



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO  
ESCOLA DE FARMÁCIA



Francielle Xauani Braga Andrade

**EFICÁCIA/SEGURANÇA DOS HIPOGLICEMIANTES ORAIS INIBIDORES DO  
COTRANSPORTADOR DE SÓDIO-GLICOSE 2: UMA BREVE REVISÃO  
NARRATIVA**

Ouro Preto  
2018

Francielle Xauani Braga Andrade

**EFICÁCIA/SEGURANÇA DOS HIPOGLICEMIANTES ORAIS INIBIDORES DO  
COTRANSPORTADOR DE SÓDIO-GLICOSE 2: UMA  
BREVE REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado pela aluna Francielle Xauani Braga Andrade à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso 2, do curso de graduação em Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto.

Orientadora: Prof. Dra Neila Marcia Silva Barcellos

Co-orientadora: Me. Bruna de Carvalho Mapa

Ouro Preto

2018

A553e Andrade, Francielle Xauani Braga.  
Eficácia/segurança dos hipoglicemiantes orais inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 [manuscrito]: uma breve revisão narrativa / Francielle Xauani Braga Andrade. - 2018.

42f.: il.: color; tabs.

Orientadora: Profª. Drª. Neila Marcia Silva Barcellos .  
Coorientadora: Profª. MScª. Bruna de Carvalho Mapa .

Monografia (Graduação). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Departamento de Farmácia.

1. Diabetes mellitus tipo 2. 2. Antiabéticos Oraís. 3. Inibidores de SGLT2.  
I. Barcellos , Neila Marcia Silva . II. Mapa , Bruna de Carvalho. III.  
Universidade Federal de Ouro Preto. IV. Título.

CDU: 616.379-008.64

Catálogo: [ficha.sisbin@ufop.edu.br](mailto:ficha.sisbin@ufop.edu.br)



ii

ESCOLA DE FARMÁCIA



## MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP

Escola de Farmácia

### TERMO DE APROVAÇÃO

## Eficácia/segurança dos hipoglicemiantes orais inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2: uma breve revisão narrativa

Trabalho de Conclusão de Curso defendido por **Francielle Xauani Braga Andrade** e aprovado com nota 6.5, em 17 de Dezembro de 2018, pela comissão examinadora:

Doutoranda Lara Maria Lopes de Castro (PPG CiPharma-EF-UFOP)

Profa. Dra. Nancy Scardua Binda (DEFAR-EF-UFOP)

Doutoranda Bruna de Carvalho Mapa (Coorientadora-PPG CiPharma-EF-UFOP)

Profa. Dra. Neila Márcia Silva Barcellos (Orientadora-DEFAR-EF-UFOP)

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, primeiramente, a Deus por ter me dado forças para conseguir.

Eu agradeço aos meus pais Nilza e Darli, principalmente a minha mãe por todo apoio e todo amor incondicional. Essa é conquista é nossa!

Aos meus irmãos Elaine, Odilon, Kênia e David e a toda a minha família por estarem sempre comigo.

A minha irmã Priscilla pelo acolhimento, companheirismo e atenção. Sem ela eu jamais teria conseguido!

Aos meus amigos Mariana Reis, Francielle Fernandes, Thascilaine Ribeiro, Daiane Severino, Gizele Pereira e Fernanda de Sá agradeço pela descontração e companheirismo.

Agradeço a Universidade Federal de Ouro Preto e a Escola de Farmácia pela oportunidade proporcionada.

A Minha orientadora Professora Doutora Neila pelos ensinamentos e a minha co-orientadora Mestre Bruna pelos ensinamentos.

E a todos que fizeram parte dessa etapa da minha vida, o meu muito obrigada.

## RESUMO

O Diabetes Mellitus é uma doença caracterizada pela desregulação metabólica, no qual há alterações no processo de síntese, oxidação e armazenamento de proteínas, carboidratos e lipídeos. Um dos resultados dessa desregulação é a hiperglicemia, que causa toxicidade a vários tecidos. Dentre a classificação do DM está o Diabetes mellitus tipo 2 (DM2), que em geral representa cerca de 90 a 95% de todos os tipos de diabetes mellitus (DM) sendo geralmente causada pela resistência à insulina. Os inibidores do co-transportador de sódio e glicose 2 (SGLT2) são fármacos antiadiabéticos orais (ADO) aprovados nos últimos anos para o tratamento da DM2, que atuam inibindo a reabsorção de glicose no rim. O objetivo desse trabalho foi realizar uma breve revisão da literatura sobre a eficácia e segurança dos fármacos inibidores de SGLT2, canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina no tratamento do DM2. Para tal foi realizada uma busca nos bancos de dados LILACS, SciELO, Medline, Scopus, Science Direct, Web of Science e Periódicos Capes, do ano 2012 a 2018 por palavras chaves relacionadas aos fármacos da classe inibidores de SGLT2, diabetes melitus tipo2, eficácia e segurança. Foram encontrados 15 trabalhos que avaliaram a monoterapia dos inibidores do SGLT2 e 8 associações dos SGLT2 a outros antiadiabéticos. Estes estudos mostraram que, tanto em monoterapia quanto na terapia combinada, os fármacos inibidores de SGLT2 reduzem significativamente a glicemia dos pacientes com DM2. Além disso, demonstraram efeitos benéficos na pressão arterial que, como o DM2, também é um fator de risco para outras doenças cardiovasculares. A redução leve do peso também foi relatada, o que é um benefício, visto que a obesidade é um dos fatores que predis põem ao DM2. Em relação aos efeitos adversos, alguns estudos mostraram que os inibidores de SGLT2 aumentam o risco de infecções urinárias, principalmente em mulheres. Por outro lado, raramente os pacientes dos estudos desenvolveram hipoglicemia e cetoacidose diabética, que são quadros graves da doença. Diante disso, pode-se concluir que os fármacos canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina, se mostraram eficazes e seguros, em monoterapia e em associação a outros ADOs e são, portanto, uma alternativa satisfatória para o tratamento do DM2, exceto para os pacientes com disfunção renal moderada a grave.

Palavras chaves: Inibidores de SGLT2, diabetes mellitus tipo 2, eficácia, segurança, canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, antiadiabéticos orais.

## **ABSTRACT**

Diabetes Mellitus is a disease characterized by metabolic dysregulation, in which there are alterations in the process of synthesis, oxidation and storage of proteins, carbohydrates and lipids. One of the results of this deregulation is hyperglycemia, which causes toxicity to various tissues. Among the DM classification there is Diabetes mellitus type 2 (DM2), which in general represents about 90-95% of all types of diabetes mellitus (DM), that it is usually caused by insulin resistance. The inhibitors of sodium and glucose co-transporter (SGLT2) are oral antihyperglycemic drugs (ADO) that inhibit glucose reabsorption in the kidney, and they have been approved in recent years to treat DM2. The objective of this study was to realize a brief literature review about the efficacy and safety of SGLT2 inhibitors, canagliflozine, dapagliflozin and empagliflozin. To do this, it was made a search in the databases of LILACS, SciELO, Medline, Scopus, Science Direct, Web of Science and Periodicals Capes, from 2012 to 2018 using the keywords related to drugs of the class SGLT2 inhibitors, diabetes mellitus type 2, efficacy and security. Fifteen papers were found that evaluated the SGLT2 inhibitors used in monotherapy of and 8 associations of SGLT2 to other ADOs. These studies have shown that, both in monotherapy and in combination therapy, SGLT2 inhibitor drugs significantly reduce the glycemia of patients with DM2. In addition, they have shown beneficial effects on blood pressure which, like DM2, is also a risk factor for other cardiovascular diseases. Mild weight reduction has also been reported, which is a benefit, since obesity is one of the predisposing factors to DM2. However, some studies have shown that the drugs increase the risk of urinary infections, especially in women. On the other hand, rarely the patients in the studies have developed hypoglycemia and diabetic ketoacidosis which are severe cases of the disease. In view of this, it can be concluded that SGLT2, canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin inhibitors have shown to be effective and safe, both monotherapy and in association with other ADOs, and they are therefore a satisfactory alternative for the treatment of DM2 except for patients with moderate to severe renal dysfunction.

