nervos (XU, 2017).

As duas principais formas de apresentação da doença são o DM tipo 1 e o DM tipo 2. O DM tipo 1 caracteriza-se por uma deficiência total ou quase total da secreção de insulina devido à destruição das células pancreáticas produtoras deste hormônio. O DM tipo 2 é um grupo heterogêneo de distúrbios com graus variáveis de resistência insulínica, menor secreção de insulina e maior produção intrínseca de glicose (KASPER, 2015).

Para o tratamento do DM tipo 1 a insulinoterapia é mandatória e deve ser acompanhada de estratégias comportamentais, como educação alimentar e mudanças no estilo de vida. Enquanto isso, para o tratamento do DM tipo 2 as estratégias comportamentais devem ser iniciadas como primeira linha de tratamento para o controle da doença juntamente com a adoção de terapias medicamentosas (ADA 2017).

A terapia incretínica emergiu recentemente com agentes atrativos para o tratamento do DM2 e baseia-se na modulação do hormônio Glucagon-like-peptide-1 (GLP-1), que promove a liberação de insulina e redução da glicemia durante as refeições. As duas classes medicamentosas dessa terapia são os agonistas e análogos do GLP-1 e os inibidores da dipeptidil peptidase (DPP-4), que previnem a diminuição dos níveis séricos de GLP-1. Ambos possuem um atrativo perfil de efeitos colaterais sem causar hipoglicemia e ganho de peso (TRAN, 2017). Porém, alguns estudos têm demonstrado correlação entre utilização da terapia incretínica e desfechos desfavoráveis como pancreatite aguda (PA) e adenocarcinoma pancreático (BUTLER, CASES, SINGH, TSENG).

Devido às grandes incidências e prevalências do diabetes na população mundial e dos altos custos gerados, é importante que as terapias disponíveis sejam exaustivamente estudadas e conhecidas para que o tratamento se baseie nas medicações com melhor perfil de segurança e efetividade. Para isso, o presente estudo visa avaliar a correlação da terapia incretínica com desfechos desfavoráveis, seu perfil de segurança e efetividade.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 PROJETO DE PESQUISA

2.1.1 RESUMO

O presente trabalho tem como objetivo descrever a utilização das terapias incretínicas no controle do diabetes mellitus tipo 2, seu perfil de segurança e avaliar a associação com desfechos desfavoráveis, como pancreatite aguda e adenocarcinoma pancreático. Para tanto, será realizada uma revisão sistemática nas principais bases de dados científicas buscando a descrição dos mecanismos fisiológicos dessa terapia e a sua associação com os desfechos estudados. Serão gerados descritores em saúde capazes de combinar os objetos de estudos e gerados critérios de inclusão ou exclusão para a seleção dos estudos analisados, após, os dados serão combinados e discutidos. O estudo faz parte das disciplinas de Trabalho de Conclusão de Curso 1 e 2 do curso de medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul e será desenvolvido a partir de setembro de 2017 com previsão de conclusão no próximo semestre corrente sob orientação da professora Dr.^a Claudete Maria Zanatta.

2.1.2 TEMA

Associação entre a terapia incretínica para o Diabetes *Mellitus* tipo 2 com o desenvolvimento de câncer de pâncreas e de pancreatite aguda.

2.1.3 PROBLEMA

As terapias incretínicas para o Diabetes *Mellitus* tipo 2 estão associadas à maiores taxas de incidência de câncer de pâncreas e de pancreatite aguda?

2.1.4 HIPÓTESES

2.1.4.1 HIPÓTESE ALTERNATIVA

As terapias incretínicas para o Diabetes *Mellitus* tipo 2 estão associadas à maiores taxas de incidência de câncer de pâncreas e pancreatite aguda.

2.1.5 OBJETIVOS

Determinar a segurança da utilização das terapias incretínicas para o tratamento do Diabetes *Mellitus* tipo 2, de forma a avaliar a associação com o câncer de pâncreas e a pancreatite aguda.

Realizar uma ampla revisão sistemática na literatura científica que auxilie médicos e pacientes na tomada de decisões na escolha da melhor terapia para cada caso, através de correlatos de segurança e efetividade.

Produzir uma metanálise dos resultados obtidos, caso seja viável.

2.1.6 JUSTIFICATIVA

As terapias incretínicas foram recentemente difundidas para o tratamento do Diabetes *Mellitus* tipo 2 e se mostraram promissoras através do seu grande potencial de reduzir a glicemia de forma glicose dependente e do baixo risco de produzir hipoglicemia.

A partir da divulgação de estudos que associaram as terapias incretínicas ao aumento das taxas de câncer de pâncreas e pancreatite aguda, a associação do uso desses medicamentos com os desfechos em questão vem sendo questionada. Assim, se faz importante o esclarecimento dessas informações para fornecer dados confiáveis sobre a segurança e eficácia dessas classes medicamentosa.

2.1.7 REFERENCIAL TEÓRICO

Segundo a International Diabetes Federation, Diabetes é uma condição crônica que afeta 415 milhões de adultos no mundo e que ocorre quando o corpo não é capaz de produzir quantidade suficiente de insulina ou usá-la de forma adequada. A insulina é um hormônio produzido pelo pâncreas e necessário para o transporte da glicose da corrente sanguínea para o interior das células. A inefetividade desse transporte acarreta o que é chamado de hiperglicemia, níveis elevados de glicose na corrente sanguínea que são prejudiciais à vários órgãos e sistemas do corpo humano. A hiperglicemia de longa data causa disfunção e danos especialmente aos olhos, rins, coração, vasos sanguíneos e nervos (XU, 2017).

A American Diabetes Association, recomenda o uso da metformina como medicamento de primeira linha para o tratamento da hiperglicemia causada pelo Diabetes *Mellitus* tipo 2 e, caso o controle desejado não seja obtido em monoterapia, recomenda a associação com outras classes de medicamentos, incluindo a terapia incretínica composta pelos agonistas e análogos do GLP-I e os inibidores da dipeptidil peptidase - 4(DPP-IV) (ADA 2017).

O GLP-1 é um potente hormônio incretínico, composto por 30 aminoácidos, de suma importância na homeostasia da glicose por uma via glicose-dependente de produção e secreção de insulina capaz de restaurar a função secretória diminuída das células β -pancreáticas e pela ação inibitória na secreção de glucagon. Isso tudo faz do GLP-1 um candidato ideal para o tratamento do DM2, apesar da significativa limitação devido a sua curta meia vida (menos de 2 minutos). O GLP-1 promove esses efeitos através do aumento do número de células – β por inibição da apoptose, estimulação da neogênese e promoção da proliferação (XU, 2017).

Os inibidores da DPP-4, enzima que degrada o hormônio GLP-1, foram desenvolvidos a partir do conhecimento prévio da fisiologia do hormônio e do conhecimento da molécula alvo

(DPP-4). O conhecimento e a possibilidade de modificação de apenas parte da molécula terciária da DPP-4 permitiu o desenvolvimento dessa classe de medicamentos com atividade específica para apenas uma das funções da enzima, o que contribuiu para o seu específico mecanismo de ação e seu restrito perfil de efeitos adversos (DEACON, 2010).

Apesar do grande potencial para utilização no tratamento do DM2 e da segurança quanto aos efeitos adversos e hipoglicemia, alguns estudos associaram o uso da terapia incretínica a desfechos desfavoráveis, como pancreatite aguda e adenocarcinoma pancreático (BUTLER, CASES, SING, TSENG).

A terapia incretínica resultou em uma expansão dos compartimentos endócrinos e exócrinos pancreáticos e um aumento na proliferação e hiperplasia de células – alfa e, mais tardiamente, em displasia de células – alfa com potencial de evolução para tumores neuroendócrinos (BUTLER, 2013).