Keywords: SGLT2 inhibitors, type 2 diabetes mellitus, efficacy, safety, canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozine, oral antidiabetic agents

**ABREVIATURAS**

ADO	Antidiabéticos orais
AVE	Acidente Vascular Encefálico
DM	Diabetes mellitus
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DPP4	Dipeptilpeptidase 4
FDA	<i>Food and drugs</i>
GLP-1	Glucagon-like peptide 1
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HDL	<i>High Density Lipoproteins</i>
INS	Insulina
LDL	<i>Low Density Lipoproteins</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
SGLT2	Co-transportador de sódio e glicose 2

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1	Fisiologia renal da reabsorção de glicose no néfron	11
Figura 2	Mecanismo de ação dos fármacos inibidores do Co-transportador de sódio e glicose 2	11

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1	Ano em que os fármacos foram aprovados para uso	10
Tabela 2	Número de estudos selecionados referentes ao uso dos inibidores do SGLT2 em monoterapia	13
Tabela 3	Número de estudos selecionados referentes ao uso dos inibidores do SGLT2 em terapia combinada	19

**SUMÁRIO**

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1 Objetivo geral .....</b>	<b>3</b>
<b>2.2 Objetivos específicos .....</b>	<b>3</b>
<b>3. REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>4</b>
<b>4. MÉTODO.....</b>	<b>12</b>
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>13</b>
<b>5.1. Eficácia e segurança dos inibidores do co - transportador de sódio e glicose 2 (SGLT- 2) em monoterapia .....</b>	<b>13</b>
<b>5.1.1 Empagliflozina .....</b>	<b>13</b>
<b>5.1.2 Canagliflozina .....</b>	<b>15</b>
<b>5.1.3 Dapagliflozina .....</b>	<b>18</b>
<b>5.2 Eficácia e segurança dos inibidores do cotransportador de sódio e glicose (SGLT- 2) em terapia combinada.....</b>	<b>19</b>
<b>5.2.1 Associação de Dapagliflozina com outro fármaco ADO .....</b>	<b>20</b>
<b>5.2.2 Associação de Canagliflozina com outro fármaco ADO .....</b>	<b>21</b>
<b>5.2.3 Associação de empagliflozina com outro fármaco ADO .....</b>	<b>22</b>
<b>6. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO .....</b>	<b>24</b>
<b>7. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>26</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma patologia caracterizada pela desregulação nos metabolismos de proteínas, lipídeos e carboidratos (OMS,1999). O aumento dos níveis glicêmicos causados normalmente pela diminuição da sensibilidade à INS, bem como pela progressiva redução de sua produção e liberação podem desencadear outras doenças; dentre elas principalmente doenças cardiovasculares e no sistema nervoso central. Além disso, as complicações micro e macro vasculares podem impossibilitar as atividades cotidianas dos portadores do DM2 (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO,2017).

O DM e suas complicações é uma das principais causas de morte antecipadas no mundo, se apresentando na terceira posição global (OMS,2009). Além disso, segundo a Federação Internacional de Diabetes, no ano de 2015 cerca de 8,8% da população com idade entre 20 e 79 anos possuía DM2. Esses dados são alarmantes, visto que, além de um grande problema de saúde pública, necessitam de muitos gastos para seu tratamento e controle (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO,2017).

Para o tratamento do DM2 existem terapias não farmacológicas e farmacológicas, as quais podem ser usadas de forma concomitante. O tratamento não farmacológico ocorre por meio da adesão a hábitos de vida saudáveis como a prática de exercícios físicos e o controle rígido da dieta, visando assim auxiliar no controle dos níveis glicêmicos, mantendo-o em valores normais, o que evita o agravamento do DM2 e o desenvolvimento de patologias associadas. (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO,2017).

Em relação a terapia medicamentosa, são utilizados na prática clínica os medicamentos hipoglicemiantes orais, também chamados de antidiabéticos orais (ADO), e comumente divididos entre os ADO clássicos e os novos. Os clássicos já se mostraram eficazes no tratamento do DM2 e na prevenção do desenvolvimento de outras patologias associadas, como as cardiovasculares e renais. As classes que representam estes ADO são as biguanidas, as sulfoniluréias, metiglinidas, inibidores da alfa-glicosidase e glitazonas (tiazolidinedionas). Apesar dos conhecidos efeitos benéficos gerados, estes fármacos podem também induzir efeitos indesejáveis, principalmente no trato gastrointestinal. (SHU; MYERS JF; SHOELSON, 2009).

Adicionalmente, os novos ADO foram desenvolvidos no intuito de ampliar as opções de tratamento do DM2 com boa eficácia, além de reduzir os efeitos adversos causados pelos hipoglicemiantes clássicos. São considerados novos ADO inibidores dadipeptidil peptase 4(DPP4) e os inibidores de co-transportador de sódio e glicose2(SGTL2) (WHITE JR.,2014).

Especificamente quanto aos novos ADOs da classe dos inibidores de SGLT2, mostram-se promissores para tratar o DM2 por meio do controle dos níveis glicêmicos, com um excelente perfil de segurança. Os fármacos dessa classe agem diminuindo os níveis glicêmicos através da inibição do SGLT2 nos rins, diminuindo a reabsorção de glicose, e sendo esse açúcar excretado na urina (HASAN; ALSAHLI; GERICH,2014).

Neste contexto, este trabalho realizou um levantamento de dados a respeito dos estudos de segurança e eficácia dos inibidores de SGLT2; reunindo e discutindo brevemente as informações obtidas com o intuito de identificar os efeitos adversos mais comuns e frequentes, oriundos do uso desta classe terapêutica, contribuindo, dessa forma, para esclarecer em quais casos esses novos antidiabéticos, são uma boa opção para o tratamento do DM2.

## **2.OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Realizar uma breve revisão narrativa da eficácia/segurança dos inibidores de SGTL2.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Buscar na literatura científica informações sobre a eficácia dos fármacos inibidores deSGTL2;
- Buscar na literatura científica, informações sobre a segurança farmacológica dos inibidores de SGTL2.

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

O diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica crônica, na qual ocorre uma desregulação de no metabolismo de proteínas, lipídeos e carboidratos (OMS,1999). Ocorre assim, o aumento da glicemia, o qual pode gerar complicações micro e macro vasculares em vários tecidos, e desencadear diversas patologias como acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio, nefropatias e neuropatias (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017).

ODM e suas complicações é uma das principais causas de morte antecipadas no mundo, se apresentando na terceira posição e, cerca de 8,8% da população mundial possuem DM. Esses dados são alarmantes, visto que, além de um grande problema de saúde pública, necessitam de muitos gastos para seu tratamento e controle (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017).

O DM é classificado em diabetes mellitus tipo1(DM1), o diabetes mellitus tipo2 (DM2), o diabetes mellitus gestacional e outros tipos específicos e cada um deles possuem causas que levam a desregulação do metabolismo (GOLDENBERG; PUNTHAKEE, 2013)

DM gestacional ocorre a partir do segundo trimestre de gestação e pode ser ocasionado por hormônios hiperglicemiantes produzidos e por enzimas da placenta que levam a degradação da INS. Essa patologia além de acarretar riscos a mãe, expõe o feto ao quadro de hipoglicemia logo após o parto, devido à maior liberação de INS em decorrência da glicemia na circulação materno fetal. Essa hipoglicemia pode causar danos no sistema nervosos central, caso não ocorra a intervenção necessária após o nascimento (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO,2017).

O DM1 é caracterizado pela destruição das células beta pancreáticas, que são produtoras de INS, que leva a alterações no metabolismo e uma delas é a hiperglicemia. O desenvolvimento do DM1 ocorre devido a causas autoimunes ou idiopáticas. No primeiro caso, os anticorpos não reconhecem algumas partes das células beta pancreáticas como parte do organismo, enquanto no segundo caso, não há causas descritas e não são encontrados anticorpos no sangue. O DM1, geralmente, é descoberto na infância e seus sintomas são bem evidentes, e entre os mais graves está o coma cetoacidótico decorrente da lipólise realizada, já que há pouca INS, ou até mesmo não há, para fazer com que a glicose que está na circulação

sanguínea entre nas células e assim faz necessário o uso de outra fonte de energia, a lipólise. (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017)

De acordo com as classificações existem os outros tipos específicos de DM, no qual ocorre o aumento dos níveis glicêmicos por alguma anormalidade na metabolização de glicose. Dentre essas causas estão falhas genéticas no funcionamento da INS, patologias estabelecidas no pâncreas, desencadeadas por medicamentos e infecções (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO,2017).

O DM2 é caracterizado geralmente pela resistência à insulina, a qual está relacionada à adiposidade excessiva da região abdominal, de modo que, quanto maior o acúmulo de tecido adiposo, maior a resistência à INS. A escassez de glicose dentro da célula faz com que os hepatócitos realizem mais gliconeogênese e liberem glicose na corrente sanguínea, aumentando mais a glicemia. Na progressão da doença, devido a glicotoxicidade nos tecidos, ocorre a redução de INS produzida e liberada. Há evidências de que o DM2 é desencadeado por fatores genéticos e ambientais associados, principalmente o estilo de vida. A alimentação inadequada, com excesso de gordura e carboidratos, e o sedentarismo são contribuintes para desencadear e agravar as complicações macro e microvasculares. O DM2, na maioria dos casos é assintomático sendo diagnosticado, através de exames laboratoriais bioquímicos (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017).

Os testes frequentemente realizados para o diagnóstico para oDM1 e DM2 são valores acima 126 mg/dL na glicemia jejum, teste oral de tolerância a glicose com resultado maior que 140 mg/dL (2 horas após a ingestão de 75g de glicose) e Hemoglobina Glicada (HbA1c) maior que 6,5. (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017).

Os fatores de risco que geralmente estão envolvidos com o DM 2 são: histórico familiar, idade avançada, obesidade, sedentarismo, diagnóstico prévio de DM gestacional ou pré- diabetes ou síndrome metabólica, histórico familiar de doença cardiovascular, síndrome do ovário policístico e Acantose *nigricans*, níveis de HDL menores que 35 mg/dL e de triglicérides maiores que 250 mg/dL (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017).

No Brasil o DM2 é uma das doenças que mais acarreta óbitos atualmente. Em 2017 foi relatado que cerca de 11% dos óbitos registrados ocorreram em decorrência dessa patologia. Além disso, o DM2 é a disfunção mais prevalente dentre os tipos de DM, e esta apresenta incidência de 7% sobre a população nacional (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017). Dentre a população de diabéticos, 90 a 95 % apresentam

o DM2, o que comprova o dado a respeito maior prevalência em comparação com outros tipos de DM (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017).

De acordo com Sociedade Brasileira de Cardiologia (2017), o DM é um dos fatores que predispõem a doenças cardiovasculares e isso pode ser reduzido com o controle glicêmico, o qual diminui a glicotoxicidade. Com o propósito de controlar os níveis glicêmicos e diminuir o desenvolvimento de doenças em decorrência do DM2, utiliza-se duas formas de tratamento: o farmacológico e o não farmacológico.

O tratamento não farmacológico consiste na realização de hábitos de vida saudáveis de forma que contribua para a melhora laboratorial e clínica dos pacientes. (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017). Em vista disso, alterações no estilo de vida como a prática de atividade física e a melhora do hábito alimentar auxiliam na diminuição de riscos cardiovasculares decorrentes do DM2. Além disso, a prática de exercícios físicos também é extremamente importante no controle da glicemia devido ao gasto energético, redução de peso, do LDL colesterol, triglicérides e aumento do HDL colesterol. (MORAIS et al., 2009).

O tratamento não medicamentoso tem se mostrado um grande aliado na prevenção do DM2 e no controle dos pacientes já diagnosticados. A ingestão de cereais, nozes, frutas vermelhas, iogurte, chá e o pouco consumo de álcool diminuem o risco de DM2 e em contrapartida carne vermelha, e bebidas açucaradas aumentam seu risco. Além disso, é importante a participação do paciente e de seus familiares em programas de educação nutricional, visando um melhor tratamento e com isso um adequado controle da doença e prevenção das complicações associadas (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017).

O tratamento farmacológico do DM2 consiste no uso de medicamentos ADO para atingir a normoglicemia (valor glicêmico de jejum de 70 a 99 mg/dL e hemoglobina glicada menor que 7%) ou níveis glicêmicos mais próximos possíveis, pois a hiperglicemia é considerada um potente fator de risco para doenças cardiovasculares (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017). Os ADO são classificados de acordo com o mecanismo de ação, dentre eles estão disponíveis os clássicos: biguanidas, sulfonilureia, metiglinidas, inibidores da alfa-glicosidase e glitazonas (tiazolidinedionas). Já os novos antidiabéticos orais disponíveis são: inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP4) e os inibidores de SGLT2 (HASAN; ALSAHLI; GERICH, 2014; SHU; MYERS JF; SHOELSON et al., 2009; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

A metformina, considerada um ADO clássico, é a única biguanida que está disponível no mercado. Esse fármaco reduz a síntese de glicose no fígado e é capaz de captar glicose para a célula, e com isso diminuir a resistência insulínica. A metformina é um fármaco de primeira escolha no tratamento do DM2 e reduz as chances do paciente que apresenta pré-diabetes se torne diabético. Os efeitos adversos causados por esse hipoglicemiante mais frequentemente são incômodos gastrointestinais, náuseas, vômito, diarreia, dor e distensões abdominais. Esses efeitos podem levar a redução na adesão ao tratamento tendo em vista que são bastante inconvenientes e podem interferir na qualidade de vida dos pacientes. Apesar disso, esse fármaco é muito utilizado, pois as alterações consideradas graves, como a acidose láctica, são muito raras.

A hipoglicemia é um efeito colateral bastante frequente em relação ao uso dos antidiabéticos clássicos; no entanto, a metformina tem menor risco de hipoglicemia quando utilizada em monoterapia. Apesar dos diversos benefícios clínicos, este fármaco só é eficaz na presença de INS (endógena ou exógena) pela maneira que atua, através da redução da resistência à INS. A metformina pode ser associada a algum fármaco secretagogo, se for o caso, para melhorar suas propriedades hipoglicemiantes quando a síntese de INS estiver ocorrendo de forma insuficiente (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

As tiazolidinedionas (glitazonas) aumentam a captação de glicose pelos tecidos, ou seja, potencializam a ação da INS, e dessa forma diminuem os valores glicêmicos. Entretanto, as tiazolidinedionas apresentam efeitos adversos mais comuns como o ganho de peso e casos raros de hepatotoxicidade. Por outro lado, possui o efeito benéfico de reduzir os ácidos graxos livres (SHU; MYERS JF; SHOELSON et al., 2009).

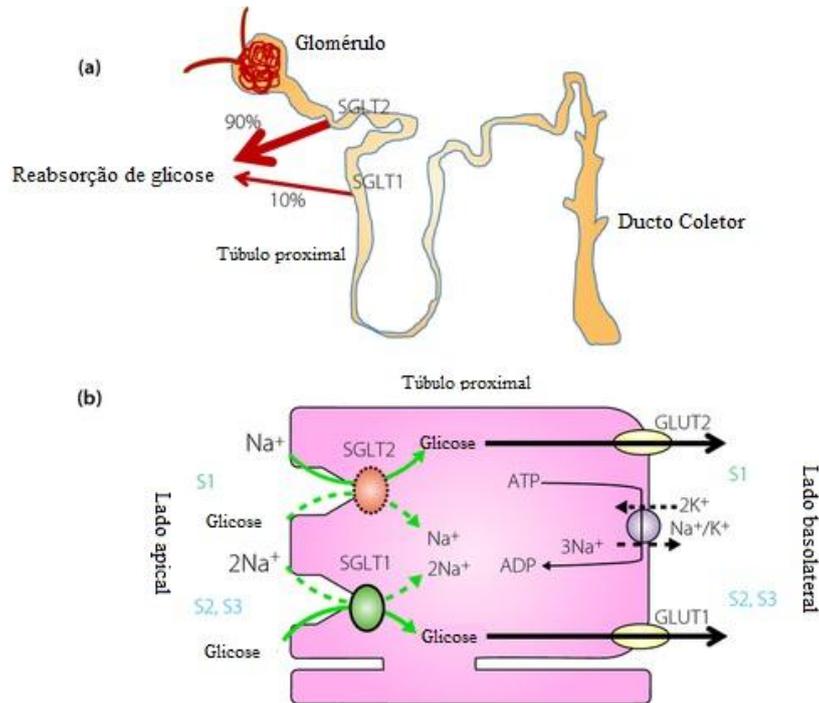
Os secretagogos, sulfonilurétricos e metiglinidas, induzem as células beta pancreáticas a produzir INS e, assim auxiliam a reduzir a resistência à INS. São fármacos estabelecidos no mercado devido sua eficácia e segurança no tratamento do DM2, no entanto, o principal efeito adverso é o mesmo da própria INS: a hipoglicemia, que é um quadro grave. (SHU; MYERS JF; SHOELSON et al., 2009).

Os inibidores de alfa-glicosidase agem diminuindo, no intestino, a absorção de alguns carboidratos por inibir a alfa glicosidase. A alfa glicosidase é uma enzima cuja função é clivar macromoléculas em moléculas menores e com isso facilitar a absorção de amido, dextrinas e dissacarídeos. Com a inibição dessa enzima a absorção desses

nutrientes ocorre mais lentamente. Os efeitos adversos mais comuns dos inibidores de alfa-glicosidase são as flatulências, diarreia e a distensão abdominal (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

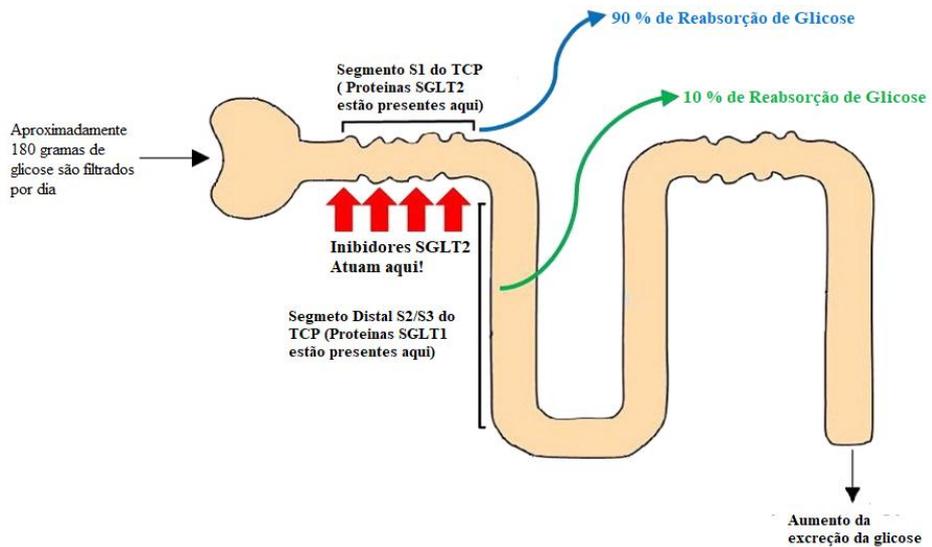
Os fármacos inibidores daDPP4 aumentam a quantidade de Glucagon like peptide 1 (GLP-1), pela diminuição da sua clivagem, e promove a produção e liberação de INS, além de reduzir os níveis de glucagon e aumentar o tempo de esvaziamento gástrico. Com todos esses efeitos tem-se a promoção do controle dos níveis glicêmicos.