Em investigação sobre o papel dos receptores do GLP – 1 (GLP-1R) no adenocarcinoma ductal pancreático, o status de expressão do GLP-1R não se correlacionou com o prognóstico do paciente. No entanto, 73% dos linfonodos metastáticos eram positivos para a expressão do GLP-1R e alguns tumores com invasão perineural e linfovaskulares também se mostraram positivos. Dessa forma, os autores concluíram que o GLP-1R não é um fator prognóstico independente em pacientes com adenocarcinoma ductal pancreático, mas parece ter alguma implicação na capacidade metastática do tumor (CASES, 2015).

Um estudo retrospectivo que analisou os prontuários de 1269 indivíduos hospitalizados por pancreatite aguda associou o uso das terapias incretínicas a aumento no risco de desenvolvimento de pancreatite aguda (SINGH, 2013).

No estudo retrospectivo (TSENG, 2016), em que cadastros de segurados de saúde americanos foram analisados, a utilização do incretínico sitagliptina foi associada com aumento no risco de desenvolvimento de câncer de pâncreas. O Hazard ratio encontrado foi 1.4 (1.13 – 1.75).

2.1.8 METODOLOGIA

2.1.8.1 TIPO DE ESTUDO

O trabalho caracteriza-se por uma revisão sistemática de literatura, que terá como fonte de dados artigos científicos que relatem os resultados de ensaios clínicos randomizados referentes à utilização das terapias incretínicas.

2.1.8.2 AMOSTRA

Diabéticos tipo 2 em tratamento com as terapias incretínicas.

2.1.8.3 INTERVENÇÃO

Utilização da terapia incretínica.

2.1.8.4 COMPARAÇÃO

Incidência de desfechos desfavoráveis em usuários da terapia incretínica.

2.1.8.5 DESFECHOS CLÍNICOS

Câncer de pâncreas: incidência para diabéticos usuários e não usuários das terapias incretínicas.

Pancreatite: incidência em diabéticos usuários e não usuários das terapias incretínicas.

2.1.8.6 LOCALIZAÇÃO DOS ESTUDOS

Os estudos analisados serão pesquisados na base de dados MEDLINE/Pubmed, LILACS e ScienceDirect com a utilização dos descritores disponíveis no MeSH: *pancreatitis*, *incretins* e *pancreatic neoplasms* que serão combinados em cada termo definido com o conector *OR* e entre os termos com o conector *AND*. Para localizar os ensaios clínicos será adicionado o filtro sugerido pelas diretrizes metodológicas de elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados do Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

2.1.8.7 SELEÇÃO DOS ESTUDOS PARTICIPANTES

A busca, seleção e revisão dos artigos e análise dos critérios de inclusão será feita em duplicata pelos acadêmicos Matheus Schmechel de Almeida e Renata Gasparin, os casos discordantes serão avaliados pela professora orientadora Dr^a. Claudete Zanatta. Serão feitas 2 seleções, a primeira a partir da leitura dos títulos e resumos, e a segunda, para aqueles que atenderem aos critérios iniciais (disponíveis no apêndice 1), a partir da análise integral dos estudos, serão excluídas as duplicatas.

2.1.8.8 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão utilizados os seguintes critérios de inclusão: ensaios clínicos publicados em língua inglesa, no intervalo de tempo de janeiro de 2012 até maio de 2018, que analisem a relação entre a utilização da terapia incretínica para o Diabetes *Mellitus* tipo 2 e a incidência de desfechos desfavoráveis como o câncer de pâncreas e pancreatite aguda, e que estejam disponíveis gratuitamente.

2.1.8.9 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos os estudos realizados com animais e publicações tais como: revisões de literatura, dissertações, teses, editoriais e diretrizes clínicas.

2.1.8.10 AVALIAÇÃO METODOLÓGICA DA QUALIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos será feita através da escala Jadad. Esta escala avalia e classifica cinco tópicos específicos, disponíveis no apêndice 1, e atribui pontuação que varia de 0 a 5, sendo uma pontuação menor que 3 considerada como estudo de baixa qualidade e uma pontuação maior ou igual a 3 considerada de estudos de alta qualidade (JADAD et al., 1996).

2.1.8.11 COLETA DE DADOS

Para cada estudo aprovado na análise inicial, será realizada avaliação secundária através do Formulário Para Análise e Caracterização dos Estudos Incluídos disponível no apêndice 2. Serão coletadas as variáveis de cada estudo, como: identificação (título, revista, ano de publicação, volume, número e autores) e características metodológicas (randomização, ocultação, número de pacientes, perda durante o seguimento, critérios de inclusão, critérios de exclusão, intervenções e análise dos dados). Os dados extraídos dos estudos incluídos nesta revisão serão analisados de acordo com seus resultados, e os resultados serão apresentados em forma descritiva.

2.1.9 REFERÊNCIAS

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medicinal Care in Diabetes – 2017. Virgínia: Alexandria, 2017.
- BUTLER, A. M. T. *et al.* Marked Expansion of Exocrine and Endocrine Pancreas With Incretin Therapy in Humans With Increased Exocrine Pancreas Dysplasia and the Potential for Glucagon-Producing Neuroendocrine Tumors. **Diabetes**. California, v. 62, n. 7, jul. 2013.
- CASES, A. T. H. *et al.* Significance of expression of glucagon-like peptide 1 receptor in pancreatic cancer. *Oncology Reports*. Fukuoka, v. 34, n. 4, mai. 2015.
- DEACON, F. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. **Diabetes, Obesity And Metabolism**, Copenhagen, Blackwell, v. 13, n. 1, nov., 2010.
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF diabetes atlas. 7 ed.** Bruxelas: Karakas Print, 2015.
- JADAD, A. R. D. *et al.* **Assessing the Quality of Reports of Randomized Clinical Trials: Is Blinding Necessary?** *Control Clin Trials*. Amsterdã. v. 17, n. 1, fev. 1996.
- KASPER, Denis L. *et al.* **Harrison's Principles of Internal Medicine. 19. ed.** New York: McGraw, 2015.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica.** Brasília, Editora do Ministério da Saúde, 2014.
- SINGH, S. H. T. *et al.* Glucagonlike Peptide 1–Based Therapies and Risk of Hospitalization for Acute Pancreatitis in Type 2 Diabetes Mellitus A Population-Based Matched Case-Control Study. *AMA Intern Med*. Chicago, v. 173, n.7, fev. 2013.
- TRAN, KL. Y. S. Overview of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes. **American Health & Drugs Benefits**, New York, v. 10, n. 4, jun. 2017.
- TSENG, Chin-Hsiao. Sitagliptin and pancreatic cancer risk in patients with type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest*. Taiwan, v. 46, n.1, mar. 2016.
- XU, F. K. N. *et al.* Bioactivity of a modified human Glucagon-like peptide-1. **PLoS ONE**. Beijing, v. 12, n.2, fev. 2017.