Os fármacos mais recentemente lançados no mercado e foco deste trabalho são os inibidores de SGLT2, que apresentam-se como uma boa opção de tratamento para o DM2, capazes de promover o controle dos níveis glicêmicos e diminuir a ocorrência e agravamento das patologias associadas. Os co-transportadores de sódio e glicose 2 (SGLT2) são proteínas que se localizam no túbulo proximal do néfron, no rim e transportam sódio, utilizando ATP como energia, e a glicose a favor do gradiente eletroquímico conforme mostrado na figura 1. Os fármacos dessa classe inibem o co-transportador de sódio-glicose 2 e a reabsorção de glicose, dessa forma, promovem a glicosúria e reduzem a glicemia (MADAAN, AKHTAR E NAJMI, 2016; HASAN; ALSAHLI; GERICH, 2014; LY et al., 2011; FUJITA E INAGAKI 2014). A redução do volume causada pelos fármacos causa uma leve redução da pressão arterial, através da redução do débito cardíaco. Além disso, a longo prazo, esses fármacos podem ter efeitos cardiovasculares benéficos de promoção da vasodilatação das coronárias (HAN et al., 2015), redução da rigidez da aorta. (SOLINI et al., 2017) e melhora da função diastólica do ventrículo esquerdo (SOGA et al., 2018; MATSUTANI et al., 2018).



**Figura 1.** Fisiologia renal da reabsorção de glicose no néfron

Fonte: Adaptado de Fujita e Inagaki (2014)



**Figura 2.** Mecanismo de ação dos fármacos inibidores de SGLT2

Fonte :Adaptado de Madaan, Akhtar e Najmi (2016)

Os medicamentos da classe dos inibidores de SGLT2 não estão inclusos na última lista de medicamentos essenciais publicada pela Organização Mundial de Saúde de 2017(OMS, 2017). Também não fazem parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME, 2017); O FDA e ANVISA aprovaram nos últimos

cinco anos a comercialização dos fármacos inibidores de SGLT2 nos EUA e Brasil, respectivamente. A lista destes fármacos, em monoterapia ou em associação, são apresentados na tabela 1 a seguir, relacionando o ano de aprovação com a agência regulatória.

**Tabela 1.** Ano em que os fármacos inibidores de SGLT2 foram aprovados para uso pelo FDA e ANVISA

<b>Ano</b>	<b>FDA</b>	<b>ANVISA</b>
2013	Canagliflozina	-
2014	Dapagliflozina Empagliflozina Dapagliflozina + Metformina Empagliflozina + Linagliptina Empagliflozina + Metformina	Dapagliflozina
2015	Canagliflozina + Metformina Canagliflozina + Metformina Canagliflozina + Metformina	Empagliflozina
2016	-	Dapagliflozina + Metformina
2017	Dapagliflozina + Saxagliptina Dapagliflozina + Metformina	Canagliflozina

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2018); Food and Drugs Administration (2018)

Apesar de ser uma classe com vários benefícios no tratamento do DM2, os inibidores de SGLT2 também podem causar alguns efeitos adversos, dentre eles o mais comuns são infecções do trato urinário. É conhecido que a progressão do DM, e sua interferência no sistema imunológico, são fatores de risco para infecções, como explicado por Geerlings e sua equipe (2014): “o ambiente hiperglicêmico altera a função imunológica em pacientes com diabetes; vários aspectos da imunidade, incluindo a função de leucócitos polimorfonucleares e adesão, quimiotaxia e fagocitose podem ser afetadas”; ou seja, o processo da etiopatologia do DM que já

predispõem a processos infecciosos pode ser agravado pelo uso de fármacos inibidores de SGLT2. (JOHANSSON et al., 2013; LI et al., 2016; GEERLINGS et al., 2014).

Também são relatados outros efeitos adversos menos frequentes, como a excessiva má absorção de glicose e diarreia osmótica (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017). Esses efeitos não apresentam gravidade, por outro lado são relatados casos raros de cetoacidose diabética em alguns pacientes em uso desses medicamentos, mas não há mecanismos esclarecidos que explique o desenvolvimento desse quadro. (ERONDU et al.,2015).

#### **4. MÉTODO**

Foi realizada uma busca por informações referentes à segurança e eficácia dos hipoglicemiantes inibidores de SGLT2 nos bancos de dados LILACS, SciELO, Medline, Scopus, Science Direct, Web of Science e Periódicos Capes, nos idiomas português e inglês, entre os anos de 2012 a 2018. Os seguintes descritores foram utilizados: Diabetes Melitus tipo 2, inibidores de SGLT2, canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina. Estes últimos associados a: eficácia terapêutica, segurança terapêutica. Adicionalmente, foram utilizados materiais de fontes terciárias, disponíveis nas bibliotecas da UFOP.

## 5.RESULTADOS

Sobre a eficácia e segurança dos inibidores de SGLT2 foram encontrados 15 trabalhos que avaliaram a monoterapia dos fármacos da classe e 8 associações dos inibidores de SGLT2 a outros ADOs. Como são fármacos utilizados a pouco tempo na prática clínica em relação aos ADO clássicos, os artigos encontrados são do período dos últimos seis anos, ou seja, de 2012 a 2018.

Os artigos encontrados são abaixo relatados.

### 5.1. Eficácia e segurança dos inibidores do co - transportador de sódio e glicose 2 (SGLT- 2) em monoterapia

Diversos estudos apontam o potencial terapêutico dos representantes da classe dos inibidores de SGLT2 em monoterapia para o tratamento do DM2. Para a discussão do presente tópico, foram selecionados um total de 15 artigos, listados na tabela 2.

<b>Fármacos</b>	<b>Número de estudos encontrados</b>
Canagliflozina	6
Dapagliflozina	4
Empagliflozina	5

Tabela2. Número de estudos selecionados referentes ao uso dos inibidores de SGLT2 em monoterapia

#### **5.1.1 Empagliflozina**

Steven e colaboradores (2017) realizaram um estudo, em modelo animal de ratos diabéticos, para avaliar os efeitos da empagliflozina nas células beta pancreáticas, além do potencial hipoglicemiante. Os animais foram tratados com a empagliflozina por 6 semanas e apresentaram redução de 40% nos níveis glicêmicos e redução significativa na hemoglobina glicada (HbA1c) em relação ao início do

tratamento. Além disso, redução da resistência à INS nos animais tratados com empagliflozina e proteção da função beta pancreática.

A eficácia da empagliflozina também foi avaliada em pacientes diabéticos, com HbA1c entre 7% e 10%, em um trabalho realizado no Japão por Nishimura e sua equipe (2015). Esse estudo teve a duração de 4 semanas e os pacientes receberam placebo, ou empagliflozina de 10 mg ou de 25 mg uma vez ao dia. Conforme os resultados, houve redução significativa nos níveis glicêmicos nos grupos que receberam empagliflozina de 10 mg e 25mg comparado ao grupo placebo. Esta redução induzida por ambas as dosagens foi equivalente, o que mostra que essa redução não foi dose-dependente. Nota-se também que esse inibidor de SGLT2 tende a reduzir incidência de doenças cardiovasculares, já que reduz a concentração de glicose no sangue e assim a glicotoxicidade. Além disso, nos grupos em que foi utilizado a empagliflozina foram observados leve perda de peso e redução da pressão arterial; aumento nos níveis de colesterol HDL e redução de triglicérides, quando comparados ao grupo placebo. Em relação aos efeitos adversos, o mais frequente foi infecção genito-urinária, que se deve ao acúmulo de glicose nesse local (VALLIANOU; GELADARI; KAZAZIS, 2017)e houveram poucos casos de hipoglicemia e cetoacidose.

Rosenstock e colaboradores (2014) realizaram um estudo por 52 semanas com pacientesobesosDM2, com a HbA1c entre 7,5% e 10%, que apresentavam uma dieta adequada, praticavam atividade física, uso de INSem associação ou não com a metformina. Os pacientes foram divididos em dois grupos: os que tomaram empagliflozina de 10 mg e empagliflozina de 25 mg ou utilizaram placebo, todos uma vez ao dia todos associados a INS em associação ou não a metformina. Houve redução significativa da glicemia nos pacientes que utilizaram empagliflozina nas duas doses e com baixo risco de hipoglicemia, além da redução do peso em comparação ao placebo. Isso mostra que esse fármaco é uma boa alternativa aos pacientes obesos com DM2, pois além de promover do controle glicêmico, reduz levemente o peso, o que aumenta a sensibilidade a INS e pode evitar outras patologias que predispõe a problemas cardiovasculares, mas houveram desenvolveram infecção no trato urinário.

A empagliflozina foi avaliada em um estudo chamado *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes* (EMPA-REG OUTCOME), que foi exigido pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 2008 para assegurar que os novos antidiabéticos, em humanos, não causavam efeitos cardíacos malefícios

significativos bem como o controle glicêmico através da hemoglobina com o objetivo de reduzir os riscos de doenças cardiovasculares.