2.1.10 ANEXOS

2.1.10.1 APÊNDICE 1

REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

FICHA CLÍNICA PARA ANÁLISE DOS ESTUDOS

Revisor: () Matheus Schmechel de Almeida, () Sofia Japur Ihjaz, () Claudete Maria Zanatta DATA: __/__/____

Autor : _____ Ano: _____

Título:

DADOS DO ESTUDO-ESCALA JADAD

O estudo foi descrito como randomizado? () sim, () não

A randomização descrita foi adequada? () sim, () não

O estudo foi descrito como duplo cego? () sim, () não

O método de ocultação foi adequado? () sim, () não

Houve descrição dos critérios de exclusão e taxa de perdas? () sim, () não

Nota escala Jadad: _____

Participantes

Apropriados para a pergunta da pesquisa? () sim, () não, () indefinido

Intervenção

Adequada para a pesquisa? () sim, () não, () indefinido

Observações:

RESULTADO DA TRIAGEM INICIAL

INCLUÍDO EXCLUÍDO AVALIAÇÃO ADICIONAL

2.1.10.2 APÊNDICE 2**REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA****FORMULÁRIO PARA ANÁLISE E CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS
INCLUÍDOS**

Revisor: () Matheus Schmechel de Almeida, () Sofia Japur Ihjaz, () Claudete
Maria Zanatta DATA:
__/__/____

Autor : _____ Ano:____

Título:_____

IDENTIFICAÇÃO DO ESTUDO

Título:

Revista:

Ano de publicação:

Volume:

Número:

Autores:

MÉTODO

Randomização:

Ocultação:

Número de pacientes:

Perda durante o seguimento:

Critérios de inclusão:

Critérios de exclusão:

Intervenção experimento:

Intervenção controle:

Análise de dados:

DESFECHOS-RESULTADOS

Descrever: _____

NOTAS

Fontes de investimento:

Aprovação ética:

Conflito de interesses dos autores:

AVALIAÇÃO DE VIÉSES

() adequada, () inadequada, () nova avaliação

Justificativa:

RESULTADO DESTA AVALIAÇÃO

() incluído, () excluído, () nova avaliação

Justificativa:

2.2 RELATÓRIO DE PESQUISA

2.2.1 ALTERAÇÕES NO PROJETO ORIGINAL

Durante a execução da pesquisa alguns itens do projeto original foram alterados para manter a viabilidade do trabalho, são eles:

- Substituição da segunda revisora Sofia Japur Ijahz por Renata Guerra Casarin.
- Exclusão da investigação do desfecho câncer pancreático devido ao nulo de estudos nos moldes propostos.
- Limitação da pesquisa apenas para a base de dados Medline/Pubmed devido ao tempo limitado de execução e ao grande número de estudos encontrados.
- Fusão das fichas de análise dos artigos.
- Inclusão da ferramenta Start (State Of The Art Through Systematic Review) versão 2,3.4.2. para revisão, classificação e organização dos estudos encontrados por reduzir a necessidade de material físico e agilizar a execução da pesquisa.

1 **3. ARTIGO CIENTÍFICO**

2 **ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DOS INIBIDORES DA DIPEPTIDIL PEPTIDASE 4 (DDP-4) EM**
3 **MONOTERAPIA E O DESENVOLVIMENTO DE PANCREATITE AGUDA (PA): UMA REVISÃO**
4 **SISTEMÁTICA**

5 Matheus Schmechel de Almeida, Renata Guerra Casarin e Claudete Maria Zanatta. Curso de Medicina.
6 Universidade Federal Da Fronteira Sul - UFFS. Passo Fundo, Brasil.

7 Matheus Schmechel de Almeida: Rua Fagundes dos Reis 622, apartamento 1004, CEP: 99010 - 010. Tel:
8 54996662325.

9 **ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DOS INIBIDORES DA DIPEPTIDIL PEPTIDASE 4 (DDP-4) EM**
10 **MONOTERAPIA E O DESENVOLVIMENTO DE PANCREATITE AGUDA (PA): UMA REVISÃO**
11 **SISTEMÁTICA**

12 Palavras-chave: Dipeptidil Peptidase 4, inibidores da DDP-4, diabetes melito, pancreatite aguda.

13 Total de palavras: 1693.

14 Revisão Sistemática.

15

16

17

18

19

20

21

22

23

RESUMO

24

25 **OBJETIVO:** Este trabalho teve por objetivo esclarecer a associação entre o uso dos inibidores da DPP-IV em
26 monoterapia e o desenvolvimento de pancreatite aguda.

27 **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foi realizada uma busca na base de dados MEDLINE/PUBMED com a
28 intenção de localizar ensaios clínicos randomizados que avaliaram a associação entre o uso de inibidores da
29 DPP-IV e o desenvolvimento de pancreatite aguda.

30 **RESULTADOS:** Dos 628 artigos localizados, 156 passaram pela análise completa e aplicação dos critérios
31 de inclusão e exclusão. Na seleção final, 6 estudos foram incluídos para compor a base de dados para análise.
32 De um total de 3023 indivíduos, 1536 eram intervenção e 1487 controle. O desfecho Pancreatite Aguda
33 analisado nesse estudo não ocorreu em nenhum dos grupos estudados.

34 **CONCLUSÃO:** Neste estudo, a utilização dos inibidores da DPP-4 em monoterapia não se associou ao
35 desenvolvimento de pancreatite aguda (PA).

36 ABSTRACT

37 **OBJECTIVE:** This study aimed to report on the use of DPP-IV inhibitors as monotherapy and the
38 development of acute pancreatitis.

39 **MATERIALS AND METHODS:** It was a search in the MEDLINE/PUBMED database with the intention of
40 locating randomized clinical trials that evaluated the association between the use of DPP-IV inhibitors and the
41 development of acute pancreatitis.

42 **RESULTS:** 628 articles were published, of which 156 were selected for complete and recurrent analysis of
43 inclusion and exclusion. In the final selection, 6 studies were included to compose a database for analysis. Of
44 a total of 3023 individuals, 1536 were allocated in the intervention group and 1487 in the control group. The
45 acute pancreatitis outcome analyzed in the study was not found in any of the groups studied.

46 **CONCLUSION:** In this study, the use of DPP-IV inhibitors alone was not associated with the development
47 of acute pancreatitis (AP).

48 INTRODUÇÃO

49 Diabetes é uma condição crônica que afeta 415 milhões de adultos no mundo e que ocorre quando o
50 corpo não é capaz de produzir quantidade suficiente de insulina ou usá-la de forma adequada (1). A insulina é

51 um hormônio produzido pelo pâncreas e necessário para o transporte da glicose da corrente sanguínea para o
52 interior das células. A inefetividade desse transporte acarreta hiperglicemia, níveis elevados de glicose na
53 corrente sanguínea que são prejudiciais à vários sistemas e órgãos do corpo humano, especialmente aos olhos,
54 rins, coração, vasos sanguíneos e nervos (2).

55 As duas principais formas de apresentação da doença são o Diabetes Melito tipo 1 (DM 1) e o Diabetes
56 Melito tipo 2 (DM 2). O DM 1 caracteriza-se por uma deficiência total ou quase total da secreção de insulina
57 devido à destruição das células pancreáticas produtoras deste hormônio. O DM 2 é um grupo heterogêneo de
58 distúrbios com graus variáveis de resistência insulínica, menor secreção de insulina e maior produção de
59 glicose (3).

60 Para o tratamento do DM 1 a insulino terapia é mandatória e deve ser acompanhada de estratégias
61 comportamentais, como educação alimentar e mudanças no estilo de vida. Enquanto isso, para o tratamento
62 do DM 2, as estratégias comportamentais devem ser iniciadas como primeira linha terapêutica para o controle
63 da doença, juntamente com a adoção de terapias medicamentosas (4).

64 A American Diabetes Association (ADA) recomenda o uso da Metformina como medicamento de
65 primeira escolha para o tratamento da hiperglicemia causada pelo DM2 e, caso o controle desejado não seja
66 obtido, a associação com outras classes de medicamentos, incluindo os inibidores da dipeptidil peptidase-4
67 (DPP-4) que, juntamente com a classe dos análogos do GLP-1, compõem a chamada terapia incretínica (4).