Zinman e colaboradores (2015) realizaram um estudos que o grupo devoluntários com doenças cardíacas que utilizaram a emplagliflozina nas concentrações de 10 mg e 25 mg obtiveram menores índices de hospitalizações por eventos cardiovasculares, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) em comparação aos voluntários que receberam placebo. Além disso, a função renal foi mantida, ou seja, o fármaco não causou lesões ou disfunções renais, e a glicemia foi reduzida.

O DM é a principal causa de nefropatias, devido a lesões e disfunções etiopatogênicas. Esta condição é complexa tendo em vista que pode levar o paciente, em casos mais graves à hemodiálise e induzir índices elevados de mortalidade em pessoas com DM2 (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017). O uso de ADOs pode prevenir essa condição e os inibidores de SGLT2 tem se mostrado promissores na restauração das lesões renais (AROR et al., 2018) ou não indução de lesões renais. Estudos recentes supõem os mecanismos de proteção renal e cardíaca da emplagliflozina. Uma das hipóteses é a de que o fármaco reduz, levemente, a pressão intraglomerular e outros fatores sistêmicos, como a resistência periférica e rigidez vascular, o que reduz o desenvolvimento de lesões (PERRONE-FILARDI et al., 2017).

### **5.1.2 Canagliflozina**

Diversos estudos vêm mostrando bom potencial da canagliflozina para tratar o DM2. O estudo duplo-cego de Stenlof e colaboradores (2013), analisou a eficácia e segurança da canagliflozina em monoterapia, em voluntários com DM2, que foram submetidos ao tratamento não farmacológico e não obtiveram controle glicêmico. Os voluntários apresentavam faixa etária entre 18 e 60 anos, HbA1c maior que 7% e menor que 10%. Esses indivíduos foram divididos em três grupos conforme o tratamento administrado: o grupo 1 utilizou canagliflozina de 100 mg, o grupo 2 utilizou canagliflozina de 300 mg por dia e o terceiro grupo fez o uso de placebo. De acordo com os resultados, houve redução da HbA1c de 2.13% e 2.56%, para os grupos 1 e 2 respectivamente, quando comparados ao grupo placebo. Esses resultados mostram que o tratamento com canagliflozina foi capaz de promover significativamente o

controle glicêmico, podendo melhorar o prognóstico da doença a longo prazo e reduzir os quadros que são desencadeados pela hiperglicemia constante.

Sinclair e colaboradores (2016) avaliaram dois grupos de pacientes com DM2, que tinham sido tratados com ADOs clássicos, sem sucesso, e apresentavam HbA1C entre 7 e 10,5%. O primeiro grupo apresentava idade maior que 75 anos e o segundo, idade menor que 75 anos. A terapêutica com canaglifozina nas doses de 100 e 300 mg promoveu redução significativa da glicemia, nos dois grupos comparados ao placebo, além de também reduzir a pressão arterial média destes pacientes. Visto que muitas pessoas com DM2 com mais de 75 anos são hipertensas, a canaglifozina parece ser uma boa opção terapêutica, já que, além de reduzir os níveis glicêmicos e evitar as morbidades do DM2, melhora os aspectos hemodinâmicos reduzindo a pressão arterial. (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017).

Em trabalho realizado por Yale e colaboradores (2014), foi avaliada a redução dos níveis glicêmicos e a função renal de pacientes maiores de 25 anos portadores de DM2 e doença renal crônica (DRC) em estágio 3, tratados com canagliflozina de 100 ou 300 mg ou placebo, por 52 semanas. Os pacientes apresentavam HbA1c entre 7,5% e 10,5% e taxa de filtração glomerular entre 30 e 50 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Foi observada maior redução da HbA1c (para menos de 7%) nos pacientes que utilizaram canagliflozina de 100 mg (27,3% dos pacientes) e 300 mg (32,6 % dos pacientes) comparada ao placebo (17,2%). Além disso, houve a perda de peso nos pacientes que utilizaram a canagliflozina, em ambas as dosagens. A canagliflozina se mostrou segura para os pacientes com DM2 e DRC estágio 3, apesar de aumentar os eventos de hipoglicemia, em comparação a insulina ou sulfonilureia, mantendo a taxa de filtração glomerular.

González e colaboradores (2013) realizaram um estudo duplo-cego para avaliar a eficácia da canagliflozina nas dosagens de 100 mg e 300 mg em comparação com a sitagliptina, um inibidor da enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP4), e placebo. Para a realização desses ensaios, foram selecionados pacientes com DM2 entre 18 e 80 anos, em tratamento com metformina (na dosagem entre 1500 e 2000 mg /dia); com HbA1c entre 7% e 10,5% e glicose de jejum entre 6,1 e 15 mmol/L, ou seja, sem controle glicêmico adequado. Houve redução substancial na HbA1c, tanto no uso da canagliflozina ambas as dosagens quanto no uso da sitagliptina, ao contrário do grupo tratado com placebo, o qual não houve redução significativa. Foi observado redução equivalente da glicemia nos grupos que utilizaram canagliflozina ou sitagliptina, na

dosagem de 100mg. Já o grupo tratado com canagliflozina de 300 mg apresentou maior redução glicêmica comparado ao IDPP4 na mesma dosagem. Foi observado ainda que, os grupos tratados com canagliflozina, 100mg reduziram o peso corporal em cerca de 2,1 kg e os tratados com a dosagem de 300mg reduziram ainda mais, cerca de 2,5kg, já o grupo tratado com sitagliptina não apresentou alterações significativas do peso. A pressão diastólica reduziu significativamente em relação ao placebo com o uso do SGLT2i de 100 mg (cerca de 2,9 mmHg) e de 300 mg (aproximadamente 4,0 mmHg), o que também ocorreu no grupo que utilizou a sitagliptina, mas em menor proporção (0,3mmHg). A frequência cardíaca não alterou significativamente nos grupos tratados com canagliflozina e nem nos pacientes que usaram sitagliptina.

Quanto aos efeitos adversos, foi observada redução dos níveis de LDLc em relação ao HDLc, comparativamente com sitagliptina que induziu um aumento. Os grupos que trataram com canagliflozina desenvolveram infecções micóticas e outras infecções no trato urinário, no entanto poucos pacientes interromperam o tratamento por esse motivo. Outros efeitos adversos também foram ligados ao ISGLT2 como a poliúria, polaquiúria, além tontura e diminuição de volume intravascular, devido à perda osmótica. A percentagem de voluntários que tiveram quadro de hipoglicemia foi levemente maior nos que fizeram uso de canagliflozina (6,8%) em comparação a sitagliptina (4,1%) e o placebo (2,7%).

Algumas complicações são mais comuns ao DM1, como a cetoacidose diabética, entretanto, existem alguns casos de incidência em pacientes com DM2. A cetoacidose diabética é quadro grave desencadeado pela falta de glicose na célula e alta concentração na corrente sanguínea, o que leva a utilização de ácidos graxos, como fonte de energia em decorrência da redução de INS e, aumento dos hormônios contrarreguladores, como o glucagon, formando corpos cetônicos, os quais podem até levar ao coma (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017). Estudos em alguns países com a canagliflozina, em pacientes com DM2 mostrou que o desenvolvimento desse quadro é raro, mas que pode ocorrer com o uso desses fármacos (ERONDU et al,2015).

O ensaio *Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes* (CANVAS) verificou a segurança cardiovascular e renal do tratamento com a canagliflozina de 100 mg,300 mg e um grupo placebo em pacientes com DM2 e alto risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares em dois multicentros de

pesquisa. Ocorreram alterações significantes nos rins e no tecido cardiovascular, no primeiro, houve melhora na função por outro lado com a redução da filtração glomerular. Já para as doenças cardiovasculares com morte houve a redução de 14%. Sendo assim, para pessoas com doenças cardiovasculares é um fármaco que pode ser uma boa opção já que reduz as chances de eventos cardiovasculares (NEUEN et al., 2018). Esses resultados são de grande relevância visto que o DM é um fator de risco para doenças cardiovasculares e renais (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017).

A diretriz brasileira baseada em evidências sobre prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes que é um produto do posicionamento da Sociedade Brasileira de diabetes (SBD), da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Sociedade Brasileira de endocrinologia e metabologia (SBEM) mostra a análise de um estudo com 10.412 pacientes com DM2, usando canagliflozina de 100 ou 300 mg. Conforme os resultados foi observado uma redução de 14% no desfecho da mortalidade cardiovascular, infarto agudo do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral (AVC). Entretanto, houve maior número de amputações e fraturas ósseas nos pacientes que fizeram a terapia com canagliflozina do que com o placebo (FALUDI et al., 2017).

### **5.1.3 Dapagliflozina**

A eficácia da Dapagliflozina no tratamento do DM 2 em pacientes adultos foi avaliada no estudo de Sugiyama e colaboradores (2018). Os resultados desse estudo demonstraram que a dapagliflozina nas doses de 5mg e 10 mg reduziram significativamente os níveis glicêmicos, quando avaliados em função de uma redução da HbA1c. Além disso, foi observada redução de área da gordura visceral, subcutânea e área total, que diminuíram com uso do fármaco em comparação ao uso do placebo. Em relação à segurança do fármaco, foi observada uma redução do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares em relação ao placebo, bem como de ocorrências de infecções genito-urinárias.