68 A terapia incretínica emergiu recentemente com agentes atrativos para o tratamento do DM 2 e baseia-
69 se na modulação do hormônio Glucagon-like-peptide-1 (GLP-1), que promove para liberação de insulina e
70 redução da glicemia durante as refeições. As duas classes medicamentosas dessa terapia são os agonistas do
71 GLP-1R e os inibidores da dipeptidil peptidase (DPP-4), que previnem a diminuição dos níveis séricos de
72 GLP-1. Ambos possuem um atrativo perfil de efeitos colaterais sem causar hipoglicemia e ganho de peso (5).

73 O GLP-1 é um potente hormônio incretínico composto por 30 aminoácidos, de suma importância na
74 homeostasia da glicose, pois atua de forma glicose-dependente na secreção de insulina, restaura a função
75 secretória diminuída das células β -pancreáticas e inibe a secreção de glucagon. O GLP-1 promove o aumento

76 do número de células- β por inibição da apoptose, estímulo da neogênese e promoção da proliferação. Isso tudo
77 faz dos moduladores do GLP-1 candidatos ideais para o tratamento do DM2 (2).

78 A enzima DPP-4 atua degradando o hormônio GLP-1 e os seus inibidores foram desenvolvidos a partir
79 do conhecimento prévio da fisiologia deste e da molécula alvo (DPP-4). A possibilidade de modificação de
80 apenas parte da molécula permitiu o desenvolvimento dessa classe de medicamentos com atividade específica
81 para apenas uma das funções da enzima, o que provavelmente contribuiu para o específico mecanismo de ação
82 e seu restrito perfil de efeitos adversos, além de não promover ganho ponderal (6).

83 Alguns estudos associaram o uso dos inibidores da DPP-4 com o desenvolvimento de pancreatite
84 aguda e levantaram algumas suspeitas quanto a segurança dessa classe medicamentosa (7). A partir disso,
85 desenvolveu-se esse estudo, com objetivo de produzir evidências que ajudem a esclarecer essa possível
86 associação.

87 Esclarecer a associação entre uso dos inibidores da DPP-4 e o desenvolvimento de pancreatite aguda,
88 de forma a auxiliar médicos e pacientes na tomada de decisões terapêuticas.

89 **MATERIAIS E MÉTODOS**

90 Trata-se de uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados disponíveis na base de dados
91 Medline/Pubmed que avaliaram a associação da utilização dos inibidores da DPP-4 em monoterapia e o
92 desenvolvimento de pancreatite aguda.

93 Em julho de 2018 foi realizada uma busca na base de dados Medline/Pubmed utilizando os descritores:
94 “*sitagliptin*”, “*saxagliptin*”, “*linagliptin*”, “*alogliptin*”, “*vildagliptin*” e “*diabetes mellitus, type 2*”,
95 combinados em cada termo definido com o conector *OR* e entre os termos com o conector *AND* adicionados a
96 um filtro para ensaios clínicos randomizados.

97 Foi utilizada a ferramenta Start (STATE OF THE ART THROUGH SYSTEMATIC REVIEW) versão
98 2,3,4.2. para a revisão, classificação e organização dos estudos identificados.

99 Para a seleção dos ensaios clínicos randomizados foram utilizados os seguintes critérios de inclusão,
100 trabalhos que: compararam a terapia incretínica com as terapias padrão ou placebo; compararam a terapia

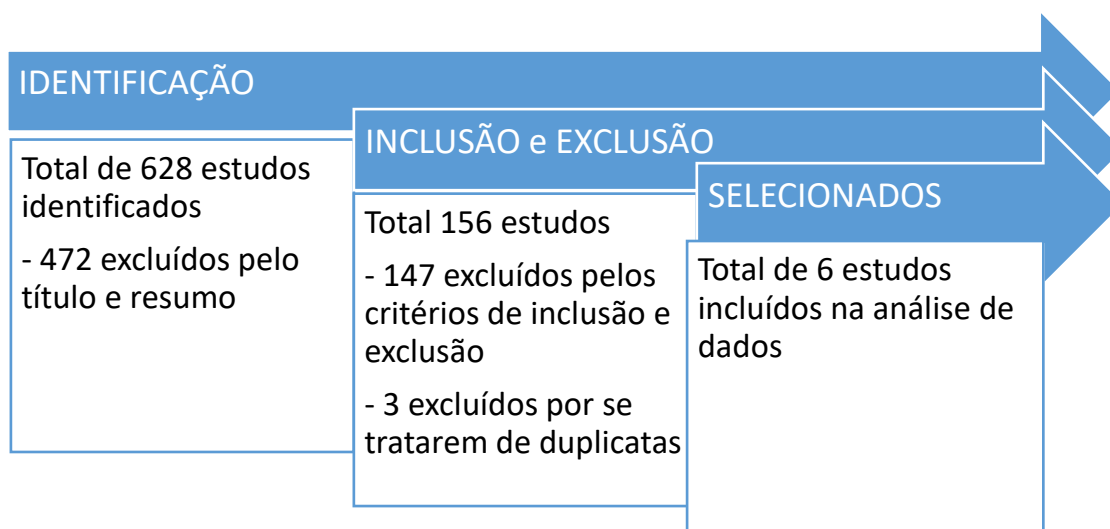
101 incretínica em monoterapia; possuem duração de pelo menos 24 semanas; ensaios duplo-cegos; tenham sido
 102 publicados em língua inglesa; foram publicados até julho de 2018 e analisaram a relação entre a utilização da
 103 dos inibidores da DPP-4 e a incidência de pancreatite aguda; e ainda, que estejam disponíveis gratuitamente.

104 Foram excluídos: duplicatas, estudos realizados com animais, demais formatos de estudos.

105 Todas as etapas do processo foram realizadas em duplicata pelos autores MSA e RGC, os casos
 106 discordantes foram avaliados pelo autor CMZ.

107 RESULTADOS

108 Dos 628 estudos localizados na busca inicial, 156 foram triados para revisão e análise completa. Após
 109 exclusão das duplicatas e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 6 estudos foram classificados como
 110 adequados para a análise de dados. A figura esquematiza o processo de trabalho para localização e seleção dos
 111 estudos participantes



112

113 FIGURA 1: fluxograma demonstrando o processo de trabalho e análise dos estudos identificados.

114

115 Nos 6 ensaios incluídos na análise de dados, o tempo médio de seguimento foi de 26,6 (+- 10.48)
 116 semanas, o número total de pacientes incluídos foi de 3023, sendo que 1536 foram classificados como
 117 intervenção e 1488 como controle. O desfecho estudado incidiu 0 vezes em ambos os grupos estudados. A
 118 tabela 1 caracteriza os estudos incluídos.

	GANTZ 2017	PRATLEY 2014	ROSENSTO CK 2013	ARAKI 2013	RUSSEL JONES 2012	– PAN 2012
SEGUIMENTO	24 sem	26 sem	52 sem	26 sem	26 sem	24 sem
PERDAS	14	175	183	12	124	58
SEXO	276 mas 138 fem	264 mas 295 fem	198 mas 243 fem	275 mas 194 fem	345 mas 227 fem	315 mas 253 fem
QUALIDADE	5	5	4	5	5	5
DROGA ESTUDADA	Omarigliptina 25 mg	Alogliptina 12,5 e 25 mg	Alogliptina 25 mg	Linagliptina 5 e 10 mg	Sitagliptina 100 mg	Saxagliptina 5 mg
DROGA COMPARADA	Placebo	Metformina 500 e 1000 mg	Glipezida 5 e 10 mg	Volibose 0,2 mg	Metformina 1000 mg Pioglitazona 4 mg	Placebo
INTERVENÇÃO	331	225	222	311	163	284
CONTROLES	83	334	219	158	409	284
N CASOS	0	0	0	0	0	0
N - CONTROLE	0	0	0	0	0	0

119

120 TABELA 1: caracterização dos estudos incluídos na análise de dados.

121 O desfecho investigado nesse estudo não aconteceu em nenhum dos grupos analisados nos ensaios
122 clínicos incluídos na revisão final, dessa forma, não se observou a associação entre o uso dos inibidores da
123 DDP-4 e o desenvolvimento de pancreatite aguda.

124 **DISCUSSÃO**

125 Nesse estudo, a associação entre o uso dos inibidores da DDP-4 e o desenvolvimento de pancreatite
126 aguda não se confirmou, de modo que a incidência do desfecho em questão foi de 0%.

127 Em metanálise, foram combinados os resultados de 3 grandes ensaios clínicos randomizados e
128 encontrada a associação positiva entre o uso dos inibidores da DDP-4 e o desfecho pancreatite aguda (PA). Na
129 análise combinada, o uso dos inibidores da DDP-4, foi correlacionado com risco de desenvolvimento de PA
130 (OR 1.79 , 95 CI 1.13–2.82). Individualmente nenhum estudo reproduziu a associação (8).

131 O estudo TECOS contou com 14.735 paciente e avaliou os desfechos relacionados ao uso de
132 Sitagliptina, adicionada à terapia de base em pacientes utilizando 1 ou 2 drogas hipoglicemiantes e com
133 histórico de evento cardiovascular maior e mais de 50 anos. Nesse estudo, com duração de seguimento de 48
134 meses, ocorreram 233 casos de PA no grupo Sitagliptina e 12 casos no grupo placebo (14).

135 O estudo SAVOR-TIMI 53, contou com 16492 pacientes e avaliou os desfechos relacionados ao uso
136 de Saxagliptina adicionada à terapia de base. Todos os pacientes possuíam 40 anos de idade ou mais e histórico
137 de evento cardiovascular maior ou múltiplos fatores de risco para doença vascular. Nesse estudo, com duração
138 média de seguimento de 2 anos, ocorreram 17 casos de PA no grupo Saxagliptina e 9 casos no grupo placebo
139 (15).

140 O estudo EXAMINE contou com 5380 pacientes e avaliou os desfechos relacionados ao uso de
141 Alogliptina adicionada à terapia de base. Todos os pacientes possuíam histórico recente (15-90 dias) de
142 Infarto Agudo do Miocárdio ou Angina Instável com necessidade de hospitalização. Nesse estudo, com
143 duração média de seguimento de 18 meses, ocorreram 12 casos de PA no grupo Alogliptina e 8 casos no
144 grupo placebo (16).

145 Ao analisar estudos que correlacionaram a utilização dos inibidores da DPP-4 com o aumento nas
146 taxas de incidência de PA, nota-se que os pacientes, além de utilizarem múltiplas combinações
147 medicamentosas, possuíam várias comorbidades associadas. Sendo assim, é difícil estimar a verdadeira
148 contribuição da classe terapêutica testada para o desenvolvimento do desfecho estudado, o que constitui viés
149 de associação e de seleção.

150 Para contornar o viés da associação entre drogas, nessa revisão foram incluídos apenas ensaios que
151 compararam os inibidores da DDP-4 em monoterapia. Foram aceitos apenas estudos realizados em pacientes
152 virgens de tratamento ou que passaram por período de *wash-out* com o uso de placebo.

153 Por avaliar apenas estudos em monoterapia houve grande limitação na seleção de pacientes, o que
154 tornou a amostra comparada pequena. Essa foi considerada a maior limitação do trabalho, seguida do grande
155 número de estudos que avaliaram apenas perfil de efeitos colaterais e não registraram ou citaram a incidência
156 de pancreatite aguda.

157 Dessa forma, não há evidência vigente, com poder estatístico relevante, associando ou refutando a
158 utilização dos inibidores da DDP-4 ao desenvolvimento de pancreatite aguda. Mais estudos são necessários
159 para esclarecimento. Como perspectiva futura pretende-se ampliar essa revisão para outras bases de dados e
160 aumentar o número de pacientes analisados.

161 **AGRADECIMENTOS**

162 A Prof^a Dr.^a Ivana Loraine Lindemann pelas contribuições metodológicas e apoio a execução da
163 pesquisa.

164 **CONFLITO DE INTERESSES**

165 Os pesquisadores afirmam que não há conflitos de interesse.

166 **REFERÊNCIAS**

- 167 1) INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF diabetes atlas. 7 ed.** Bruxelas: Karakas Print,
168 2015.
- 169 2) XU, F. K. N. et al., Bioactivityof a modified human Glucagon-like peptide-1. **PLoS ONE**. Beijing, v.
170 12, n.2, p: 1 – 11, fev. 2017.
- 171 3) KASPER, Denis L. et al., **Harrison’s Principles of Internal Medicine**. 19. ed, New York: McGraw,
172 2015.
- 173 4) AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Standards of Medicinal Care in Diabetes – 2017**.
174 Virgínia: Alexandria, 2017.

- 175 5) TRAN, KL. Y. S. Overview of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for the Treatment of
176 Patients with Type 2 Diabetes. **American Health & Drugs Benefits**, New York, v. 10, n. 4, p: 178 – 187, jun.
177 2017.
- 178 6) DEACON, Carolyn F. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a
179 comparative review. **Diabetes, Obesity And Metabolism**, Kopenhagen, Blackwell, v. 13, n. 1, p: 7 – 18, nov.,
180 2010.
- 181 7) TKÁC, Ivan; RAZ, Itamar. Combined Analysis of Three Large Interventional Trials With Gliptins
182 Indicates Increased Incidence of Acute Pancreatitis in Patients With Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, Kosice,
183 CrossMark, v. 40, n. 2, p: 284 – 286, set. 2016.
- 184 8) GANTZ, I. T. U. *et al.*, A randomized, placebo- and sitagliptin-controlled trial of the safety and
185 efficacy of omarigliptin, a once-weekly dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in Japanese patients with type 2
186 diabetes. **Diabetes, Obesity And Metabolism**, Tokyo, v. 19, n. 11, p: 1602 – 1609, jul. 2017.
- 187 9) PRATLEY, R. E.; FLECK, P.; WILSON, C.. Efficacy and safety of initial combination therapy with
188 alogliptin plus metformin versus either as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a
189 randomized, double-blind, 6-month study. **Diabetes, Obesity And Metabolism**, Orlando, v. 16, n. 7, p: 613 –
190 621, fev. 2014.
- 191 10) ROSENSTOCK, J.; WILSON, C.; FLECK, P. Alogliptin versus glipizide monotherapy in elderly type
192 2 diabetes mellitus patients with mild hyperglycaemia: a prospective, double-blind, randomized, 1-year
193 study. **Diabetes, Obesity And Metabolism**, Dallas, v. 15, n. 10, p: 906 – 914, abr. 2013.
- 194 11) ARAKI, E. R. N. *et al.*, Long-term safety of linagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2
195 diabetes. **Diabetes, Obesity And Metabolism**, Kunamoto, v. 15, n. 4, p: 364 – 371, dez. 2012.
- 196 12) RUSSELL-JONES, D. R. N. *et al.*, Efficacy and Safety of Exenatide Once Weekly Versus Metformin,
197 Pioglitazone, and Sitagliptin Used as Monotherapy in Drug-Naïve Patients With Type 2 Diabetes
198 (DURATION-4): A 26-week double-blind study. **Diabetes Care**, Guildford, v. 35, n. 2, p: 22 – 258, dez. 2011.
- 199 13) PAN, C. W. C. *et al.*, Efficacy and safety of saxagliptin in drug-naïve Asian patients with type 2
200 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. **Diabetes/metabolism Research And Reviews**, Beijing, v.
201 28, n. 3, p: 268 – 275, mar. 2012.