Além disso, Terami e sua equipe (2014) tratou ratos com DM2C57BL machos com dapagliflozina 15 mg por dia e analisou sua segurança e eficácia do fármaco. Os resultados demonstraram que a dapagliflozina promoveu melhora da função renal e redução eficiente da glicemia nos animais. Os resultados do trabalho de Chang e colaboradores (2018) corroboraram com os de Terami e colaboradores, mostrando que essa redução glicêmica pôde prevenir doenças cardiovasculares, além

da proteção renal promovida pelo fármaco. Contraditoriamente, outro estudo realizado com ratos C57BL machos saudáveis, mostrou que o tratamento com dapagliflozina, por 12 semanas, agravou as lesões renais nos animais, apesar de controlar a glicemia; eos níveis de microalbuminúria e ácido úrico se elevaram após o uso do fármaco. A dapagliflozina induziu ainda o aumento da gliconeogênese renal e hepática, o que perturbou a homeostase e induziu o aumento da excreção urinária, além de não mostrar efeito na sensibilidade à insulina (Jia et. al, 2018).

Alguns estudos demonstraram que a dapagliflozina é promissora na prevenção de doenças cardiovasculares, como na melhora das funções diastólicas no ventrículo esquerdo em paciente com DM2, com HbA1c entre 6,5 e 10%, por 58 semanas (SOGA et al., 2018). A disfunção no ventrículo esquerdo é multifatorial e um desses fatores é o DM, e dessa forma o fármaco dapagliflozina se mostra promissor no tratamento do DM2 com comprometimento cardíaco, devido a esse benefício, uma vez que o DM é um fator de risco para doenças cardiovasculares.

## **5.2 Eficácia e segurança dos inibidores do co-transportador de sódio e glicose (SGLT- 2) em terapia combinada**

A eficácia dos inibidores de SGLT2 em terapia combinada com outros ADO tem sido estudada para verificar se há um efeito sinérgico entre as terapias. Para o embasamento do presente tópico, foram selecionados 8 artigos conforme descrito na tabela 3.

<b>Fármacos</b>	<b>Número de estudos encontrados</b>
Canagliflozina	3
Dapagliflozina	4
Empagliflozina	1

Tabela 3 – Número de estudos selecionados referentes ao uso dos inibidores de SGLT2 em terapia combinada

### **5.2.1 Associação de Dapagliflozina com outro fármaco ADO**

Um estudo realizado por Rosenstock e sua equipe (2012) em humanos diabéticos que não haviam realizado tratamento não farmacológico ou que já haviam recebido tratamento com metformina, sulfoniluréias tiazolidinedionas, avaliou a redução dos níveis glicêmicos da pioglitazona em monoterapia e em associação com a dapagliflozina. Segundo os resultados, a associação dos dois antidiabéticos orais reduziu significativamente os níveis de glicose em jejum e de HbA1c quando comparado ao tratamento em monoterapia com a pioglitazona. Além disso, os pacientes que faziam uso de pioglitazona em monoterapia, obtiveram aumento de peso, diferente dos que receberam o tratamento em associação, que tiveram redução de cerca de 0,7Kg, o que mostra que a associação do SGLT2 ao tratamento com pioglitazona melhorou o controle glicêmico e reduziu o peso corporal. A não interferência ou redução do peso do paciente, promovida pelo fármaco é um fator importante no tratamento do DM2, já que a adiposidade predispõe o paciente ao aumento gradual na resistência à insulina (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017).

Outro estudo realizado conjuntamente em vários países analisou, por 24 semanas, voluntários DM 2 o qual foram divididos em três grupos, cada um com uma terapia distinta: associação de dapagliflozina 5mg + metformina 500 mg XR, metformina 500 mg XR em combinação com placebo e dapagliflozina 5 mg em combinação com placebo. Os pacientes tinham, antes do estudo, os níveis glicêmicos não controlados com dieta e exercício físico, HbA1c entre 7% e 12%. Os resultados obtidos mostraram que houve uma redução significativa dos níveis glicêmicos em comparação com o as terapias isoladas dos ADO. Além disso, o número de pacientes com HbA1c maior que 7% foi superior nas monoterapias do que na terapia combinada.

Nesse mesmo estudo, os resultados a partir da comparação entre dapagliflozina 10 mg e metformina 500 mg mostraram que as reduções de HbA1c foram equiparáveis e que não foram desenvolvidos efeitos adversos graves em nenhum grupo, como a hipoglicemia. Entretanto, alguns pacientes desenvolveram diarreia, e a proporção de desenvolvimento desse efeito adverso foi maior no grupo que recebeu metformina comparado a dapagliflozina em monoterapia. Por outro lado, uma parte dos participantes tratados com dapagliflozina desenvolveram infecções no trato genito-urinário. Também, houve uma leve redução da pressão arterial, sem ocorrer hipotensão ortostática. Esse estudo mostra que a combinação desses dois fármacos reduz o desenvolvimento de doenças associadas ao DM2, uma vez que controla eficientemente os níveis glicêmicos. Além disso, essa associação não causa disfunção das células beta-pancreáticas e reduz a progressão da doença, já que nenhum dos dois ADO induz a secreção de INS e não induzem a hipoglicemia (HENRY et al., 2012).

A hipoglicemia é um quadro grave que pode causar acarretar em sérios problemas cardiovasculares como acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio, além do risco de coma hipoglicêmico (ZAMMITT; FRIER, 2005). Outro fator que mostra a eficiência dessa associação é que além de controlar os níveis glicêmicos, reduz a resistência à INS, a principal causa da hiperglicemia no DM2 (TAYLOR, 2012; HENRY et al., 2012).

### **5.2.2 Associação de Canagliflozina com outro fármaco ADO**

A eficácia e segurança da terapia combina de INS e canagliflozina foi avaliada em estudo no realizado no Japão, por 16 semanas, em pacientes com DM2 que realizaram tratamento não farmacológico (dieta saudável, exercícios físicos), insulino-terapia e, no entanto, apresentavam níveis glicêmicos não adequados (HbA1c entre 7,5% e 10,5%). Em um grupo foi administrado placebo e INS e no outro canagliflozina de 100 mg e INS. Segundo os resultados, houve redução significativa da glicemia no grupo que utilizou canagliflozina em comparação ao placebo. Somado a isso, a associação melhorou substancialmente a função das células beta pancreáticas. (INAGAKI et al., 2016).

Esse efeito pode ser associado ao uso da canagliflozina, já que em comparação com o grupo placebo percebeu-se melhora na função das células beta-pancreática, o que para o paciente com DM2 é significativo pelo fato delas produzirem INS que

auxilia no transporte de glicose para dentro das células o que reduz a glicemia e fornece um fonte de energia a célula.

Os efeitos da terapia combinada da canagliflozina 100 mg e da tenegliptina 20 mg, um inibidor da DPP4, foram analisados em um estudo que comparou essa associação com a tenegliptina associada ao placebo, administrada uma vez ao dia, por 52 semanas em pacientes com DM2, com HbA1c entre 7% e 10,5%. Além de reduzir os níveis glicêmicos significativamente, que foram testados a partir de HbA1c, essa terapia combinada foi capaz de promover melhora na função das células beta pancreática, quando comparado a terapia de tenegliptina com o placebo. No entanto, houve maior frequência de efeitos adversos no grupo em que foi associado os dois ADO orais.

Quanto às doenças cardiovasculares, houve melhora significativa quando usada a associação da canagliflozina com o inibidor da DPP4, quando comparado com os fármacos em monoterapia. (KADOWAKI et al., 2017). Tendo em vista que DM é um dos fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, essa associação se mostra promissora na prevenção, visto que o controle glicêmico é um fator importante para proteção do sistema cardiovascular. (SVENSSON et al., 2017).

### **5.2.3 Associação de empagliflozina com outro fármaco ADO**

Defronzo e sua equipe (2015) verificou a eficácia e segurança da empagliflozina em terapia combinada com a linagliptina, em pacientes com DM2(HbA1c entre 7 a 10,5%) e idade entre 18 a 45 anos que não haviam obtido sucesso no controle glicêmico com a metformina em monoterapia. Este estudo comparou a eficácia dos fármacos linagliptina e a empagliflozina em associação e monoterapia e ambos com a metformina. A terapia combinada da linagliptina e empagliflozina, promoveu redução significativa de HbA1c em comparação a linagliptina em monoterapia. Mas não ocorrem com a monoterapia de empagliflozina em pacientes com HbA1c menor que 8,5%. Entretanto, para pacientes com HbA1c maior que 8,5% a associação induziu redução significativa em relação aos fármacos isolados. Em relação aos efeitos adversos, não houve efeitos graves e hipoglicemia. Foi observado a ocorrência de infecções no trato urinário em todos os grupos, predominantemente em mulheres. Isso posto infere-se que a associação de fármacos hipoglicemiantes, com mecanismos de

ação diferentes, podem mais eficientemente controlar o DM2 e suas complicações, principalmente em paciente com a glicemia mais elevada e que tenham um controle mais difícil de ser realizado, visto que reduzem nos níveis glicêmicos com maior eficiência nesses casos.