- 202 14) GREEN, J. M . P. *et al.*, Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. **New**
203 **EnglandJournalOf Medicine**, Durahm, v. 373, n. 3, p: 232 – 242, jul. 2015.
- 204 15) SCIRICA, B.M. D. *et al.* Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patientswithtype 2 diabetes
205 mellitus. **New England Journal Of Medicine**, Boston, V. 369, n. 14, p: 1317 – 1326,set. 2013.
- 206 16) WHITE, W. C. S. *et al.*, AlogliptinafterAcuteCoronarySyndrome in PatienteswhitType 2 Diabetes.
207 **New England Journal Of Medicine**, Boston V. 369, n. 14, p: 1327 – 1335, set. 2013.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não há estudos com boa qualidade metodológica e n significativo para que a associação entre o uso das terapias incretínicas e o aumento nas taxas de câncer de pâncreas seja afirmada. Os poucos estudos que relatam essa associação são de baixa evidência e possuem vários fatores de confundimento, além de se tratarem de estudos retrospectivos.

Quanto ao desfecho pancreatite aguda, todos os estudos que afirmam a correlação com o uso dos Inibidores da DPP-4 possuem várias limitações metodológicas, entre elas, a associação com múltiplas drogas hipoglicemiantes (secretagogas) no grupo intervenção, o que não permite diferenciar o papel de cada classe no aumento da incidência de PA

As metanálises publicadas também possuem vieses de seleção dos participantes. Os estudos maiores e que tiveram maior impacto no resultado foram desenvolvidos para avaliação do perfil de segurança cardiovascular e contam com pacientes com múltiplas comorbidades.

A maior limitação desse trabalho foi o pequeno número de estudos encontrados que atendessem ao critério de inclusão para uso dos Inibidores da DPP-4 em monoterapia. Então, como perspectiva futura, pretende-se ampliar a pesquisa para mais bases de dados com objetivo de aumentar o impacto da revisão.

5. REFERÊNCIAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Standards of Medicinal Care in Diabetes – 2017**. Virgínia: Alexandria, 2017.

BUTLER, A. M. T. *et al.*, Marked Expansion of Exocrine and Endocrine Pancreas With Incretin Therapy in Humans With Increased Exocrine Pancreas Dysplasia and the Potential for Glucagon-Producing uroendocrine Tumors. **Diabetes**. California, v. 62, n. 7, p: 2595 – 2604, jul. 2013.

CASES, A. T. H. *et al.*, Significance of expression of glucagon-like peptide 1 receptor in pancreatic cancer. **Oncology Reports**. Fukuoka, v. 34, n. 4, p: 1717 – 1725, mai. 2015.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF diabetes atlas. 7 ed.** Bruxelas: Karakas Print, 2015.

KASPER, Denis L. *et al.*, **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 19. ed, New York: McGraw, 2015.

SINGH, S. H. T. *et al.* Glucagonlike Peptide 1–Based Therapies and Risk of Hospitalization for Acute Pancreatitis in Type 2 Diabetes Mellitus A Population-Based Matched Case-Control Study. **AMA Intern Med**. Chicago, v. 173, n.7, p: 534 – 539, fev. 2013.

TRAN, KL. Y. S. Overview of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes. **American Health & Drugs Benefits**, New York, v. 10, n. 4, p: 178 – 187, jun. 2017.

TSENG, Chin-Hsiao. Sitagliptin and pancreatic cancer risk in patients with type 2 diabetes. **Eur J Clin Invest**. Taiwan, v. 46, n.1, p: 70 – 79, mar. 2016.

UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL. **Manual de Trabalhos Acadêmicos da Universidade Federal da Fronteira Sul**. Chapecó, 2014.

6. APÊNDICES

6.1 APÊNDICE A: NORMAS TÉCNICAS PARA SUBMISSÃO DO ARTIGO CIENTÍFICO

NORMAS TÉCNICAS PARA SUBMISSÃO DO ARTIGO CIENTÍFICO NA REVISTA ARQUIVOS BRASILEIROS DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLISMO (ABE&M).

FORMATO GERAL

Os ABE&M exigem que todos os manuscritos (MS) sejam apresentados em formato de coluna única, seguindo as seguintes orientações:

O manuscrito deve ser apresentado em formato Word.

Todo o texto deve ser em espaço duplo, com margens de 2 cm de ambos os lados, usando fonte *Times New Roman* ou Arial, tamanho 11.

Todas as linhas devem ser numeradas, no manuscrito inteiro, e todo o documento deve ser paginado.

Todas as tabelas e figuras devem ser colocadas após o texto e devem ser legendadas. Os MS submetidos devem ser completos, incluindo a página de título, resumo, figuras e tabelas. Documentos apresentados sem todos esses componentes serão colocados em espera até que o manuscrito esteja completo.

O MANUSCRITO DEVE SER APRESENTADO NA SEGUINTE ORDEM:

Página de título.

Resumo (ou Sumário para os casos clínicos).

Texto principal.

Tabelas e Figuras. Devem ser citadas no texto principal em ordem numérica.

Agradecimentos.

Declaração de financiamento, conflitos de interesse e quaisquer subsídios ou bolsas de apoio recebidos para a realização do trabalho

Referências.

PÁGINA DE TÍTULO

A página de rosto deve conter as seguintes informações:

Título do artigo, Nomes completos dos autores e co-autores, departamentos, instituições, cidade e país.

Nome completo, endereço postal, e-mail, telefone e fax do autor para correspondência.

Título abreviado de no máximo 40 caracteres para títulos de página.

Palavras-chave (recomenda-se usar *MeSH terms* e até 5).

Número de palavras - excluindo a página de rosto, resumo, referências, figuras e tabelas.

Tipo do manuscrito.

RESUMOS

Todos os artigos originais, comunicados rápidos e relatos de casos deverão ser apresentados com resumos de no máximo 250 palavras. O resumo deve conter informações claras e objetivas sobre o estudo de modo que possa ser compreendido, sem consulta ao texto. O resumo deve incluir quatro seções que refletem os títulos das seções do texto principal. Todas as informações relatadas no resumo deve ter origem no MS. Por favor, use frases completas para todas as seções do resumo.

INTRODUÇÃO

O propósito da introdução é estimular o interesse do leitor para o trabalho em questão com uma perspectiva histórica e justificando os seus objetivos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Devem ser descritos em detalhe como o estudo foi conduzido de forma que outros investigadores possam avaliar e reproduzir o trabalho. A origem dos hormônios, produtos químicos incomuns, reagentes e aparelhos devem ser indicados. Para os métodos modificados, apenas as novas modificações devem ser descritas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seção Resultados deve apresentar brevemente os dados experimentais tanto no texto quanto por tabelas e / ou figuras. Deve-se evitar a repetição no texto dos resultados apresentados nas tabelas. Para mais detalhes sobre a preparação de tabelas e figuras, veja abaixo. A Discussão deve se centrar na interpretação e significado dos resultados, com comentários objetivos, concisos, que descrevem sua relação com outras pesquisas nessa área. Na Discussão devemos evitar a repetição dos dados apresentados em Resultados, pode conter sugestões para explica-los e deve terminar com as conclusões.

AUTORIA

Os ABE&M adotam as diretrizes de autoria e de contribuição definidas pelo Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (www.ICMJE.org). Co - autoria irrestrita é permitido. O crédito de autoria deve ser baseado apenas em contribuições substanciais para:

- concepção e desenho, análise ou interpretação de dados
- redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual
- aprovação final da versão a ser publicada.

Todas essas condições devem ser respeitadas. O primeiro autor é responsável por garantir a inclusão de todos os que contribuíram para a realização do MS e que todos concordaram com seu conteúdo e sua submissão aos ABE&M.

CONFLITO DE INTERESSE

Uma declaração de conflito de interesse para todos os autores deve ser incluída no documento principal, seguindo o texto, na seção Agradecimentos. Mesmo que os autores não tenham conflito de interesse relevante a divulgar, devem relatar na seção Agradecimentos.

AGRADECIMENTOS

A seção Agradecimentos deve incluir os nomes das pessoas que contribuíram para o estudo, mas não atendem aos requisitos de autoria. Os autores são responsáveis por informar a cada pessoa listada na seção de agradecimentos a sua inclusão e qual sua contribuição. Cada pessoa listada nos agradecimentos deve dar permissão - por escrito,

se possível - para o uso de seu nome. É da responsabilidade dos autores coletar essas informações.

REFERÊNCIAS

As referências da literatura devem estar em ordem numérica (entre parênteses), de acordo com a citação no texto, e listadas na mesma ordem numérica no final do manuscrito, em uma página separada. Os autores são responsáveis pela exatidão das referências. O número de referências citadas deve ser limitado, como indicado acima, para cada categoria de apresentação.

TABELAS

As tabelas devem ser apresentadas no mesmo formato que o artigo (Word). Atenção: não serão aceitas tabelas como arquivos de Excel. As tabelas devem ser auto-explicativas e os dados não devem ser repetidos no texto ou em figuras e conter as análises estatísticas. As tabelas devem ser construídas de forma simples e serem compreensíveis sem necessidade de referência ao texto. Cada tabela deve ter um título conciso. Uma descrição das condições experimentais pode aparecer em conjunto como nota de rodapé.

GRÁFICOS E FIGURAS

Todos os gráficos e Figuras devem ser numerados. Os autores são responsáveis pela formatação digital, fornecendo material adequadamente dimensionado. Todas as figuras coloridas serão reproduzidas igualmente em cores na edição online da revista, sem nenhum custo para os autores. Os autores serão convidados a pagar o custo da reprodução de figuras em cores na revista impressa. Após a aceitação do manuscrito, a editora fornecerá o valor dos custos de impressão.

6.2 APÊNDICE B: FORMULÁRIO DE ANÁLISE DOS ESTUDOS

REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

FORMULÁRIO PARA ANÁLISE E CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS

INCLUÍDOS

Revisor: (X) Matheus Schmechel de Almeida, (X) Renata Guerra Casarin, ()
Claudete Zanatta DATA:
05/09/2018

Autor : GANTZ, Ira and Okamoto

Ano: 2017

IDENTIFICAÇÃO DO ESTUDO

Título: A randomized, placebo and sitagliptin – controlled trial of the safety and efficacy of omarigliptin, a once – weekly dipeptidyl peptidase – 4 inhibitor, in japanese patients with type 2 diabetes

Revista: Diabetes, obesity and metabolism a journal of pharmacology and therapeutics

Ano de publicação: 2017

Volume: 19

Número:11

Escala JADAD: 5

MÉTODO

Randomização: Omarigliptin 25 mg (n = 166), Sitagliptin 50 mg (n= 165), Placebo (n= 83)

Número de pacientes: 414

Perda durante o seguimento: 14

Distribuição por sexo: 276 homens, 138 mulheres

Tempo de seguimento: 24 semanas

Critérios de inclusão: ≥ 20 anos , $18 \leq \text{IMC} \leq$, virgens de tratamento ou com 6 semanas de wash out, $7 \leq \text{HbA1c} \leq 10 \%$

Critérios de exclusão: DM 1, histórico de cetoacidose, doença hepática ativa, doença cardiovascular, histórico de câncer ou doenças hematológicas,

Intervenção experimento: Omarigliptin 25 mg 1 x/semana + placebo 1 x/dia, Sitagliptin 50 mg 1 x/dia + placebo 1 x/semana

Intervenção controle: placebo 1 x/semana + placebo 1 x/dia

Desfecho: pancreatite aguda

Análise de dados: nenhum caso de PA em nenhum dos grupos estudados

NOTAS

Fontes de investimento: não cita

Aprovação ética: ok

Conflito de interesses dos autores: não cita

AVALIAÇÃO DE VIÉSES

(x) adequada, () inadequada, () nova avaliação

Justificativa:

RESULTADO DESTA AVALIAÇÃO

(x) incluído, () excluído, () nova avaliação

Justificativa:

6.3 APÊNDICE C: FORMULÁRIO DE ANÁLISE DOS ESTUDOS

REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

FORMULÁRIO PARA ANÁLISE E CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Revisor: (X) Matheus Schmechel de Almeida, (X) Renata Guerra Casarin, ()
Claudete Zanatta DATA:
09/09/2018

Autor : PRATLEY, R.E

Ano: 2014

IDENTIFICAÇÃO DO ESTUDO

Título: Efficacy and safety of initial combination, therapy with alogliptin plus metformin versus either as monotherapy in drug – naive patients with type 2 diabetes: a randomized, double blind, 6 months study.

Revista: Diabetes, Obesity and Metabolism.

Ano de publicação: 2014

Volume: 16

Número: 7

Escala JADAD: 5

MÉTODO

Randomização: Placebo + Alogliptin 12.5 mg BID (n = 113), Placebo + Alogliptin 12. QD (n = 112), Metformin 500 mg BID (n = 94), Metformin 1000 mg BID (n = 95), Alogliptin + Metformin 12,5/500 mg (n = 111), Alogliptin + Metformin 12,5/1000 mg (n = 114)

Número de pacientes: 559

Perda durante o seguimento: 179

Distribuição por sexo: 264 homens, 295 mulheres

Tempo de seguimento: 26 semanas

Critérios de inclusão: $18 \leq x \leq 80$ anos, $23 \leq \text{IMC} \leq 45$, habilidade para aferir HGT, $7,5 \leq \text{HbA1c} \leq 10 \%$

Critérios de exclusão: DM 1, histórico de cetoacidose, doença hepática ativa, doença cardiovascular, histórico de câncer ou doenças hematológicas, histórico de doenças cardíacas cetoacidose, hemoglobinopatias, retinopatia, IRA, IRC, HAS não controlada

Intervenção experimento: Alogliptin 12.5 mg 2 x/dia (n = 113), Alogliptin 25 2 x/dia (n = 112)

Intervenção controle: placebo 1 x/dia

Desfecho: pancreatite aguda

Análise de dados: nenhum caso de PA em nenhum dos grupos estudados

NOTAS

Fontes de investimento: não cita

Aprovação ética: ok

Conflito de interesses dos autores: ok

AVALIAÇÃO DE VIÉSES

(x) adequada, () inadequada, () nova avaliação

Justificativa:

RESULTADO DESTA AVALIAÇÃO

(x) incluído, () excluído, () nova avaliação

Justificativa:

6.4 APÊNDICE D: FORMULÁRIO DE ANÁLISE DOS ESTUDOS

REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

FORMULÁRIO PARA ANÁLISE E CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Revisor: (X) Matheus Schmechel de Almeida, (X) Renata Guerra Casarin, ()
Claudete Zanatta DATA:
11/09/2018

Autor : ROSENSTOCK, J., WILSON, C., e FLECK, P.

Ano: 2013

IDENTIFICAÇÃO DO ESTUDO

Título: Alogliptin versus glipizide monotherapy in elderly type 2 diabetes mellitus patients with mild hiperglycaemia: a prospective, double – blind, randomized, 1 – year study.