## 6. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO.

As informações compiladas neste trabalho sobre a eficácia e a segurança da classe dos inibidores de SGLT2 podem contribuir para uma pesquisa rápida sobre estes novos e importantes fármacos ADOs.

Após análise dos estudos relatados, pode-se inferir que os inibidores da SGLT2 demonstraram ser eficazes para tratar o DM2 quando utilizados em monoterapia devido aos seus efeitos na redução dos níveis glicêmicos(VALLIANOU; GELADARI; KAZAZIS, 2017;ROSENSTOCK et al.,2014;STENLOF et al., 2013; JIA et. al, 2018) e da resistência à insulina(STEVEN et al.,2017), redução da incidência de doenças cardiovasculares(CHANG et al.,2018; ), redução do peso corporal(NISHIMURA et al.,2015, da pressão arterial (NISHIMURA et al.,2015; SINCLAIR et al., 2016)e dos níveis de triglicérides(NISHIMURA et al.,2015; aumento nos níveis de colesterol HDL (NISHIMURA et al.,2015).

No entanto, muitos pacientes com DM2 são diagnosticados tardiamente e apresentam um estágio mais avançado dessa doença, casos esses em que a terapia isolada pode não ser suficientemente eficaz. Dessa forma, ao comparar os resultados dos estudos com os inibidores do SGLT2 em monoterapia e em terapia combinada com a outros ADOs, pode se observar que esta última mostrou uma redução mais significativa dos níveis plasmáticos de glicose e, portanto, uma alternativa mais atrativa e efetiva para pacientes com níveis mais elevados de glicemia. Além disso, demonstrou ação também sobre as células beta pancreáticas.

Cerca de 30% dos pacientes da América do Norte e do Sul com DM2 são hipertensos se a hipertensão arterial é 2,4 vezes mais frequentes em pacientes diabéticos (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017). Essas duas patologias são consideradas fatores de riscos para desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Logo fármacos hipoglicemiantes que possuem ação hipotensora são uma alternativa valiosa no tratamento da DM2, uma vez que serão capazes de prevenir e retardar possíveis problemas cardiovasculares. Assim, ao avaliar o efeito dos inibidores de SGLT2 na redução da pressão arterial, nota-se que o uso desses fármacos em monoterapia promoveu redução da pressão arterial dos pacientes diabéticos, no entanto isso não implica necessariamente em exclusão da necessidade da terapia com anti-hipertensivos, mas pode resultar em redução de sua dose, o que em si já representa um benéfico para esses pacientes.

Os pacientes diabéticos tipo 2 com alto risco cardiovascular necessitam de uma atenção ainda maior, e os ensaios CANVAS (2018) e EMPA-REG OUTCOME (2015), dão uma ampla sustentação do efeito dos inibidores da SGLT2 para esses pacientes, uma vez que, por meio destes, foi possível observar que tais fármacos induzem menores índices de hospitalizações por eventos cardiovasculares tais como: infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC); além de redução das mortes devido a estes problemas (ZINMAN, 2015; SINCLAIR, 2016; NEUEN et al., 2018; FALUDI et al., 2017; KADOWAKI et al., 2017). Esses resultados além de consolidarem a segurança clínica, demonstra a ação de proteção cardiovascular dessa classe terapêutica.

A coexistência do DM2 e da insuficiência renal é muito frequente, no entanto, os estudos de segurança renal dos inibidores da SGLT2 publicados até então, são particularmente escassos. Os ensaios encontrados apontaram ações benéficas da proteção renal (ZINMAN, 2015; AROOR et al., 2018; PERRONE-FILARDI et al., 2017; YALE, 2014; TERAMI, 2014) induzida por esses fármacos, no entanto o estudo de Neuen e colaboradores (2018) apontou redução na taxa de filtração glomerular. Esses resultados conflituosos evidenciam a necessidade da realização de estudos adicionais para esclarecer os efeitos destes medicamentos no indivíduo diabético com insuficiência renal.

Além disso, os inibidores da SGLT2 foram de uma forma geral bem tolerados e apesar de alguns estudos evidenciarem infecções no trato urinário (VALLIANOU; GELADARI; KAZAZIS, 2017), como um efeito adverso, Defronzo e equipe (2015) indicaram que essas infecções não apresentam relação direta com o uso dos inibidores da SGLT2. Além disso, as raras ocorrências de cetoacidose diabética também não podem ser associadas ao uso desses medicamentos visto que os motivos dessas ocorrências são poucos esclarecidos na literatura.

Conforme os estudos aqui selecionados e avaliados, os fármacos inibidores de SGLT2, canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina, se mostraram eficazes e seguros, em monoterapia e em associação a outros ADOs e são, portanto, uma alternativa satisfatória para o tratamento do DM2, exceto para os pacientes com disfunção renal moderada a grave, uma vez que, embora os resultados de alguns estudos aqui discutidos sejam controversos, a diretriz da Sociedade Brasileira de diabetes (2017-2018) não recomenda o uso para estes pacientes.

## 7. REFERÊNCIAS

- ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Lista de medicamentos de referência**. Brasília, 2018. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/Medicamentos/produtos/medicamentos-de-referencia/lista>. Acesso em: 20/10/2018
- AROR, Annayya R. et al. **Glycemic control by the SGLT2 inhibitor empagliflozin decreases aortic stiffness, renal resistivity index and kidney injury**. Cardiovascular Diabetology, [s.l.], v. 17, n. 1, p.1-14, 30 jul. 2018. Springer Nature. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-018-0750-8>.
- BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B C. (Orgs.). **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012, 1436p.
- CHANG, Yoon-kyung et al. **Dapagliflozin, SGLT2 Inhibitor, Attenuates Renal Ischemia-Reperfusion Injury**. Plos One, [s.l.], v. 11, n. 7, p.1-14, 8 jul. 2016. Public Library of Science (PLoS). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0158810>.
- DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, et al. **Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin**. Diabetes Care 2015;38:384–393
- ERONDU, Ngozi et al. **Diabetic Ketoacidosis and Related Events in the Canagliflozin Type 2 Diabetes Clinical Program**. Diabetes Care, [s.l.], v. 38, n. 9, p.1680-1686, 22 jul. 2015. American Diabetes Association. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2337/dc15-1251>
- FDA. **Endocrine and Metabolic Drug Advisory Committee Meeting**. Jun, 2016. Acesso em: 01/11/2018
- FUJITA, Yoshihito; INAGAKI, Nobuya. **Renal sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a novel therapeutic approach to treatment of type 2 diabetes: Clinical data and mechanism of action**. Journal Of Diabetes Investigation, [s.l.], v. 5, n. 3, p.265-275, 2 abr. 2014. Disponível em: Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jdi.12214>.
- GEERLINGS, Suzanne et al. **Genital and urinary tract infections in diabetes: Impact of pharmacologically-induced glucosuria**. Diabetes Research And Clinical Practice, [s.l.], v. 103, n. 3, p.373-381, mar. 2014. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2013.12.052>
- GOLDENBERG, Ronald; PUNTHAKEE, Zubin. **Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome**. Canadian Journal Of Diabetes, [s.l.], v. 37, p.8-11, abr. 2013. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjd.2013.01.011>

HAN, Ying et al. **SGLT inhibitors attenuate NO-dependent vascular relaxation in the pulmonary artery but not in the coronary artery.** American Journal Of Physiology-lung Cellular And Molecular Physiology, [s.l.], v. 309, n. 9, p.L1027-L1036, nov. 2015. American Physiological Society. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00167.2015>

HASAN, F. M.; ALSAHLI, M.; GERICH, J. E. **SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes.** Diabetes Research and Clinical Practice, v. 104, n. 3, jun. 2014, p. 297-322. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24735709>>

HENRY, R. R. et al. **Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial.** International Journal Of Clinical Practice, [s.l.], v. 66, n. 5, p.446-456, 13 mar. 2012. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2012.02911.x>.

IJIMA, Hiroaki et al. **Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Canagliflozin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.** Advances In Therapy, [s.l.], v. 32, n. 8, p.768-782, ago. 2015. Springer Nature. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-015-0234-0>.

International Diabetes Federation. IDF Atlas. 7th ed. Brussels,Belgium: International Diabetes Federation; 2015.

JIA, Yingli et al. **Dapagliflozin Aggravates Renal Injury via Promoting Gluconeogenesis in db/db Mice.** Cellular Physiology and Biochemistry, [s.l.], v. 45, n. 5, p.1747-1758, 2018. S. Karger AG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1159/000487783>.

JOHNSSON, Kristina M. et al. **Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin.** Journal Of Diabetes And Its Complications, [s.l.], v. 27, n. 5, p.473-478, set. 2013. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2013.05.004>.

KADOWAKI, Takashi et al. Long-term safety and efficacy of canagliflozin as add-on therapy to teneligliptin in Japanese patients with type 2 diabetes. **Diabetes, Obesity And Metabolism**, [s.l.], v. 20, n. 1, p.77-84, 31 jul. 2017. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.13038>

Kavanagh BP; McCowen KC., **Glycemic Control in the ICU.** N Engl J Med 2010; 363:2540-6.

LAVALLE-GONZÁLEZ, F. J. et al. **Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial.** Diabetologia, [s.l.], v. 56, n. 12, p.2582-2592, 13 set. 2013. Springer Nature. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-013-3039-1>.

LI, Dandan et al. **Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials.** Diabetes, Obesity and Metabolism, [s.l.],

v. 19, n. 3, p.348-355, 19 dez. 2016. Wiley. Disponível em:  
[http://dx.doi.org/10.1111/dom.12825.](http://dx.doi.org/10.1111/dom.12825)]

LY, J. P. et al. **The Sweet Pee Model for Sglt2 Mutation**. Journal of the American Society of Nephrology, [s.l.], v. 22, n. 1, p.113-123, 1 jan. 2011. American Society of Nephrology (ASN).Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1681/asn.2010080888>

MADAAN, Tushar; AKHTAR, Mohd.; NAJMI, Abul Kalam. **Sodium glucose CoTransporter 2 (SGLT2) inhibitors: Current status and future perspective**. European Journal Of Pharmaceutical Sciences, [s.l.], v. 93, p.244-252, out. 2016. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2016.08.025>.

MARTENS, Pieter; MATHIEU, Chantal; VERBRUGGE, Frederik H.. **Promise of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure: Diabetes and Beyond**. Current Treatment Options In Cardiovascular Medicine, [s.l.], v. 19, n. 3, p.1-14, mar. 2017. Springer Nature.Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s11936-017-0522-x>

MATSUTANI, Daisuke et al. **Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes**. Cardiovascular Diabetology, [s.l.], v. 17, n. 1, p.1-12, 22 maio 2018. Springer Nature.Disponível em:  
<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-018-0717-9>.

MORAIS, G. F. C et al. **O diabético diante do tratamento, fatores de risco e complicações crônicas**. Revista Enfermagem UERJ, Rio de Janeiro, v. 17, n. 2, abr./jun. 2009, p. 240-245. Disponível em:  
<http://www.facenf.uerj.br/v17n2/v17n2a18.pdf>>.

NISHIMURA, Rimei et al. **Effect of empagliflozin monotherapy on postprandial glucose and 24-hour glucose variability in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 4-week study**. Cardiovascular Diabetology, [s.l.], v. 14, n. 1, p.11-24, 2015. Springer Nature.Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-014-0169-9>.

NEUEN, Brendon L. et al. **Cardiovascular and Renal Outcomes with Canagliflozin According to Baseline Kidney Function**. Circulation, [s.l.], v. 138, n. 15, p.1537-1550, 9 out. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.118.035901>

OLIVEIRA, J. E. P.; JUNIOR, R. M. M.; VENCIO, S. (Orgs.). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018**. São Paulo: Editora Clannad, 2017. Disponível em:  
<http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>>

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Definition,diagnosis,and classication of diabetic Mellitus and its complications**.p.1-66, 1999

PERRONE-FILARDI, Pasquale et al. **Mechanisms linking empagliflozin to cardiovascular and renal protection**. International Journal of Cardiology, [s.l.], v. 241, p.450-456, ago. 2017. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.03.089>. Disponível em:  
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28395981>>

ROSENSTOCK, J. et al. **Effects of Dapagliflozin, an SGLT2 Inhibitor, on HbA1c, Body Weight, and Hypoglycemia Risk in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Pioglitazone Monotherapy.** *Diabetes Care*, [s.l.], v. 35, n. 7, p.1473-1478, 23 mar. 2012. American Diabetes Association. Disponível em:<http://dx.doi.org/10.2337/dc11-1693>.

ROSENSTOCK, Julio et al. **Improved Glucose Control With Weight Loss, Lower Insulin Doses, and No Increased Hypoglycemia With Empagliflozin Added to Titrated Multiple Daily Injections of Insulin in Obese Inadequately Controlled Type 2 Diabetes.** *Diabetes Care*, [s.l.], v. 37, n. 7, p.1815-1823, 14 jun. 2014. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc13-3055>.

SHU, A. D.; MYERS JF., M. G.; SHOELSON, S. E. Farmacologia do pâncreas endócrino. In: GOLAN, D. E. et al. (Orgs.). **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia.** 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009, p. 493-509.

SINCLAIR, Alan J. et al. **Efficacy and Safety of Canagliflozin in Individuals Aged 75 and Older with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pooled Analysis.** *Journal Of The American Geriatrics Society*, [s.l.], v. 64, n. 3, p.543-552, mar. 2016. Wiley. Disponível em:<http://dx.doi.org/10.1111/jgs.14028>

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Risco de cetoacidose diabética com inibidores do SGLT2.** 2015. Disponível em:<<https://www.diabetes.org.br/publico/ultimas/1137-risco-de-cetoacidose-diabetica-com-inibidores-do-sgl2>>

Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de diabetes; Sociedade Brasileira de endocrinologia. **Diretriz brasileira baseada em evidências sobre prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes: posicionamento da SBD, da SBC e da SBEM.** *Arq Bras Cardiol* 2017; 109(6Supl.1):1-31.

SOGA, Fumitaka et al. **Impact of dapagliflozin on left ventricular diastolic function of patients with type 2 diabetic mellitus with chronic heart failure.** *Cardiovascular Diabetology*, [s.l.], v. 17, n. 1, p.1-8, 8 out. 2018. Springer Nature America, Inc. Disponível em:<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-018-0775-z>.

SOLINI, Anna et al. **Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study.** *Cardiovascular Diabetology*, [s.l.], v. 16, n. 1, p.1-9, 23 out. 2017. Springer Nature. Disponível em :<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-017-0621-8>.

STEVEN, Sebastian et al. **The SGLT2 inhibitor empagliflozin improves the primary diabetic complications in ZDF rats.** *Redox Biology*, [s.l.], v. 13, p.370-385, out. 2017. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2017.06.009>.

STENLÖF, K. et al. **Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise.** *Diabetes, Obesity And Metabolism*, [s.l.], v. 15, n. 4, p.372-382, 24 jan. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12054>.

SUGIYAMA, Seigo et al. **The SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin Significantly Improves the Peripheral Microvascular Endothelial Function in Patients with Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus.** *Internal Medicine*, [s.l.], v. 57, n. 15, p.2147-2156, 1 ago. 2018. Japanese Society of Internal Medicine. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.0701-17>

SVENSSON, Elisabeth et al. **Early Glycemic Control and Magnitude of HbA 1c Reduction Predict Cardiovascular Events and Mortality: Population-Based Cohort Study of 24,752 Metformin Initiators.** *Diabetes Care*, [s.l.], v. 40, n. 6, p.800-807, 12 abr. 2017. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc16-2271>

TAYLOR, R.. **Insulin Resistance and Type 2 Diabetes.** *Diabetes*, [s.l.], v. 61, n. 4, p.778-779, 22 mar. 2012. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/db12-0073>.

TERAMI, Naoto et al. **Long-Term Treatment with the Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, Dapagliflozin, Ameliorates Glucose Homeostasis and Diabetic Nephropathy in db/db Mice.** *Plos One*, [s.l.], v. 9, n. 6, p.1-13, 24 jun. 2014. Public Library of Science (PLOS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0100777>.

VALLIANOU, Natalia G.; GELADARI, Eleni; KAZAZIS, Christos E.. **SGLT-2 inhibitors: Their pleiotropic properties.** *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, [s.l.], v. 11, n. 4, p.311-315, out. 2017. Elsevier BV. Disponível em :<http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2016.12.003>.

WHITE JR, J. R. **A brief history of the development of diabetes medications.** *Diabetes Spectrum*, v. 27, n. 2, mai. 2014, p. 82-86.

World Health Organization, editor. **Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks.** Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009

YALE, J.-f. et al. **Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease.** *Diabetes, Obesity And Metabolism*, [s.l.], v. 16, n. 10, p.1016-1027, 22 jul. 2014. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12348>.

ZAMMITT, N. N.; FRIER, B. M.. **Hypoglycemia in Type 2 Diabetes: Pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities.** *Diabetes Care*, [s.l.], v. 28, n. 12, p.2948-2961, 23 nov. 2005. American Diabetes Association. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.28.12.2948>.

ZINMAN, Bernard et al. **Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes**. New England Journal Of Medicine, [s.l.], v. 373, n. 22, p.2117-2128, 26 nov. 2015. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS).Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1504720>



ESCOLA DE FARMÁCIA

**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO**

Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP

Escola de Farmácia

**CERTIFICADO DE CORREÇÃO**

Certifico que a discente **Francielle Xauani Braga Andrade**, número de matrícula 13.2.2317, defendeu a Monografia intitulada **“Eficácia/segurança dos hipoglicemiantes orais inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2: uma breve revisão narrativa”**, em 17 de Dezembro de 2018 e **REALIZOU TODAS AS CORREÇÕES REQUERIDAS PELA COMISSÃO AVALIADORA.**

Ouro Preto, 28 / 12/2018

Prof. Dra. Neila Marcia Silva Barcellos  
Orientadora  
(DEFAR-EF-UFOP)