Revista: Diabetes, Obesity and Metabolismo.

Ano de publicação: 2013

Volume: 15

Número: 7

Escala JADAD: 4

MÉTODO

Randomização: Alogliptin 25 mg QD (n = 222), Glipizide 5.10 QD (n = 219)

Número de pacientes: 441

Perda durante o seguimento: 83

Distribuição por sexo: 198 homens, 243 mulheres

Tempo de seguimento: 52 semanas

Crêterios de inclusão: habilidade para aferir HGT, $6,5 \leq \text{HbA1c} \leq 9 \%$

Crêterios de exclusão: ADO, DM1,

Interven o experimento: Alogliptin 25 2 x/dia (n = 222)

Interven o controle: Glipizide 5 – 10 mg/dia

Desfecho: pancreatite aguda

Análise de dados: nenhum caso de PA em nenhum dos grupos estudados

NOTAS

Fontes de investimento: descritas

Aprova o  tica: ok

Conflito de interesses dos autores: ok

AVALIA O DE VIÉSES

(x) adequada, () inadequada, () nova avalia o

Justificativa:

RESULTADO DESTA AVALIA O

(x) incluído, () excluído, () nova avalia o

Justificativa:

6.5 APÊNDICE E: FORMULÁRIO DE ANÁLISE DOS ESTUDOS

REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

FORMULÁRIO PARA ANÁLISE E CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Revisor: (X) Matheus Schmechel de Almeida, (X) Renata Guerra Casarin, ()
Claudete Zanatta DATA:
11/09/2018

Autor : ARAKI, E., KAWAMORI, R., INAGAKI, N., *et al.*

Ano: 2013

IDENTIFICAÇÃO DO ESTUDO

Título: Long – term safety of linagliptin monotherapy in japanese patients with type 2 diabetes

Revista: Diabetes, Obesity and Metabolismo.

Ano de publicação: 2013

Volume: 15

Número: 15

Escala JADAD: 5

MÉTODO

Randomização: Linagliptin 5 mg QD (n = 159), Linagliptin 10 mg QD (n = 160),
Volibose 0,3 mG 3 x/dia

Número de pacientes: 481

Perda durante o seguimento: 12

Distribuição por sexo: 275 homens, 194 mulheres

Tempo de seguimento: 26 semanas

Critérios de inclusão: $20 \leq x \leq 80$ anos, $IMC \leq 40$, habilidade para aferir HGT, $7,0 \leq HbA1c \leq 10\%$, drug naive ou wash out 12 semanas.

Critérios de exclusão: DM 1, histórico de cetoacidose, doença hepática ativa, doença cardiovascular, AIT, histórico de doenças cardíacas cetoacidose, hemoglobinopatias, retinopatia, IRA, IRC, HAS não controlada

Intervenção experimento: Linagliptin 5 mg QD (n = 159), Linagliptin 10 mg QD (n = 160)

Intervenção controle: Volibose 0,3 md 3 x/dia

Desfecho: pancreatite aguda

Análise de dados: nenhum caso de PA em nenhum dos grupos estudados

NOTAS

Fontes de investimento: não cita

Aprovação ética: ok

Conflito de interesses dos autores: ok

AVALIAÇÃO DE VIÉSES

(x) adequada, () inadequada, () nova avaliação

Justificativa:

RESULTADO DESTA AVALIAÇÃO

(x) incluído, () excluído, () nova avaliação

Justificativa:

6.6 APÊNDICE E: FORMULÁRIO DE ANÁLISE DOS ESTUDOS

REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

FORMULÁRIO PARA ANÁLISE E CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS

INCLUÍDOS

Revisor: (X) Matheus Schmechel de Almeida, (X) Renata Guerra Casarin, ()
Claudete Zanatta DATA:
14/09/2018

Autor : RUSSEL – JONES, DAVID. *et al.*

Ano: 2012

IDENTIFICAÇÃO DO ESTUDO

Título: Efficacy and safety of Exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug – naive patients with tyPe 2 diabetes (DURATION – 4): a 26-week double-blind study.

Revista: Diabetes care

Ano de publicação: 2012

Volume: 35

Número: 35

Escala JADAD: 5

MÉTODO

Randomização: Exenatide QW 2 mg + Placebo VO (n = 248, não contabilizados no nosso estudo), Metformin 2000 mg/dia + P SC (n = 246), Pioglitazone 45 mg/dia + P SC (n = 163), Sitagliptin 100 mg/dia + P SC (n = 163)

Número de pacientes: 572

Perda durante o seguimento: 124

Distribuição por sexo: 345 homens, 227 mulheres

Tempo de seguimento: 26 semanas

Crêterios de inclusão: Peso estável, $7,1 \leq \text{HbA1c} \leq 11 \%$, drug naive ou wash out 12 semanas.

Crêterios de exclusão: tratamento com drogas antidiabéticas orais por mais que 7 dias em um período de 3 meses.

Interven o experimento: Sitagliptin 100 mg/dia + P SC (n = 163)

Interven o controle: Metformin 2000 mg/dia + P SC (n = 246), Pioglitazone 45 mg/dia + P SC (n = 163)

Desfecho: pancreatite aguda

Análise de dados: nenhum caso de PA em nenhum dos grupos estudados

NOTAS

Fontes de investimento: não cita

Aprova o  tica: ok

Conflito de interesses dos autores: não cita

AVALIA O DE VIÉSES

(x) adequada, () inadequada, () nova avalia o

Justificativa:

RESULTADO DESTA AVALIA O

(x) incluído, () excluído, () nova avalia o

Justificativa:

6.7 APÊNDICE F: FORMULÁRIO DE ANÁLISE DOS ESTUDOS

REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

FORMULÁRIO PARA ANÁLISE E CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Revisor: (X) Matheus Schmechel de Almeida, (X) Renata Guerra Casarin, ()
Claudete Zanatta DATA:
16/09/2018

Autor : PAN, Chang Y., *et al.*

Ano: 2012

IDENTIFICAÇÃO DO ESTUDO

Título: Efficacy and safety of Saxagliptin in drug-naive Asian patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial.

Revista: Diabetes / Metabolism Res REV

Ano de publicação: 2012

Volume: 28

Número: 28

Escala JADAD: 5

MÉTODO

Randomização: Saxagliptin 5 mg/dia (n = 284), Placebo (n = 284)

Número de pacientes: 568

Perda durante o seguimento: 58

Distribuição por sexo: 315 homens, 253 mulheres

Tempo de seguimento: 24 semanas

Crêterios de inclusão: homens ou mulheres não – gestantes, Dx há mais de 6 meses, Peso estável, $7,1 \leq \text{HbA1c} \leq 11 \%$, drug naive ou washout.

Crêterios de exclusão: DM1, Histórico de cetoacidose ou coma hiperosmolar, NYHA 3 ou 4, Hemoglobinoopatias, Doenas autoimunes, Drogas de abuso, IRA, IRC, Insulinoterapia, Corticoide.

Interveno experimento: Saxagliptin 5 mg/dia (n = 284)

Interveno controle: Placebo (n = 284)

Desfecho: pancreatite aguda

Análise de dados: nenhum caso de PA em nenhum dos grupos estudados

NOTAS

Fontes de investimento: não cita

Aprovao  tica: ok

Conflito de interesses dos autores: ok

AVALIAO DE VIÉSES

(x) adequada, () inadequada, () nova avaliao

Justificativa:

RESULTADO DESTA AVALIAO

(x) incluído, () excluído, () nova avaliao

Justificativa:

