



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA**



ISIS DAS GRAÇAS LOPES PEREIRA

**DAPAGLIFOZINA COMO COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA
FARMACÊUTICA (CEAF): UMA BREVE REVISÃO**

OURO PRETO – MG

2023

ISIS DAS GRAÇAS LOPES PEREIRA

**DAPAGLIFOZINA COMO COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA
FARMACÊUTICA (CEAF): UMA BREVE REVISÃO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientador: Dr^a Neila Márcia Silva Barcellos

OURO PRETO – MG

2023

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

P436d Pereira, Isis das Gracas Lopes.
Dataglifozina como componente especializado da assistência
farmacêutica (CEAF) [manuscrito]: uma breve revisão. / Isis das Gracas
Lopes Pereira. - 2023.
68 f.: il.: color., tab..

Orientadora: Profa. Dra. Neila Marcia Barcellos.
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola
de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Diabetes Mellitus tipo 2. 2. Diabetes - Medicamentos. 3.
Hipoglicemiantes. I. Barcellos, Neila Marcia. II. Universidade Federal de
Ouro Preto. III. Título.

CDU 616.379-008.64

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



FOLHA DE APROVAÇÃO

Ísis das Graças Lopes Pereira

Dapaglifozina como componente especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF): uma breve revisão

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia

Aprovada em 28 de agosto de 2023

Membros da banca

Doutora Neila Márcia Silva Barcellos - Orientador(a) (DEFAR/EFAR/UFOP)
Dra. Bruna de Carvalho Mapa
Dra. Quênia Janaína Tomaz de Castro

Doutora Neila Márcia Silva Barcellos, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 28/08/2023



Documento assinado eletronicamente por **Neila Marcia Silva Barcellos, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 28/08/2023, às 16:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0582136** e o código CRC **626DBF9A**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pelas infinitas misericórdias que se renovam a cada dia, e pela ajuda a ultrapassar todos os obstáculos que surgiram durante o curso, me proporcionando força e sabedoria para chegar até aqui.

Aos meus pais, Davi Pereira Lima e Roselene Maria Lopes Pereira, pelo amor incondicional, por nunca deixarem de acreditar em mim, pelas orações e apoio, incentivando e encorajando mesmo quando eu pensei que não iria conseguir, vocês foram imprescindíveis nessa conquista. A minha avó Maria Geralda pelas orações, sempre me apoiando e alegrando-se com cada conquista minha.

Ao meu filho João Emanuel Lopes Pedrosa de Assis e ao meu esposo Natan Paulo Pedrosa de Assis pela companhia, apoio, compreensão, paciência e carinho durante todo esse tempo. As minhas tias Rosângela e Maria Amélia, e a minha prima Isabella pelo apoio e carinho durante as etapas mais difíceis da minha vida.

A minha família, pela companhia e apoio que sempre me deram minha eterna gratidão!

A Neila Barcellos por ter aceitado ser minha orientadora com toda dedicação, paciência e pela disponibilidade em tirar minhas dúvidas. Obrigada por acreditar em mim e conceder mais essa oportunidade, sempre com as palavras certas nos momentos mais desesperadores para mim. Cada orientação, ensinamento, incentivo, correção, vou levar comigo para sempre. Você é o exemplo de profissional que quero ser um dia, a melhor que eu poderia ter! Obrigada!

Agradeço as amigas conquistadas ao longo dos anos, a Universidade Federal de Ouro Preto e à Escola de Farmácia, professores e funcionários pela boa convivência durante todo o curso de graduação. Enfim, agradeço também os membros da banca examinadora pela disponibilidade e aceitação do convite.

RESUMO

O DM2 é uma doença que acomete a maior parte da população mundial causando assim uma grande preocupação, principalmente à saúde pública. Desse modo, para diminuir a incidência de possíveis complicações em pacientes diabéticos é necessário o tratamento precoce e monitoramento do nível glicêmico. Para o tratamento é essencial o uso da terapia medicamentosa com antidiabéticos orais (ADOs). No Brasil, a maior parte dos portadores dessa doença, utilizam o Sistema Único de Saúde (SUS) como fonte de obtenção desses medicamentos, o qual são dispensados de acordo com a lista da Relação de Medicamentos Essenciais (RENAME), do qual até 2017 incluía apenas três ADO's. Entretanto, para atender e tratar a diversidade de pacientes com DM2 que não conseguiram o controle da doença com o tratamento já ofertado, houve a necessidade de segunda intensificação de tratamento. Diante do exposto, em 2020 o Ministério da Saúde recebeu a recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), para incorporação da Dapagliflozina ao SUS. Porém somente na versão atualizada da RENAME, publicada em 2022, a dapagliflozina, aparece como um componente especializado da assistência farmacêutica (CEAF) e mais um recurso no controle da DM2 para os pacientes que não respondem suficientemente bem aos demais ADOs, colaborando também para prevenir e reduzir complicações da doença, uma vez que possui potencial redução de desfechos cardiovasculares. Este trabalho realizou uma busca na literatura científica sobre os aspectos farmacológicos de eficácia e segurança terapêutica do medicamento ADO dapagliflozina, utilizando os bancos de dados científicos. Ademais, identificou que este fármaco promove redução significativa de hemoglobina glicada, redução de peso corporal, redução de pressão arterial sistólica e possivelmente reduz a progressão da doença renal, além de resultar em redução de hospitalizações por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular; proporcionando assim uma opção importante para o manejo de uma ampla população de pacientes, independente da história de DCV; características estas que justificaram sua inserção na RENAME. Contudo, apresenta alguns efeitos colaterais, que precisam ser comentados, sendo o principal deles a infecção do trato geniturinário, porém suas vantagens superam os eventos adversos. A grande dificuldade encontrada pelo paciente é o difícil acesso a essa medicação, que é normalmente burocrático, e na maioria das vezes o profissional de saúde prefere receitar os ADO's disponíveis pelo SUS de mais fácil

acesso deixando essa medicação para ser prescrita quando for de extrema necessidade. Portanto, seria extremo interessante para os pacientes diabéticos do tipo 2, que a dapaglifozina fosse inserida no SUS de uma forma mais acessível, como as outras classes, pois assim eles iriam beneficiar-se dessa grande conquista por todas as características relatadas nesta monografia. De toda forma, foi uma grande conquista ao paciente com DM2 a incorporação da dapaglifozina ao SUS. Além disso, vale ressaltar o impacto assim positivo no orçamento do SUS, uma vez que gerou uma redução de internações e do tratamento de complicações do DM2, decorrentes de um controle inadequado da doença o que leva a um ganho para a economia de recursos.

Palavras-chave: Antidiabéticos Orais, Diabetes Mellitus tipo 2, Dapaglifozina, Eficácia e Segurança.

ABSTRACT

DM2 is a disease that affects most of the world's population, thus causing a great concern, mainly to public health. Thus, to reduce the incidence of possible complications in diabetic patients, early treatment and monitoring of the glycemic level is necessary. For the treatment, the use of drug therapy with oral antidiabetics (OADs) is essential. In Brazil, most people with this disease use the Unified Health System (SUS) as a source of obtaining these medicines, which are dispensed according to the List of Essential Medicines (RENAME), which until 2017 included only three OADs. However, in order to assist and treat the diversity of patients with DM2 who were unable to control the disease with the treatment already offered, there was a need for a second intensification of treatment. In view of the above, in 2020 the Ministry of Health received the recommendation of the National Commission for the Incorporation of Technologies in the Unified Health System (CONITEC), for the incorporation of Dapagliflozin into the SUS. However, only in the updated version of RENAME, published in 2022, dapagliflozine appears as a specialized component of pharmaceutical services (CEAF) and another resource in the control of DM 2 for patients who do not respond well enough to other ADOs, also collaborating to prevent and reduce complications of the disease, since it has potential reduction of macrovascular outcomes. This study conducted a search in the scientific literature on the pharmacological aspects of efficacy and therapeutic safety of the ADO drug dapagliflozin, using the scientific databases. In addition, it identified that this drug promotes significant reduction of glycated hemoglobin, reduction of body weight, reduction of systolic blood pressure and possibly reduces the progression of kidney disease, in addition to resulting in a reduction in hospitalizations for heart failure or cardiovascular death; thus providing an important option for the management of a broad patient population, regardless of the history of cardiovascular disease; These characteristics justified its inclusion in RENAME. However, it has some side effects, which need to be commented on, the main one being urinary tract infection (UTI), but its advantages outweigh adverse events. The great difficulty encountered by the patient is the difficult access to this medication, which is usually bureaucratic, and most of the time the health professional prefers to prescribe the ADO's available by the SUS of easier access leaving this medication to be prescribed when it is of extreme need. Therefore, it would be extremely interesting for type 2 diabetic patients if dapagliflozine were inserted in the SUS in a more accessible way, like the other classes, because then they would benefit from this great achievement for all the characteristics reported in this monograph. In any case, the incorporation of dapagliflozin into

the SUS was a great achievement for patients with DM2. In addition, it is worth mentioning the positive impact on the SUS budget, since it generated a reduction in hospitalizations and treatment of complications of DM2, resulting from inadequate control of the disease, which leads to a gain in saving resources.

Keywords: Oral Antidiabetics, Diabetes Mellitus type 2, Dapaglifozin, Efficacy and Safety.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Tratamento do DM2 com medicações disponíveis no SUS.....	22
Figura 2 - Reabsorção de glicose no rim.....	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	- Critérios laboratoriais para diagnóstico de DM2 e pré-diabetes.....	16
Tabela 2	- Medicamentos disponíveis no SUS para tratamento do DM2.....	20
Tabela 3	- Medicamento, Princípio Ativo e Dosagem.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS

ADA	American Diabetes Association
ADOs	Antiabéticos Orais
AMPK	Proteína Quinase Ativada por Monofosfato de Adenosina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CAD	Cetoacidose Diabética
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
COMARE	Comissão Técnica e Multidisciplinar de Atualização da RENAME
CONASS	Conselho Nacional de Secretários de Saúde
CONASEMS	Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde
CVD-Real	Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of SGLT-2 Inhibitors
DAPA-CKD	Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease
DAPA-HF	Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure
DECLARE-TIMI58	Dapagliflozin Effect on. Cardiovascular Events - Thrombolysis in Myocardial Infarction. 58
DCV	Doença Cardiovascular
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus Tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
DRC	Doença Renal Crônica
EASD	European Association for the Study of Diabetes
ECR	Efficient Consumer Response
Egfr	Taxa de Filtração Glomerular Estimada
ESF	Estratégia Saúde da Família
FAO	Food and Agriculture Organization
GLP-1	Glucagon-like peptide 1
GLUT9	Transportador de Glicose 9
HA	Hipertensão Arterial
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HDL	High Density Lipoprotein

HIC	Hospitalização por Insuficiência Cardíaca
IC	Insuficiência Cardíaca
IDDP4	Inibidor Dipeptidil petidase-4
ISGLT2	Inibidores do Cotransportador de Sódio e Glicose
ITGU	Infecções do Trato Geniturinário
LADA	Diabetes latente autoimune do adulto
LDL	Low Density Lipoprotein
MACE	Evento Cardiovascular Maior
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão Arterial
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PNM	Política Nacional de Medicamentos
RAUC	Relação Albumina Urinária para Creatinina
REMUME	Relação Municipal de Medicamentos Essenciais
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RESME	Relação Estadual de Medicamentos Essenciais
SBD	Sociedade Brasileira de Diabete
SNS	Sistema Nervoso Simpático
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
STAT1	Ativador da Transcrição-1
SUS	Sistema Único de Saúde
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TGFβ	Fator de Crescimento Transformador-beta 1
TOTG	Teste Oral de Tolerância a Glicose
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 OBJETIVOS.....	13
2.1 OBJETIVO GERAL.....	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3 MÉTODO.....	14
4. REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA	15
4.1 ASPECTOS GERAIS DA DM2.....	15
4.1.1 Características fisiopatológicas gerais e principais complicações ocorridas com pacientes DM2.....	16
4.1.2 Tratamento não farmacológico	18
4.1.3 Tratamento farmacológico.....	19
4.2 ANTIDIABÉTICOS ORAIS (ADOs) DISPONIBILIZADOS PELO SUS.....	22
4.2.1 RENAME e seus componentes especializados	22
4.2.2 Metformina.....	24
4.2.3 Glibenclamida e gliclazida	25
4.2.4 Dapaglifozina como componente especializado (2020).....	25
4.3 ANTIDIABÉTICO ORAL DAPAGLIFLOZINA.....	27
4.3.1 Breve histórico	27
4.3.2 Mecanismo de ação e farmacocinética.....	28
4.3.3 Eficácia terapêutica	30
4.3.4 Redução dos níveis de glicose no sangue e níveis de Hba1c.....	31
4.3.5 Redução da pressão arterial	32
4.3.6 Redução do peso corporal.....	33
4.3.7 Benefícios cardiovasculares	34
4.3.8 Benefícios renais	36
4.3.9 Risco reduzido de hipoglicemia	39
4.3.10 Melhoria da disfunção das células beta e resistência à insulina.....	40
4.3.11 Melhoria nos níveis de eritropoietina	40

4.3.12 Benefícios em doenças neurodegenerativas.....	41
4.4 SEGURANÇA E TOLERABILIDADE DA DAPAGLIFOZINA.....	41
4.4.1 Infecções do trato geniturinário (ITGU)	42
4.4.2 Efeitos adversos renais	44
4.4.3 Cetoacidose diabética	44
4.4.4 Hipotensão, desidratação e depleção de volume	45
4.4.5 Alterações no perfil lipídico	46
4.4.6 Risco de malignidades	46
4.4.7 Fraturas ósseas.....	47
4.4.8 Amputação de membros inferiores	48
4.4.9 Outros efeitos adversos	48
5 DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	48
REFERÊNCIAS	Erro! Indicador não definido.

1 INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é caracterizado por alterações que levam a hiperglicemia persistente, decorrente de deficiência na produção de insulina ou na sua ação, ou em ambos os mecanismos. A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) classifica o DM como: Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), Diabetes Mellitus gestacional (DMG) e outros tipos de DM menos comuns (Diretriz SBD, 2023).

O DM1 é um distúrbio crônico hereditário que surge na infância ou adolescência, mas pode ser diagnosticado em adultos também, ocorrendo entre 5% e 10% do total de diabéticos no Brasil. Geralmente o tratamento é feito com insulina, antidiabéticos orais, dieta alimentar e exercícios físicos, auxiliando assim a regulação do nível de glicose no sangue (Diretriz SBD, 2023).

O DM2 acomete 90% das pessoas diagnosticadas com a doença, sendo mais frequentemente em adultos, porém crianças também podem apresentar. De acordo com CHO e colaboradores (2017) é considerada uma epidemia e um fator agravante dessa doença é que cerca de 50% dos seus portadores desconhecem sua situação clínica, dificultando assim o diagnóstico. Segundo a diretriz SBD (2023) o tratamento é feito conforme a gravidade, podendo ser controlado com atividade física e dieta alimentar; e em outros casos, requer o uso de insulina e outros medicamentos para controlar a glicose.

Os fatores associados ao desenvolvimento das complicações do DM2 são diversos, dos quais é importante salientar a dificuldade do controle da glicemia e controle das comorbidades considerados fatores de riscos adicionais. Contudo, mesmo em pacientes com controle adequado da glicemia e mudança de estilo de vida, ainda é possível observar risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares ou renais (BRASIL, 2023).

A escolha dos fármacos administrados no tratamento da DM2 deve levar em consideração a presença de outras doenças crônicas e possíveis interações medicamentosas. Além disso, o custo, efeitos adversos e posologia afetam diretamente na adesão ao tratamento, devendo também ser avaliados (TAN *et al.*, 2018).

Segundo a diretriz SBD (2023), o diabetes gestacional é uma condição temporária que ocorre durante a gravidez, atingindo entre 2 e 4% de todas as gestantes, possibilitando assim risco aumentado do desenvolvimento de diabetes para a mãe e o bebê. Deste modo, normalmente o monitoramento do diabetes gestacional é feito com a orientação nutricional adequada e a prática de atividade física, que é outra medida de grande eficácia para redução dos níveis glicêmicos.

Dentre os outros tipos, o Diabetes Latente Autoimune do Adulto (LADA), é considerado um agravo do DM2, pois caracteriza-se por um processo inicial onde o paciente não necessita de insulina, mas apresenta auto-anticorpos contra as células-beta e progressão mais rápida para insulino-dependência, ou seja, uma resposta autoimune do organismo ocasiona perda das células betas do pâncreas.

Conforme o IDF, 2021, o Brasil é o 6º país com maior incidência de DM no mundo, com 15,7 milhões de pessoas com a doença. Segundo a Federação Internacional de Diabetes 537 milhões de pessoas entre 20 e 79 anos de idade tem diabetes no mundo e prevê-se que esse número aumente para 643 milhões em 2030 e 783 milhões em 2045. O diabetes foi responsável por 6,7 milhões de mortes em 2021, isto é, 1 a cada 5 segundos, sendo, portanto, um problema de saúde pública que acomete grande proporção da população (IDF, 2021).

Brasil (2020 citado ao trabalho de Silva 2021) apresenta que no Brasil, até 2017 a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) continha apenas três antidiabéticos orais (ADO's) para disponibilização aos pacientes DM2: glibenclamida (5 mg), metformina (500 mg e 850 mg) e gliclazida (30 mg, 60 mg e 80 mg) (BRASIL, 2020). Porém, em 2020 o Ministério da Saúde (MS) recebeu a recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS) (CONITEC), de incorporação da Dapagliflozina ao SUS (BRASIL, 2020; SILVA, 2021). Dessa forma, a versão atualizada da RENAME, publicada em 2022, acrescentou um medicamento da classe farmacológica dos Inibidores do Cotransportador de Sódio e Glicose (SGLT-2), a dapagliflozina (10mg), como um componente especializado da assistência farmacêutica (CEAF) para o tratamento de DM2. Este ADO deve ser dispensado para pacientes com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco cardiovascular ou múltiplos fatores de risco, conforme Protocolo Clínico do MS, devido à proteção renal e do coração, com isso diminui o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca (HIC) e morte cardiovascular (BRASIL, 2020).

Neste contexto, e em continuidade ao trabalho de Silva (2021) uma breve revisão narrativa sobre a eficácia terapêutica e segurança da dapagliflozina, procurando identificar as características que levaram a sua introdução no SUS como um CEAF foi realizada neste trabalho.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar revisão narrativa sobre as características do ADO dapagliflozina, que levaram à sua inserção à RENAME de 2022 como um componente especializado da assistência farmacêutica (CEAF).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Realizar breve revisão sobre aspectos gerais da DM2, incluindo características fisiopatológicas e principais complicações ocorridas aos pacientes com DM2 e tratamento;
- ✓ Revisar a literatura científica sobre os aspectos farmacológicos de eficácia e segurança terapêutica do medicamento ADO dapagliflozina.

3 MÉTODO

Foi realizado uma revisão da literatura a procura de informações relacionadas ao DM2 e seu tratamento farmacológico, sem cortes de datas, utilizando os idiomas português e inglês. A busca dos artigos foi realizada nas bases de dados Pubmed, Medline, Scielo e Google Acadêmico, com os descritores: Diabetes Mellitus Tipo 2, tratamento farmacológico do DM2, RENAME, SUS e o termo eficácia e segurança terapêutica cruzados com dapaglifozin, dapaglifozina e diabetes. Como critérios de exclusão, foram descartados artigos que não se enquadravam aos objetivos desta revisão. Adicionalmente, foram utilizados materiais de fontes terciárias, disponíveis nas bibliotecas da UFOP incluindo a virtual.

4. REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

4.1 ASPECTOS GERAIS DA DM2

O DM2 é uma síndrome etiológica múltipla causada pela resistência à insulina combinada com perda progressiva de secreção insulínica, sendo a manifestação clínica mais comum, a hiperglicemia crônica. O desenvolvimento e a continuação da hiperglicemia ocorrem simultaneamente com hiper glucagonemia, resistência dos tecidos periféricos à ação da insulina, aumento da produção hepática de glicose, disfunção incretínica, aumento de lipólise e, conseqüente aumento de ácidos graxos livres circulantes, aumento da reabsorção renal de glicose e graus variados de deficiência na síntese e na secreção de insulina pela célula β pancreática (Diretrizes, SBD 2019-2020).

Os principais fatores que justificam sua prevalência são crescimento e envelhecimento populacional, sedentarismo, excesso de peso e obesidade (sobretudo se a gordura estiver concentrada no abdômen), tabagismo, hipertensão arterial (HA), dislipidemia, pré-diabetes e histórico familiar (SILVA; FERREIRA, 2022; RAMOS; LIMA; ANDRADE, 2022). Diante disso, atualmente, é uma das síndromes metabólicas mais comuns, com sua incidência e prevalência aumentando rapidamente (KHAN *et al.*, 2019, GALICIA-GARCIA *et al.*, 2020). Esta doença está relacionada ao risco de dano micro e macrovascular, assim como à morbidade significativa, expectativa de vida reduzida e diminuição da qualidade de vida (Diretriz SBD, 2023).

A fase inicial do DM2 normalmente é assintomática, o que aumenta ainda mais o risco da doença, tendo em vista que o tratamento é retardado, fazendo com que se desenvolva de maneira desordenada. No início o pâncreas produz insulina com maior intensidade, tentando compensar a falta desse hormônio nos demais órgãos e tecidos, mas com o passar do tempo, o pâncreas sofre um processo de estafa, o qual leva a problemas na secreção de insulina, gerando níveis elevados de glicose no organismo e a resistência insulínica (Diretriz SBD, 2018).

Artasensi e colaboradores (2020) relatam que na hiperglicemia, as manifestações clínicas presentes são: micção frequente, sede e fome excessiva, fadiga, visão embaçada, feridas de cicatrização lenta, formigamento e dor ou dormência nas mãos e nos pés. O diagnóstico é assegurado por testes laboratoriais, de dosagem da glicose plasmática, teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e hemoglobina glicada (HbA1c) (PETERSMANN *et al.*, 2019). Gross e colaboradores (1999) afirmam que o diagnóstico da diabetes, além de provocar os efeitos fisiológicos, impacta psicologicamente, por se tratar de uma doença

crônica com estigmas que afetam o emprego, seguro de saúde e de vida, o status, oportunidades sociais, direitos humanos, éticos e culturais.

A TAB. 1 apresenta os critérios laboratoriais para o diagnóstico de DM e pré-diabetes.

Tabela 1 – Critérios laboratoriais para diagnóstico de DM2 e pré-diabetes.

Critérios	Normal	Pré-DM	DM2
Glicemia de jejum (mg/dl)*	<100	100 a < 126	≥ 126
Glicemia ao acaso (mg/dl)	-	-	≥ 200
Glicemia duas horas após TOTG (mg/dl)**	<140	140 a < 200	≥ 200
HbA1c(%)	<5,7	5,7 a < 6,5	≥ 6,5

DM2: diabetes tipo 2; Gj: glicemia de jejum; TOTG: teste de tolerância oral à glicose; HbA1c: hemoglobina glicada. * Considera-se como jejum a cessação de ingestão calórica por ≥ 8 horas. ** Carga oral equivalente a 75 g de glicose anidra diluída em água.

Fonte: COBAS *et al.*, 2022

A glicemia em jejum é o procedimento mais utilizado para diagnóstico de DM, devido ao baixo custo e fácil acesso, e todos os pacientes devem ter, no mínimo, dois exames diagnósticos alterados para confirmar DM, independente do parâmetro utilizado (MENDES; DIEHL, 2019). De acordo com o Ministério da Saúde (2020) o rastreamento em indivíduos assintomáticos está indicado em todos os adultos a partir dos 45 anos ou naqueles com sobrepeso cujo índice de massa corporal seja maior que 25 kg/m² e mais um fator de risco para DM2. Se os exames estiverem normais, deve-se repetir o rastreamento a cada três anos.

De acordo com a diretriz SBD (2022), o DM predomina significativamente aos 45 anos e aumenta com a idade. No Brasil, de acordo com dados do Vigitel (2019), a prevalência de DM é de 7,4% em indivíduos com idade entre 45 anos e 54 anos, 17,3% em indivíduos com idade entre 55 anos e 64 anos e 23% em indivíduos com idade acima dos 65 anos.

4.1.1 Características fisiopatológicas gerais e principais complicações ocorridas com pacientes DM2

Costa e colaboradores (2022), relatam que o modo de vida do paciente diabético, envolvendo fatores como sedentarismo, alimentação e a forma como ele controla os seus níveis glicêmicos através do tratamento, influenciam nas complicações advindas do DM; uma vez que a persistência da hiperglicemia pode culminar em complicações agudas, como: cetoacidose diabética (CAD), coma hiperosmolar não-cetótico e hipoglicemia; além de

complicações crônicas, como as microvasculares (neuropatia periférica, retinopatia e nefropatia) e macrovasculares (doença arterial coronariana, doença cerebrovascular e vascular periférica), por isso a importância do controle dos níveis glicêmicos. Os dois tipos de complicações estão relacionadas ao tempo da doença, pois a aguda tem a manifestação dos sintomas de forma mais imediata, enquanto a crônica provém de uma manifestação dos sintomas após anos de evolução da doença, relacionando-se dessa forma diretamente a um controle glicêmico inadequado. Dessa forma, o controle intensivo da doença por meio do tratamento farmacológico e não farmacológico, são essenciais para reduzir em pelo menos a metade de tais complicações (Diretriz SBD, 2018).

O Ministério da Saúde (2006) relata que a doença cardiovascular (DCV) é a complicação de maior morbimortalidade, pois de acordo com o ensaio clínico United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (1998), aproximadamente 70% dos desfechos de relevância clínica são cardiovasculares. A hiperglicemia crônica causa uma inflamação endotelial, resultando na formação de produtos de glicolização avançada, provocando o estresse oxidativo, e o aparecimento de microtrombos que irá dificultar a passagem do sangue para o endotélio, ocasionando assim às lesões mais específicas. Essas lesões estão associadas às complicações microvasculares (JAMESON *et al*, 2020).

Dentre as complicações crônicas microvasculares do DM, observa-se que a nefropatia diabética, principal causa de insuficiência renal crônica dialítica, possui caráter assintomático no início, sendo, por isso um dos problemas com maior destaque. Seu processo é de longa duração e possui caráter progressivo, podendo evoluir para a insuficiência renal terminal (TITAN; WORONIK, 2017); condição pelas quais indivíduos ingressam em programas de hemodiálise, onde a mortalidade é maior em pacientes DM2 quando comparados a pacientes não diabéticos (GRILLO; GORINI, 2007; BRASIL, 2006). Dentre as causas principais estão o descontrole glicêmico e a hipertensão arterial sistêmica (HAS) (TITAN; WORONIK, 2017).

Nos casos de cegueira adquirida, a retinopatia diabética é uma das principais causas, sendo assintomática na sua fase inicial e acometendo a maioria dos portadores de DM2 após 20 anos de evolução da doença. No Brasil, é a principal forma de cegueira irreversível. Além disso, a retinopatia pode marcar precocemente o início de outras complicações microvasculares e de aumentar o risco de comprometimento renal. Como forma de prevenção e progressão da retinopatia diabética, é necessário que o paciente com DM2 realize, a cada 1-2 anos, o exame de mapeamento da retina, além de controlar a pressão arterial (PA) e o nível glicêmico (BRASIL, 2006).

A complicação crônica mais comum do DM2, a neuropatia diabética, possui caráter silencioso e seu avanço é lento, podendo se confundir com outras doenças. É a ocasionadora do grande número das amputações não traumáticas (cerca de dois terços) (Diretriz SBD, 2019). Tem a prevalência elevada no primeiro período de 0-5 anos da doença e se instala em aproximadamente 40 % dos casos de indivíduos com mais de 15 anos com DM 2 (Diretriz SBD, 2018; BRASIL, 2006). De acordo com Costa e colaboradores (2022), a disfunção causada pela neuropatia periférica acomete mais idosos com o decorrer da doença. A neuropatia periférica causada pelo DM há o comprometimento nas extremidades dos nervos longos, promovendo disfunções nas pernas e braços, tórax, órgãos genitais e face. O tratamento da neuropatia diabética tem como objetivo o controle da glicemia do paciente, visando à dieta e o uso de medicação. O agravamento dessa doença pode causar o sofrimento e a piora da qualidade de vida (SOUZA; OLIVEIRA, 2020).

Quanto às complicações macrovasculares, estão associadas a problemas como a dislipidemia, HAS e ao tabagismo, além da glicemia alta. Tais fatores podem levar ao acidente vascular encefálico, ao infarto agudo do miocárdio e a doença arterial obstrutiva periférica (OLIVEIRA; CAMPOS; ALVES, 2010).

Ademais, a insuficiência hepática pode advir como uma complicação da DM2, devido à insulinoresistência e hiperinsulinemia que desenvolvem mecanismos induzindo à inflamação e fibrose hepática (GIESTAS; GIESTAS e AGOSTINHO, 2015).

4.1.2 Tratamento não farmacológico

O tratamento não medicamentoso do DM2 leva em consideração um estilo de vida saudável, com prática de atividade física que contribui no equilíbrio metabólico e na redução do risco de complicações cardiovasculares, modificação dos hábitos alimentares, quando necessário uma redução do peso, diminuição e eliminação do consumo de bebidas alcoólicas e tabagismo, como também a monitoração frequente dos níveis glicêmicos (RIVERA *et al.*, 2021; COELHO; SILVA; GUEDES, 2021). Diante disso, torna-se de extrema importância à adoção de uma dieta saudável e equilibrada, evitando, açúcares simples, reduzindo a ingestão de carboidratos e de gorduras totais e saturadas, aumento da quantidade de fibras (SBD, 2017-2018).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e a *Food and Agriculture Organization* (FAO) orientam em suas publicações sobre atividade física e dieta saudável, as quais

executadas corretamente são capazes de reduzir significativamente o risco de DM2 e melhorar a sensibilidade à insulina (WHO, 2023).

As recomendações em relação à atividade física variam de acordo com a faixa etária de cada paciente. Crianças e jovens com idades entre 5-17 anos devem fazer pelo menos 60 minutos diários de atividade física moderada, podendo ser de intensidade vigorosa. Adultos devem fazer, pelo menos, 150 a 300 minutos de atividade física do tipo aeróbica com intensidade moderada, podendo ser distribuídos ao longo da semana. Já para os indivíduos com idade maior que 65 anos, é recomendada, a mesma quantidade de atividade física do adulto, incluindo atividades que visam também o fortalecimento muscular (WHO, 2023).

O objetivo do tratamento do diabetes é manter o máximo possível à concentração sérica de glicose dentro dos limites de normalidade. Manter a concentração de glicose completamente normal é difícil, porém quanto mais próxima dentro da faixa de normalidade, menor a possibilidade da ocorrência de complicações temporárias e em longo prazo (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 1994).

Entretanto, uma vez que esses métodos não se mostrem suficientemente potentes para controlar os níveis de hiperglicemia em jejum e manifestação de um estado catabólico, ou ainda, quando os pacientes deixam de responder a essas medidas, torna-se importante a adesão da terapia farmacológica por meio dos ADO's, indicados conforme classe e função a depender das necessidades do indivíduo, com o intuito de reduzir a HbA1c, como também controlar a glicemia (REPOLHO, 2019; PARRINI; CAMARA; SILVA, 2020).

4.1.3 Tratamento farmacológico

A modificação de hábitos de vida é imprescindível na população diabética, porém para um controle glicêmico adequado, é necessário o uso de farmacoterapia. Diante disso, o tratamento farmacológico do DM2 iniciado precocemente está associado a melhores resultados no controle glicêmico e à diminuição das complicações em longo prazo (BRASIL, 2020). Os medicamentos hipoglicemiantes, denominados ADO's, referem-se às substâncias usadas para reduzir a glicemia e mantê-la dentro dos valores normais. São fármacos de primeira escolha nos casos em que o paciente não mais responde somente ao tratamento não farmacológico (PARRINI; CAMARA; SILVA, 2022; SILVA; FERREIRA, 2022).

Diversos fatores são determinantes para escolha dos medicamentos hipoglicemiantes, entre eles, a idade do indivíduo portador da doença; a existência de outras comorbidades, como é o caso de problemas cardiovasculares e renais; a evolução da doença; os níveis

glicêmicos de jejum, pós-prandial e HbA1c; entre outros. Sete são as classes de antidiabéticos orais utilizadas na prática clínica: sulfonilureias, biguanidas, inibidores da alfa-glicosidase, glinidas, glitazonas, agonistas do peptídeo glucagon-like peptide 1 (GLP-1), inibidores da dipeptidil peptidase-4 (IDDP4) e inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT-2) (PARRINI; CAMARA; SILVA, 2020; ROQUINI *et al.*, 2021; SILVA, 2021). Diante das diversas classes e seus representantes, o tratamento farmacológico do DM2 recomendado nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) leva em consideração a disponibilidade de acesso ao medicamento pelo SUS (Diretriz SBD, 2023).

A TAB. 2 apresenta os medicamentos conforme recomendado no PCDT disponibilizados pelo SUS.

Tabela 2 - Medicamentos disponíveis no SUS para tratamento do DM2.

Classe	Medicamento e dosagem	Administração	Posologia
Biguanida	Metformina 500/850 mg/cp	Oral	Até 2g/dia
Sulfonilureia	Gibenclamida 5 mg/cp	Oral	2,5 a 20 mg/dia
	Gliclazida 30/60 mg por cp		30 a 120 mg/dia
Insulina	Insulina NPH 100 U/mL suspensão injetável	Subcutânea	Conforme insulinização prescrita
	Insulina regular 100 U/mL solução injetável		
iSGLT2	Dapagliflozina 10 mg/cp	Oral	10 mg/ dia

Fonte: SBD DM2 (2020)

O tratamento farmacológico, dentre as variadas opções medicamentosas, há critérios de preferência e recomendação. Para pacientes que apresentam sintomas leves ou ausentes e possuem glicemia menor que 200mg/dl, sem complicações associadas, devem-se evitar medicamentos que aumentam a secreção de insulina. Em pacientes que apresentam manifestações moderadas, glicemia em jejum entre 200 e 300 mg/dl, mas não possuem complicações, recomenda-se uso de metformina com outro hipoglicemiante oral (inibidor da DDP-4 ou SGLT-2, arcabose, análogos GLP-1 ou glitazona) (NUNES, 2018). A indicação do segundo agente dependerá, principalmente, do predomínio de resistência insulínica ou de deficiência de insulina e falência das células beta (Diretriz SBD, 2020). De acordo com Nunes (2018), para pacientes com manifestações graves, glicemia de jejum maior que 300mg/dl,

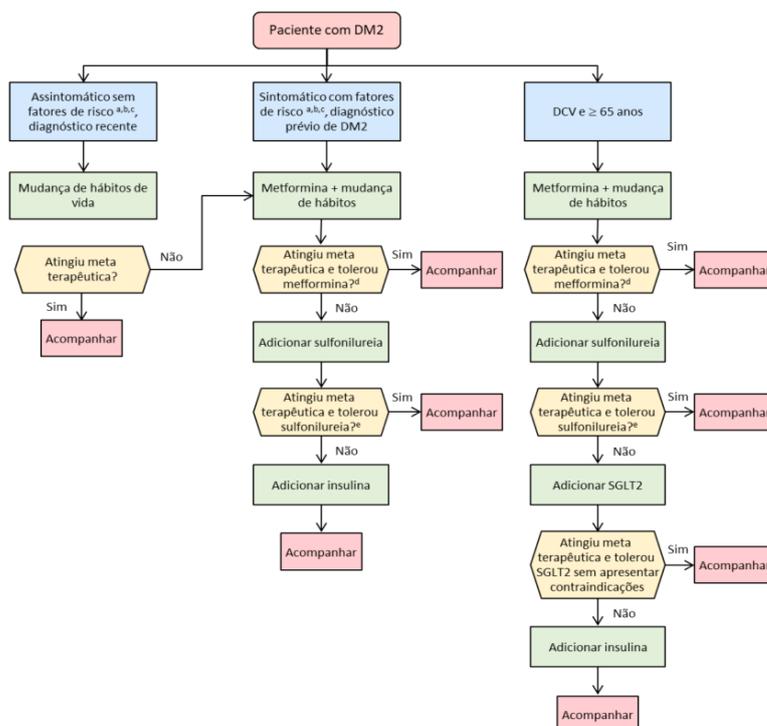
com perda de peso significativa, acetonúrias e complicações é recomendado o início da insulino terapia.

Segundo Lehninger; Nelson e Cox (1995) há possibilidade dos medicamentos serem tomados apenas pela manhã, isto é, uma vez por dia, apesar de algumas pessoas necessitarem de duas ou três doses diárias. No momento em que os hipoglicemiantes orais não conseguem controlar suficientemente a concentração sérica de açúcar, pode ser necessário o uso de injeções de insulina isoladamente ou combinado com hipoglicemiantes orais.

A adesão ao tratamento medicamentoso é normalmente maior do que às medidas não medicamentosas, fator que nos remete a dificuldade de modificação de hábitos de vida, tornando-se mais fácil o uso de medicamentos em detrimento de alterações das práticas alimentares e de realização de atividade física. Dessa maneira as orientações em relação à doença devem envolver informações importantes para a nutrição, atividade física e medicação (SOUZA; OLIVEIRA, 2020).

A figura 1 apresenta o fluxograma com orientação à introdução dos antidiabéticos orais (ADOs) tratados pelo sistema de saúde brasileiro.

Figura 1 - Tratamento do DM2 com medicações disponíveis no SUS.



^a Fatores de risco: sobrepeso (IMC ≥ 25 kg/m²), sedentarismo, familiar em primeiro grau com DM, mulheres com gestação prévia com feto com ≥ 4 kg ou com diagnóstico de DM gestacional, hipertensão arterial sistêmica ($\geq 140/90$ mmHg ou uso de anti-hipertensivo), colesterol HDL ≤ 35 mg/dL e/ou triglicérides ≥ 250 mg/dL, mulheres com síndrome dos ovários policísticos, outras condições clínicas associadas a resistência insulínica, história de doença cardiovascular. ^b DCV: Como doença cardiovascular estabelecida, entende-se: infarto agudo do miocárdio prévio, cirurgia de revascularização do miocárdio prévia, angioplastia prévia das coronárias, angina estável ou instável, acidente vascular cerebral isquêmico prévio, ataque isquêmico transitório prévio e insuficiência cardíaca com fração de ejeção abaixo de 40%. ^c Caso paciente possua glicemia > 300 mg/dL, iniciar insulina. ^d Caso paciente não seja tolerante, substituir metformina por sulfonilureia. ^e Caso paciente não seja tolerante, substituir sulfonilureia por insulina. Metas terapêuticas: HbA1c $< 7,5\%$; pacientes com HbA1c $> 10\%$ ou glicemia jejum ≥ 300 , sintomas de hiperglicemia aguda (poliúria, polidipsia, perda ponderal) ou na presença de intercorrências médicas e internações hospitalares devem iniciar insulino terapia.

De acordo com a diretriz SBD (2023), a insulinoterapia é indicada quando existe falha no controle glicêmico em uso de antidiabéticos orais.

4.2 ANTIDIABÉTICOS ORAIS (ADOs) DISPONIBILIZADOS PELO SUS

O SUS proporciona o direito fundamental à saúde, garantido pela Constituição Federal de 1988, no referido artigo 196 que dispõe sobre o conceito de saúde, que é direito de todos e dever do Estado, visando assim à redução do risco de doença e de outros agravos, e, portanto objetivando o acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação. Isso é reforçado também no Art. 2º da lei nº 8.080/90, a qual dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços a serem executados e implementados por meio de programas estratégicos do MS (MARIN *et al.*, 2003; BRASIL, 1988).

Dentre os programas desenvolvidos pelo MS para melhoria da qualidade de vida dos pacientes, destaca-se a Estratégia Saúde da Família (ESF) que visa à reorganização da atenção básica no País, de acordo com os preceitos do SUS, com objetivo de reduzir o número de internações, a procura por pronto atendimento e os gastos com tratamento e complicações (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023). Diante disso, o Ministério da Saúde (2002) em articulação com as sociedades científicas (Cardiologia, Diabetes, Hipertensão e Nefrologia), as federações nacionais dos portadores de diabetes e de hipertensão, as secretarias estaduais de saúde, através do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), e as secretarias municipais de saúde, através do Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde (CONASEMS), apresenta o Plano de Reorganização da Atenção ao DM e à HA. O propósito do Plano é vincular os portadores desses agravos às unidades de saúde, garantido à prevenção, o diagnóstico, o tratamento e o controle da DM, possibilitando assim o acompanhamento sistemático dos casos e a prevenção de possíveis complicações.

4.2.1 RENAME e seus componentes especializados

A RENAME é desenvolvida de acordo aos princípios doutrinários fundamentais do SUS da Universalidade, da Equidade e da Integralidade, e caracteriza-se como a relação dos medicamentos disponibilizados por meio de políticas públicas e adequados para os tratamentos das doenças e agravos que prejudicam a população brasileira (RENAME, 2022). A revisão permanente da RENAME é diretriz e prioridade da Política Nacional de

Medicamentos (PNM), para o enfrentamento dos problemas relacionados a medicamentos no Brasil (BRASIL, 2001). De acordo com a RENAME, 2022, a lista deve ser construída a partir de uma avaliação que considere as informações de eficácia, segurança, efetividade, custo, disponibilidade, entre outros critérios, adquiridas a partir das melhores evidências científicas disponíveis. Diante disso, a PNM, instituída por meio da Portaria MS/GM n.º 3916, de 30 de outubro de 1998, tem como objetivo garantir à população brasileira o acesso aos medicamentos considerados essenciais (BRASIL, 2001).

Para que um medicamento seja inserido na RENAME, são necessários estudos clínicos realizados e aprovados pela Comissão Técnica e Multidisciplinar de Atualização da RENAME (COMARE), comissão essa formada por gestores do SUS, faculdades e entidades de representação dos profissionais da saúde. A COMARE foi instituída pela Portaria GM n.º 1.254/2005, incumbido por aprovar a lista dos medicamentos essenciais (BRASIL, 2001; BRASIL, 2017).

Visando ampliar ainda mais o acesso e as práticas de Uso Racional de Medicamentos, cada estado brasileiro também possui sua lista de medicamentos essenciais, nesse caso, chamada Relação Estadual de Medicamentos Essenciais (RESME). Os municípios também possuem sua Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME) e serve como base para orientar a aquisição, prescrição e dispensação de produtos eficazes e seguros, constituindo a melhor gerência dos recursos públicos que devem ser aplicados de modo equilibrado e de maneira que melhor atenda a população local (BRASIL, 2017).

De acordo com a RENAME, 2022, seu elenco está em consonância com os PCDT, as Diretrizes Nacionais/Brasileiras, além de manuais publicados pelo MS, a fim de adequar a oferta de cuidado no SUS e evitar duplicidade e conflitos de conduta, promovendo o uso racional de medicamentos (RENAME, 2022).

Até 2017 a RENAME continha apenas três antidiabéticos orais para disponibilização aos pacientes DM2: glibenclamida (5 mg), metformina (500 mg e 850 mg) e gliclazida (30 mg, 60 mg e 80 mg) (BRASIL, 2020). Contudo, em 2020 o MS recebeu a recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), para incorporação do medicamento Dapagliflozina (10mg) ao SUS como um CEAF (BRASIL, 2020).

Segundo a portaria N° 16, de 29 de abril de 2020, publicada no Diário Oficial da União em 04 de maio de 2020, a dapagliflozina passou a ser ofertada pelo SUS como um CEAF, conforme determina o art. 25, do Decreto n° 7.646/2011, tendo as áreas técnicas o prazo máximo de cento e oitenta dias após a publicação da portaria, para efetivar a oferta desses medicamentos ao SUS (BRASIL, 2020).

Segundo a RENAME (2022) o CEAF é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em PCDT publicados pelo MS. Para solicitar o medicamento, o paciente ou responsável deve providenciar toda a documentação e exames exigidos, de acordo com a doença (BRASIL, 2023).

4.2.2 Metformina

A metformina é o único ADO do grupo das Biguanidas registrado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (ANVISA, 2020). Ela atua reduzindo a produção de glicose pelo fígado, com consequente redução da glicemia, porém sem atuar diretamente nas células β pancreáticas. Adicionalmente, reduz a resistência insulínica nos receptores celulares, contribuindo para perda de peso em pacientes diabéticos tipo 2 (SILVA; FERREIRA, 2022). O mecanismo que explica estas ações é a capacidade da metformina aumentar a atividade da proteína quinase dependente de AMP, Proteína Quinase Ativada por Monofosfato de Adenosina (AMPK). A AMPK por sua vez quando ativada estimula a oxidação de ácidos graxos, a captação de glicose e o metabolismo não oxidativo, reduzindo tanto a lipogênese quanto a gliconeogênese. Diante desses processos, ocorre um aumento na armazenagem de glicogênio no músculo esquelético, baixa taxa de produção hepática de glicose, aumento da sensibilidade à insulina e consequentemente, níveis mais baixos de glicemia (ANVISA, 2020; BRUNTON *et al.*, 2012; ZHOU *et al.*, 2001; SBD, 2018).

É importante salientar que um significativo percentual de pacientes desenvolve efeitos colaterais com esta medicação, principalmente gastrointestinais, e em torno de 20-30% dos pacientes não toleram nem mesmo a menor dose de metformina. Para contornar estes efeitos uma formulação de liberação prolongada (metformina XR), é disponibilizada visando amenizar estes efeitos. Esta apresentação pode melhorar tolerabilidade da medicação, sem necessidade de diminuir a dose da metformina ou suspendê-la (Diretriz SBD, 2023).

A metformina é o medicamento preferencialmente indicado como terapia inicial aos pacientes que não conseguem atingir níveis glicêmicos desejáveis com a terapia não farmacológica (INZUCCHI *et al.*, 2015).

4.2.3 Glibenclamida e gliclazida

Pertencem a classe das sulfonilureias e são substâncias estimulantes que exercem sua atividade diretamente sobre as células β pancreáticas, responsáveis pela produção da insulina, reduzindo a glicose no plasma. Essa classe de hipoglicemiantes é frequentemente indicada para pacientes nos estágios iniciais da doença, incluindo a glibenclamida, gliclazida, clopropamida, glimepirida e glipizida que atualmente são registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (SILVA; FERREIRA, 2022).

As sulfonilureias possuem alta afinidade com receptores presentes nos canais de KATP, dessa forma conseguem estimular a liberação de insulina através de sua ligação ao canal de KATP na célula β pancreática, bloqueando o canal e inibindo assim sua atividade. A inibição dos canais de KATP causa despolarização da membrana celular, entrada de Ca^{2+} levando à secreção de insulina (BRUNTON *et al*, 2012; RANG *et al.*, 2012; KATZUNG *et al.*, 2017; SBD, 2018).

A glibenclamida 5mg de liberação imediata, a gliclazida 30mg e 60mg de liberação prolongada, e a gliclazida 80mg de liberação imediata são as sulfoniluréis disponíveis no SUS. Eles possuem eficácia similar, contudo, a SBD recomenda que a sulfoniluréia de escolha para o tratamento de pacientes com DM2 seja a gliclazida, devido ao menor risco de hipoglicemia em relação à glibenclamida, segurança cardiovascular estabelecida e por promover redução da doença renal no DM, o que configura potencial benefício cardiovascular futuro (Diretriz SBD, 2023).

4.2.4 Dapagliflozina como componente especializado (2020)

A dapagliflozina é um inibidor muito potente, seletivo e reversível do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) que melhora o controle glicêmico em pacientes com DM e promove benefícios cardiovasculares. A inibição do SGLT2 pela dapagliflozina reduz a absorção de glicose do filtrado glomerular no túbulo renal proximal, com redução concomitante da reabsorção de sódio, levando à excreção urinária da glicose e diurese osmótica. Esses efeitos resultam em redução na sobrecarga de volume, redução na pressão sanguínea e menor pré-carga e pós-carga, o que pode ter efeito benéfico no remodelamento cardíaco e preservar a função renal. Outro efeito inclui a redução de peso, que é um efeito benéfico ao paciente diabético (BRASIL, 2023).

O SGLT2 é expresso seletivamente nos rins. A dapagliflozina não inibe outros transportadores importantes de glicose em relação ao transporte de glicose para os tecidos periféricos e é 1400 vezes mais seletivo para SGLT2 versus SGLT1, cujo é o principal transportador no intestino para absorção de glicose (BRASIL, 2023).

A principal modificação para o tratamento do DM2 no PCDT de 2020, foi a recomendação da dapagliflozina pela Conitec, de incorporação para o tratamento de DM2 como opção na segunda intensificação de tratamento em pessoas com diabetes com idade igual ou superior a 65 anos e com DCV estabelecida (infarto agudo do miocárdio prévio, cirurgia de revascularização do miocárdio previa, angioplastia previa das coronárias, angina estável ou instável, acidente vascular cerebral isquêmico prévio, ataque isquêmico transitório prévio, IC com fração de ejeção abaixo de 40%) e que não atingiram controle adequado em tratamento otimizado com metformina e sulfonilureia (BRASIL, 2023). Diante disso, a relação nacional de medicamentos 2020 (RENAME) foi atualizada através da portaria N° 70, de 11/12/2018. O medicamento da classe dos inibidores de SGLT2 inicialmente disponibilizado pelo SUS é a dapagliflozina na dose de 10mg/dia, devido o benefício de proteção renal e a redução de hospitalizações e mortes por IC, independente da idade (SBD, 2023).

Adicionalmente, em 5 de abril de 2023 a Conitec deliberou incorporar, no âmbito do SUS, a dapagliflozina para o tratamento de DM2 em pacientes que precisam de segunda intensificação de tratamento e alto risco para desenvolver DCV ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos, em portaria publicada no Diário Oficial da União n° 09, seção 1, página 65 (BRASIL, 2023).

As diretrizes da *American Diabetes Association* (ADA) e *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) de 2018 e da *American Association Of Clinical Endocrinologists* e *American College Of Endocrinology* de 2020 e a publicação da ADA de 2022 recomendam a utilização de um inibidor de co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT-2) ou agonista de GLP-1 para o tratamento de indivíduos com DM2 e alto risco cardiovascular, alto risco de doença renal crônica (DRC) ou DCV estabelecida. A diretriz da SBD refere que em pacientes com DM2 sem DCV ou doença renal estabelecida, o uso de inibidores de SGLT2 deve ser considerado para prevenção de complicações. Essa mesma instituição recomenda ainda o uso dessa classe de medicamentos para pacientes com DM2 com DCV, IC com fração de ejeção reduzida ou DRC com taxa de filtração glomerular (TFG) 30-60 mL/min/1,73m² ou albuminúria superior a 200 mg/g (Diretriz SBD, 2023). Neste

contexto, justifica-se uma breve revisão sobre as características da dapaglifozina que levaram às estas recomendações.

4.3 ANTIDIABÉTICO ORAL DAPAGLIFLOZINA

4.3.1 Breve histórico

De acordo com André e Clin Pharmacokinet, 2015, recentemente os iSGLT2 foram propostos como uma nova abordagem para o tratamento do DM2.

Nauck (2014) relata que o desenvolvimento de fármacos inibidores SGLT2 começou com a pesquisa do efeito da florizina, um glicosídeo natural encontrado na casca das raízes de árvores frutíferas descoberto há mais de 150 anos, sobre a utilização da glicose a nível renal. Esses estudos evidenciaram que a florizina bloqueia o transporte de glicose em vários tecidos, incluindo o rim e intestino delgado, sendo um inibidor competitivo não seletivo dos SGLT1 e dos SGLT2, com maior afinidade para os SGLT2. A florizina foi utilizada e observada pela primeira vez em diabéticos, em 1899, e então perceberam que os pacientes tinham glicosúria, poliúria e redução dos níveis de glicemia após administração oral deste glicosídeo.

Recentemente, na Europa e nos Estados Unidos da América foram aprovados pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e pela Administração Federal de Alimentos e Medicamentos (FDA), respetivamente, a utilização de três inibidores SGLT2: canaglifozina, dapaglifozina, empaglifozina (SCHEEN, 2016). O protótipo da classe foi a dapaglifozina, desenvolvida pelas indústrias farmacêuticas Bristol-Myers Squibb e AstraZeneca, sendo aprovada pela EMA em novembro de 2012 e pela FDA como terapêutica da DM2 em janeiro de 2014 (NAUCK, 2014).

Em 2023 a Conitec deliberou por incorporar, no âmbito do SUS, a dapaglifozina para o tratamento de DM2 em pacientes com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco para desenvolver DCV ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos (BRASIL, 2023); uma vez que desde 2020 ela havia sido indicada para pacientes com estas mesmas características e idade superior a 65 anos. É indicada em associação à metformina ou a outros antidiabéticos, quando os níveis de glicose não são controlados com dieta aliada ao exercício físico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022; ASTRAZENECA, 2012). Atualmente, o PCDT do DM2 inclui pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico de DM2, com ou sem complicações microvasculares ou macrovasculares (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023). A dapaglifozina foi registrada pela Astrazeneca no Brasil em 2014, e é comercializada como substância ativa dos medicamentos de referência *Forxiga*® e do similar EdistrideTM, que se

encontram na forma de comprimidos revestidos por película nas doses de 5 e 10mg (ASTRAZENECA, 2012). O custo médio para compra do medicamento é em torno de 170 reais. Ademais, em março de 2017 a ANVISA aprovou o registro do medicamento genérico, a dapaglifozina, também registrado pela empresa Astrazeneca. A dapaglifozina também está disponível em comprimidos de dapaglifozina/metformina (*XigduoXR*®) e dapaglifozina/saxagliptina (*Qtern*®) (ASTRAZENECA, 2023).

Tabela 3 – Medicamento, Princípio Ativo e Dosagem

Medicamento	Princípio Ativo	Dosagem		
<i>Forxiga</i> ®	Dapaglifozina	5 mg	10mg	
Edistride™	Dapaglifozina	-	10mg	
<i>Xigduo XR</i> ®	Dapaglifozina + cloridrato de metformina	5/1000mg	10/500mg	10/1000 mg
<i>Qtern</i> ®	saxagliptina+dapaglifozina	5 mg	10mg	

Fonte: Criação Própria (2023)

4.3.2 Mecanismo de ação e farmacocinética

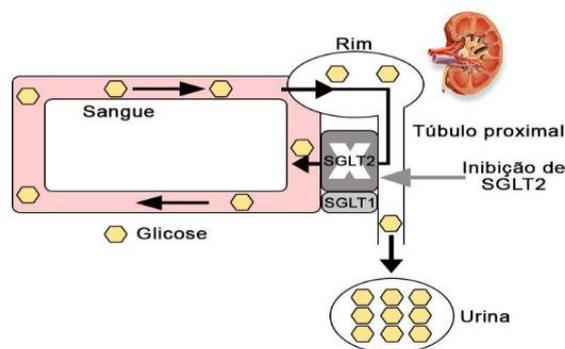
A dapaglifozina é um inibidor competitivo, seletivo e reversível dos SGLTs, 1400 vezes mais seletivo para o SGLT2 do que para o SGLT1, melhora o controle glicêmico em pacientes com DM2 reduzindo a reabsorção renal de glicose e levando à excreção do excesso dessa glicose na urina, isto é, causando glicosúria (FEINGOLD *et al.*, 2021).

Os rins são os órgãos envolvidos no mecanismo de ação dos fármacos inibidores do SGLT2. O SGLT2 é expresso seletivamente nesse órgão, sem expressão detectada em mais de 70 outros tecidos (GARCÍA-ARIAS *et al.*, 2018). Em condições fisiológicas, o rim é extremamente importante no controle dos níveis glicêmicos, uma vez que são responsáveis pela filtração e reabsorção de glicose, de modo que, pessoas normais não apresentam glicosúria. Assim, o SGLT2 atua como transportador no segmento inicial do túbulo proximal com o objetivo de realizar a reabsorção da maior parte da glicose excretada (MATTA-HERRERA *et al.*, 2018). A capacidade de essas moléculas fazerem o transporte é superada quando os níveis de glicose no sangue ultrapassam 180mg/dL, motivo pela qual ocorre glicosúria. Diante disso, os inibidores do SGLT2 atuam favorecendo a excreção de glicose e controlando os níveis glicêmicos em pacientes que apresentam DM2 (GARCÍA-ARIAS *et al.*, 2018). A hiperglicemia característica do DM2 acarreta aumento da carga de glicose filtrada

pelos rins. Entretanto, com decorrer o tempo, os pacientes com DM não apresentam glicosúria até que os níveis de glicemia alcancem valores muito maiores que 180mg/dL. Esse processo ocorre devido a uma adaptação fisiológica, ou seja, a expressão dos transportadores aumenta e com isso aumenta a reabsorção da glicose, o que contribui para aumentar mais ainda a glicemia. No entanto, em geral quanto maior a glicemia de um indivíduo, maior também será o nível de glicosúria que ele apresentará (FEINGOLD *et al.*, 2021). Os SGLT-2 são responsáveis por aproximadamente 90% da reabsorção de glicose no túbulo renal proximal. Com a utilização dos inibidores de SGLT-2 ocorre um bloqueio da recaptação, diminuindo a reabsorção de glicose nos túbulos renais em pacientes portadores da DM2 (DHILLON, 2019; FENG *et al.*, 2019).

A figura 2 apresenta uma demonstração da inibição de reabsorção da glicose no rim com o uso da dapaglifozina. Com a inibição dos transportadores SGLT2, a glicose não é reabsorvida, aumentando assim a eliminação urinária de glicose (glicosúria), diminuindo a concentração plasmática de glicose e melhorando dessa forma o controle glicêmico.

Figura 2 - Reabsorção de glicose no rim



Fonte: Kurosaki; Ogasawara (2013)

A dapagliflozina tem uma meia vida plasmática média de 12,9 horas, tornando adequada a sua administração uma vez ao dia. É rapidamente absorvida, após administração oral, atingindo uma concentração plasmática máxima cerca de duas horas após a ingestão, quando em estado de jejum (ABDUL-GHANI; NORTON; DEFRONZO, 2012). Liga-se as proteínas plasmáticas em aproximadamente 91% (DHILLON, 2019).

Após uma dose de 10mg, a sua biodisponibilidade oral absoluta é de 78% e a farmacocinética não é afetada pelos alimentos de forma clinicamente significativa. Não inibe o citocromo P450 não sendo por isso esperado que altere a depuração metabólica de fármacos administrados concomitantemente. (DHILLON, 2019). É amplamente metabolizada pela

UGT1A9, uma enzima presente no fígado e rins, que a converte em metabolitos inativos; sendo o principal metabolito inativo, o 3-O-glicoronídeo. Estes metabolitos são posteriormente eliminados principalmente por via urinária, e em menor proporção nas fezes (ANVISA, 2019; EMA, 2018).

Além do controle glicêmico nesses pacientes, esses fármacos parecem estar associados a outros efeitos benéficos ao sistema cardiovascular, aos rins e à perda de peso, principalmente em idosos, porém, esses fármacos não estão isentos de efeitos colaterais o que tende a analisar as condições fisiopatológicas durante a sua prescrição (CINTRA *et al.*, 2019; SANTOS; PIOLI; MODOLO, 2016).

4.3.3 Eficácia terapêutica

Os inibidores SGLT2 em geral vem sendo estudados em monoterapia ou em combinação com outros antidiabéticos orais ou com a insulina para o controle da hiperglicemia na DM2. Permitem atingir uma redução na HbA1c de 0,4 a 1,1%, dependendo da HbA1c basal, do medicamento específico e da dose usada. Quando comparados com os inibidores da DPP4, os inibidores do SGLT2 parecem ser relativamente mais potentes. Semelhante as sulfonilureias, estas últimas demonstram uma redução inicial da HbA1c mais elevada havendo, no entanto, uma perda parcial da sua eficácia ao longo do tempo, resultando numa ligeira vantagem para os inibidores SGLT2, os quais demonstram efeitos na redução da HbA1c por 2 anos. Os inibidores SGLT2 estão associados a uma baixa incidência de hipoglicemia e podem ser adicionados a qualquer tratamento de diabetes existente para efetuar uma redução na HbA1c, independentemente da terapia de base (LUPSA; INZUCCHI, 2018). Desta maneira, estudos comprovam que a dapaglifozina pode reduzir significativamente a HbA1c, e o peso corporal sem aumentar o risco de hipoglicemia em pacientes com DM2. Também pode reduzir a PA através da perda de peso e pela sua ação como diurético osmótico (HUANG *et al.*, 2019).

Em relação à eficácia da dapaglifozina, o Ministério da Saúde (2023) relata que no *efficient consumer response* (ECR), a dapaglifozina apresentou uma superior redução de HbA1c, pressão arterial sistólica (PAS) e peso corporal. Além disso, observou-se redução de HIC ou morte cardiovascular tanto em ECR como no estudo observacional. Não foram observadas diferenças entre o grupo controle e dapaglifozina para os desfechos de eventos cardiovasculares maiores. Mortalidade por todas as causas foi semelhante o ECR, mas houve

diferença significativa entre o grupo controle e dapaglifozina no estudo observacional, favorecendo dapaglifozina em detrimento de outros antidiabéticos.

Merovci e colaboradores (2015) relatam que existem algumas evidências de que a função das células beta é melhorada pelos inibidores de SGLT2, levando a reduções em longo prazo na HbA1c em comparação com outros medicamentos antidiabéticos orais.

4.3.4 Redução dos níveis de glicose no sangue e níveis de HbA1c

Mikhail (2014) relata que os inibidores de SGLT2 apresentaram-se eficazes para melhorar a hiperglicemia em animais diabéticos e em pacientes com DM2; isto ao apresentarem resultados que demonstraram reduções de glicemia de jejum, da glicemia pós-prandial e dos níveis de HbA1c em animais e pacientes com DM2.

Bravo (2014) observou em uma meta análise que os fármacos inibidores do SGLT2 comparados com o placebo reduzem a HbA1c em -0,66% e em comparação com os outros antidiabéticos orais em -0,06%.

Ensaio clínico demonstraram que os inibidores de SGLT2 em monoterapia reduzem a glicemia em jejum de 15 a 65mg/dl, e quando são utilizados em combinação com metformina essa redução aumenta até 32,7 mg/dl. A dapaglifozina em combinação com a glimepirida reduziu a glicemia em jejum em 16,7 a 28,4 mg/dl, em comparação com tratamentos que utilizaram apenas glimepirida (BASILE, 2013).

Estudos de fase 3 com dapaglifozina como monoterapia e terapia combinada demonstraram sua eficácia em melhorar o controle glicêmico em um amplo espectro de pacientes com DM2, incluindo aqueles com HbA1c basal alta ($\geq 9\%$) (SKOLNIK *et al.*, 2016) e idosos de 65 anos ou acima dessa idade (FIORETTO *et al.*, 2016).

Leiter e colaboradores (2014) relataram que nos estudos de fase 3, realizados em pacientes com DM2 inadequadamente controlado (HbA1c 7–10,5%), DCV e hipertensão pré-existent, a dapaglifozina 10 mg, administrada uma vez ao dia, melhorou o controle glicêmico, reduziu o peso corporal e a PAS quando adicionada à terapia de base usual. Então no decorrer dos estudos, na semana 24 foi observado uma redução significativa da HbA1c com dapaglifozina comparada ao grupo placebo, atingindo uma meta de HbA1c abaixo de 7%. E segundo Cefalu e colaboradores (2015) esses benefícios do tratamento com dapaglifozina foram mantidos na semana 52. A eficácia da dapaglifozina foi mantida durante o tratamento de longo prazo em uma segunda extensão de 52 semanas, totalizando 104 semanas de terapia (LEITER *et al.*, 2016).

Posteriormente, em outro estudo de fase 3, mas com uma duração de 24 semanas, demonstrou-se que a Dapaglifozina 10mg administrada uma vez ao dia, tanto em monoterapia como em associação com metformina, glimepirida, pioglitazona ou insulina, são capazes de diminuir a HbA1c (BRAVO, 2014). Dessa forma, o CONITEC (2023) relata que individualmente, todos os estudos identificaram que o uso de dapagliflozina resultou em redução significativa de HbA1c.

4.3.5 Redução da pressão arterial

Aproximadamente 40% dos pacientes com diagnóstico recente de DM2 têm HA, e mais de 75% dos adultos com DM2 têm PA $\geq 140/80$ mmHg ou estão em uso de medicação anti-hipertensiva (LUPSA, INZUCCHI, 2018). A associação das patologias de HA e diabetes dobra o risco cardiovascular, circunstância essa, que se agrava quando associados à elevação nas taxas de sobrepeso e obesidade (CEFALU *et al.*, 2015).

De acordo com Lupsa e Inzucchi (2018) a resistência à insulina comumente apresentada no DM2 pode levar ao aumento de moléculas de adesão, estresse oxidativo, biomarcadores de inflamação e diminuição da ação do óxido nítrico no endotélio. Esse desequilíbrio contribui para maior rigidez vascular, impactando na alteração dos níveis pressóricos. Além disso, a associação comum com a obesidade potencializa a ativação inapropriada do SNS, do SRAA, mecanismos envolvidos no controle da PA. Portanto, a combinação dessas condições poderia afetar seriamente o paciente, aumentando ainda mais lesões em órgãos-alvo e o risco CV.

Os inibidores de SGLT2 diminuem a PA devido à indução da diurese osmótica, o que leva à redução do volume intravascular. Esse efeito é benéfico em indivíduos com hipertensão não controlada, mas pode levar a tonturas posturais, hipotensão ortostática e desidratação, especialmente em idosos com doença renal ou uso junto com diuréticos de alça (LUPSA; INZUCCHI, 2018). Contudo, os inibidores de SGLT2 constituem uma promissora classe de drogas como opção para o tratamento do DM2 e de sua comorbidade mais comum, a HAS. Essa classe farmacológica por agir bloqueando a ação do cotransportador renal SGLT2, aumenta as concentrações de Na^+ no lúmen tubular, o que cria um gradiente osmótico desfavorável para a reabsorção de água, facilitando a eliminação de sódio e glicose na urina, diminuindo o volume sanguíneo e, conseqüentemente, a PAS (QIU; NOVIKOV; VALLON, 2017). Dessa forma, os níveis glicêmicos assim como os níveis pressóricos podem ser

controlados com o uso dos inibidores de SGLT2 (MALIHA; TOWNSEND, 2014; BAKER *et al.*, 2014).

Em dois estudos de fase 3 em pacientes com DM2 e hipertensão inadequadamente controlados, apesar de receber terapia anti-hipertensiva (inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA)/bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) sozinho ou em combinação com outro anti-hipertensivo; a dapagliflozina 10 mg, administrada uma vez ao dia, reduziu a PAS e melhorou o controle glicêmico (WEBER *et al.*, 2016).

Barski (2019) relata que outro estudo revisou sobre os efeitos de redução da PA dos dois agentes redutores de glicose aprovados, a dapagliflozina e a canagliflozina, e apresentou que estes fármacos são capazes de reduzir de 4 a 10mmHg da PAS.

Uma análise post hoc de um estudo sugeriu que a PAS foi reduzida com dapagliflozina em maior grau em pacientes recebendo um bloqueador β ou um bloqueador do canal de cálcio como anti-hipertensivo adicional do que naqueles recebendo um diurético tiazídico (WEBER *et al.*, 2016).

BRASIL (2023) relata que a maior parte dos estudos individuais identificou resultados favoráveis ao uso de dapagliflozina na redução de PAS, conforme comprovado em uma meta-análise, em que pacientes tratados com dapagliflozina teve maior redução desta medida comparada aos pacientes que receberam placebo. Considerando somente pacientes com idade inferior a 65 anos e DCV estabelecida, observou-se que a dapagliflozina resultou em uma redução significativa da PAS quando comparada ao placebo.

4.3.6 Redução do peso corporal

O uso dos inibidores de SGLT2 está relacionado à perda de peso induzida, mesmo em pacientes que fazem uso de outras medicações que podem ter como efeito colateral o ganho de peso. O mecanismo de perda de peso ocorre por meio da glicosúria causada pelos fármacos inibidores de SGLT2, devido à perda calórica de cerca de 240 a 400 kcal por dia através da eliminação da glicose (PANCHOLIA *et al.*, 2018). Além disso, a perda de peso induzida não está relacionada ao aumento da mortalidade em idosos, visto que a redução da massa corporal em maior parte se dá pela perda de gordura, o que provavelmente tende a melhorar a função física (CINTRA *et al.*, 2019). Outro aspecto importante é que a redução de peso promove atenuação do risco cardiovascular e eleva a sensibilidade à insulina (HENNING *et al.*, 2018).

Bolinder e colaboradores (2012) observaram em um estudo de fase 3 que em pacientes inadequadamente controlados com metformina a adição de dapagliflozina 10mg uma vez ao

dia, reduziu significativamente o peso corporal em relação ao placebo, sendo observado também uma menor circunferência da cintura e menos massa gorda, devido a perda calórica da glicosúria. Essa alteração no peso corporal foi refletida no nível diário de glicose na urina, que mostrou um rápido aumento inicial e posteriormente níveis estáveis. Portanto, o rápido declínio inicial no peso corporal em receptores de dapaglifozina pode ser parcialmente devido à perda de fluídos. Observaram também que os tecidos adiposos visceral e subcutâneo foram reduzidos com a dapaglifozina em relação aos receptores de placebo.

Segundo Idris e Donnelly (2009) as maiorias dos doentes tratados com dapaglifozina perderam peso por causa da redução de gordura visceral e subcutânea.

BRASIL (2023) relata que a maioria dos estudos individuais identificou resultados favoráveis ao uso de dapaglifozina em redução de peso corporal, conforme comprovado em uma meta-análise, em que pacientes tratados com dapaglifozina teve maior redução de peso comparado ao placebo. Considerando somente pacientes com idade inferior a 65 anos e DCV estabelecida, observou-se que dapaglifozina resultou em redução significativa do peso corporal quando comparada ao placebo em 24 semanas.

4.3.7 Benefícios cardiovasculares

A DCV traz consequências na saúde dos pacientes com DM. A DM2 está associada a um aumento de cerca de duas vezes, no risco de desenvolvimento de uma ampla gama de doenças cardiovasculares. O risco de mortalidade após a primeira incidência de infarto do miocárdio é maior nestes pacientes do que naqueles sem diabetes. Assim, a prevenção de complicações cardiovasculares é uma importante preocupação no seu tratamento (RABIZADEH; NAKHJAVANI; ESTEGHAMATI, 2019).

Kaplan e colaboradores (2018) relatam que pacientes portadores de DM2 apresentam um risco aumentado em até 4 vezes de DCV, pois cerca de 65% dos pacientes que desenvolveram quadro de infarto agudo do miocárdio portam DM2, sendo, portanto, a presença desse tipo de diabetes um contribuinte para o risco de mortalidade e desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva.

Os inibidores de SGLT-2 devem ser considerados como fármacos de primeira linha para alcançar o controle glicêmico em pacientes diabéticos com alto risco de doenças cardiovasculares e IC (OTT *et al*, 2017). Segundo Basile (2013) os inibidores de SGLT2 possuem efeitos favoráveis nos fatores de risco cardiovascular (CV) ao reduzir a

hiperglicemia, o peso corporal e a PA; porém as alterações nos perfis lipídicos têm causado alguma preocupação (RODRÍGUEZ et al., 2014).

Wiviott e colaboradores (2019 citado ao trabalho de Capitão 2020) relatam que o estudo DECLARE-TIMI 58 avaliou os efeitos da dapagliflozina nos resultados cardiovasculares e renais em uma ampla população de pacientes que portavam ou possuíam risco de DCV aterosclerótica. Desse modo, o ensaio DECLARE-TIMI 58 recrutou aleatoriamente pacientes com DM2 e com DCV estabelecida e com múltiplos fatores de risco para DCV para receber dapagliflozina ou placebo. Os resultados primários de eficácia foram os eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE), definidos como morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral isquêmico; bem como morte cardiovascular ou HIC. Já os desfechos de eficácia secundários foram às complicações renais, como a redução de $\geq 40\%$ na TFG para < 60 ml/minuto/1,73m² de área de superfície corporal, nova doença renal em estágio final ou morte por causas renais ou cardiovasculares; e morte por qualquer causa. Assim, para os pacientes com DM2 que portavam ou possuíam risco de DCV aterosclerótica, o tratamento com dapagliflozina não resultou em uma taxa maior ou menor de MACE do que o placebo, mas resultou em uma taxa menor de morte cardiovascular ou HIC. O benefício do tratamento com dapagliflozina em termos de MACE pareceu ser maior quanto mais próximo os pacientes estavam ao último evento agudo.

Posteriormente os dados da prática clínica de outro estudo observacional, o *Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of SGLT-2 Inhibitors* (CVD-REAL), conduzido nos EUA e na Europa, apoiaram os benefícios cardiovasculares observados nos ensaios randomizados (EMDEN et al., 2018).

Petrie e colaboradores (2020) relataram que o estudo *Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure* (DAPA-HF) apresentou uma melhora nos episódios de IC no grupo dos portadores de DM2, ao serem submetidos ao tratamento com os inibidores de SGLT2. Em adição, ensaios comparativos, randomizados, entre participantes com DM2 e não portadores dessa comorbidades identificaram melhora no quadro da IC incidente em ambos os grupos. Este resultado sugere que o efeito cardioprotetor dessa estratégia terapêutica não se deve necessariamente à redução da glicose sanguínea, e, por consequência, pode representar uma alternativa para o tratamento de IC, independente de um diagnóstico prévio de DM2. Diante disso, o DAPA-HF apoia ainda mais a conclusão de que pacientes com maior grau de doença renal podem se beneficiar mais dos inibidores de SGLT2 em relação à mortalidade (MCMURRAY et al., 2019).

Os principais efeitos cardioprotetores potencializados pelos inibidores do SGLT2 na IC podem ser explicados pela diminuição efetiva do volume circulante e consequente redução da pré-carga, decrescendo, dessa forma, a pressão de enchimento ventricular. Efeitos positivos na pós-carga também ocorrem através da diminuição da PA e redução da rigidez arterial, melhorando assim o fluxo sanguíneo subendocárdico. Ademais, a glicosúria induzida pela inibição do SGLT2 também medeia um efeito uricosúrico através do transportador de glicose 9 (GLUT9), o qual pode ser cardioprotetor, considerando que níveis aumentados de ácido úrico no plasma estão correlacionados a complicações cardiovasculares (LYTVYN *et al.*, 2017).

Adicionalmente, estudos sobre fibrose cardíaca mostraram que os inibidores de SGLT2 possuem ação anti-fibrótica potencial para a prevenção e tratamento da fibrose cardíaca após o infarto do miocárdio através de efeitos independentes da glicose, mas que ainda são desconhecidos (LYTVYN *et al.*, 2017).

O relatório de avaliação da EMA sobre a dapagliflozina afirmou que uma meta-análise confirmada independentemente dos estudos de Fase IIb/III não apresentou um aumento do risco cardiovascular em pacientes tratados com dapagliflozina (EMA, 2012). Ademais, a dapagliflozina demonstrou recentemente ser eficaz e segura em um amplo espectro de idade em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (MARTINEZ, 2020).

O estudo DECLARE-TIMI 58 confirmou a segurança CV da dapagliflozina em pacientes com DM2 que tinham ou estavam em risco de DCV aterosclerótica, demonstrando não inferioridade entre dapagliflozina e placebo para o resultado primário de segurança composto de MACE e superioridade para um dos os dois desfechos de eficácia duplos para morte cardiovascular e HIC. A dapagliflozina foi eficaz na redução da morbidade e mortalidade cardiovascular em pacientes com IC e fração de ejeção reduzida independente do estado de diabetes (WIVIOTT *et al.*, 2018). Dessa forma, a escolha terapêutica que inclui os medicamentos inibidores de SGLT2 aumentou de maneira significativa para os pacientes que apresentam o risco de desenvolver doenças cardiovasculares, pois quando presentes na composição de medicamentos são promissores para a proteção e combate de afecções relacionadas ao sistema cardiovascular (TENTOLOURIS *et al.*, 2019; SRIDHAR *et al.*, 2020).

4.3.8 Benefícios renais

A doença renal crônica (DRC) é uma complicação frequente da DM2 e está associada a desfechos clínicos complicados, incluindo um aumento do risco de mortalidade cardiovascular. Retardar o desenvolvimento e progressão da DRC é uma necessidade clínica nos pacientes com DM2. Conforme referido, os inibidores SGLT2 têm efeitos para além da redução da glicose que incluem benefícios cardiovasculares e possuem também potenciais efeitos renoprotetores. Embora a eficácia de redução da glicose desses medicamentos seja dependente da função renal, os benefícios cardiovasculares e renais da inibição de SGLT2 parecem ser mantidos nos níveis estimados de filtração glomerular tão baixos quanto 30mL/min/1,73 m². Evidências clínicas indicam que estes agentes podem reduzir o risco de desenvolvimento ou agravamento da albuminúria, um marcador de lesão renal (DAVIDSON, 2019).

A dapagliflozina diminui as chances de desenvolvimento da doença renal, causando a vasodilatação da arteríola eferente e reduzindo a TFG o que irá reduzir a progressão da nefropatia diabética. Com o aumento da diurese causado pelos inibidores de SGLT2, há uma melhora da TFG e da função renal, o que é essencial para a proteção do rim (PERRY; SHULMAN, 2020). O aumento da concentração de sódio no lúmen tubular contribui para a maior ativação da mácula densa, secretando substâncias vasomotoras capazes de causar contração da arteríola aferente, diminuição da pressão no vaso e proteção dos capilares glomerulares (LYTVYN *et al.*, 2017).

Davidson (2019) relata que em um estudo de longo prazo de pacientes com DM2 e insuficiência renal moderada, os participantes tiveram maior probabilidade de regredir para uma categoria inferior de excreção de albumina quando receberam dapagliflozina versus placebo durante 104 semanas. Neste estudo, a relação albumina urinária para creatinina (RAUC) foi dividida em três categorias: 0 a < 30 mg/g (normoalbuminúria), 30 a < 300 mg/g (microalbuminúria) ou ≥ 300 mg/g (macroalbuminúria). Para 38 dos pacientes que receberam dapagliflozina de 5mg e 10mg, houve uma mudança da linha de base para uma categoria inferior na semana 104, em comparação com 18 pacientes que mudaram para uma categoria superior de RAUC.

A eficácia e segurança da dapagliflozina foi avaliada em pacientes com DRC, com ou sem DM2, através do estudo *Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease* (DAPA-CKD), uma vez que estes pacientes apresentam elevado risco de efeitos adversos renais e

cardiovasculares (HEERSPINK *et al.*, 2020). Este estudo foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e conduzido em 21 países. Os pacientes escolhidos foram aqueles com eGFR de 25–75 ml/min/1,73 m² e uma relação albumina–creatinina urinária (ACR) de 200–5000 mg/g, para receber uma vez por dia 10 mg de dapagliflozina ou placebo (HEERSPINK *et al.*, 2020). O ensaio DAPA-CKD mostrou que os pacientes com DRC que receberam dapagliflozina tinham um risco significativamente menor do declínio sustentado na TFG de pelo menos 50%, doença renal em estágio terminal ou morte por causas renais ou cardiovasculares em comparação com aqueles que receberam placebo, independente da presença ou ausência de DM2. Além disso, aqueles que receberam dapagliflozina tiveram um risco menor de morte por causas cardiovasculares ou HIC e tiveram mais tempo de vida. A duração do acompanhamento seria de 2 a 4 anos, porém o estudo foi interrompido antes da data de término planejada, devido à eficácia comprovada da dapagliflozina na prevenção de desfechos renais adversos (HEERSPINK *et al.*, 2020).

É importante ressaltar que existe uma advertência para pacientes com eGFR acima de 25 ml/min/1,73 m², conforme demonstrado na população DAPA-CKD, pois a doença renal em estágio terminal exigiria terapia de substituição renal e não há evidência real de uso de dapagliflozina abaixo deste nível (BRASIL, 2023).

A eficácia da dapagliflozina é dependente da função renal e não deve ser usada em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave. Portanto, como em todos os pacientes diabéticos, a função renal deve ser avaliada antes do início da administração do medicamento e periodicamente daí em diante (JABBOUR *et al.*, 2014).

Estudos mostraram que o alto nível de glicose característica do DM2 ativa o ativador da transcrição-1 (STAT1) e fator de crescimento transformador-beta 1 (TGFβ) na nefropatia diabética, e ambos estão relacionados ao processo de fibrose túbulo-intersticial renal. Assim sendo, evidenciou-se que os inibidores de SGLT2 possuem efeitos renoprotetores e antifibróticos que são mediados, pelo menos parcialmente, pela inativação da via de sinalização STAT1/TGF-β1. Confirmou-se também que o inibidor de SGLT2 induz a alteração hemodinâmica renal benéfica na DM2, que se caracteriza pela vasodilatação da arteríola renal eferente, que por sua vez, reduz a TFG. Tal efeito retarda a progressão da nefropatia diabética (BRASIL, 2018; VISWANATHAN; SINGH, 2019).

Heerspink e colaboradores (2020) observou que a mortalidade foi menor no grupo dos pacientes que receberam dapagliflozina do que no grupo que receberam placebo, e isto apoia o uso deste fármaco como um complemento ao tratamento terapêutico da doença renal crônica, confirmando assim a segurança benéfica da dapagliflozina.

A dapagliflozina não deve ser iniciada em pacientes com TFG menor que 60 mL/min e seu uso deve ser descontinuado em pacientes com TFG persistentemente menor que 45 mL/min. Em pacientes com insuficiência hepática grave, a dapagliflozina deve ser iniciada na dose de 5 mg/dia e, se bem tolerada, a dose deve ser aumentada para 10 mg/dia (ASTRAZENECA, 2019).

4.3.9 Risco reduzido de hipoglicemia

Vasilakou e colaboradores (2013) observaram em um estudo de meta-análise que a dapagliflozina e a canagliflozina apresentaram risco de hipoglicemia semelhante ao de outros agentes antidiabéticos.

De acordo com McGill e Subramanian (2019) esses medicamentos reduzem a glicose plasmática por meio da eliminação da glicose, ocasionando assim uma redução na concentração de insulina no plasma e um aumento na concentração plasmática de glucagon, promovendo dessa forma o aumento na produção de glicose endógena. Portanto, o risco de hipoglicemia associado aos inibidores de SGLT2 é baixo, a menos que seja coadministrado com insulina ou com um secretagogo de insulina. Mosley e colaboradores (2015); e Milder e colaboradores (2020) relataram que alguns estudos não demonstraram aumento do risco de hipoglicemia com a administração isolada de inibidores de SGLT2, devido ao mecanismo de ação desses fármacos que não são capazes de aumentar a liberação de insulina ou influenciar a síntese de glicose.

Segundo Jabbour e colaboradores (2018) em 13 estudos foram relatados a ocorrência de hipoglicemia em 14% dos pacientes que receberam dapagliflozina e 12% dos que receberam placebo, sendo relatados três quadros hipoglicêmicos no grupo dapagliflozina e dois no grupo placebo, com a maioria dos quadros ocorrendo em pacientes recebendo insulina como terapia de base; um evento em um paciente recebendo dapagliflozina mais insulina e metformina resultou na descontinuação da terapia.

Conforme Wiviott e colaboradores (2018) no estudo DECLARE-TIMI 58, foi observado que eventos hipoglicêmicos graves ocorreram em um número significativamente menor de dapagliflozina do que em receptores de placebo.

Bailey e colaboradores (2013) relataram que nenhum aumento significativo no risco de hipoglicemia está presente em pacientes recebendo dapagliflozina como monoterapia ou como adjuvante de tratamentos, como metformina, sitagliptina, pioglitazona ou insulina.

Segundo Strojek e colaboradores (2011) um cuidado extra pode ser necessário quando adicionado a medicamentos da classe das sulfoniluréias; como um complemento à glimepirida, 10 mg de dapagliflozina, diariamente, aumentou a frequência de episódios hipoglicêmicos em 3,1% de uma linha de base de 4,8%.

4.3.10 Melhoria da disfunção das células beta e resistência à insulina

O efeito da inibição do SGLT2 na preservação da função das células beta e na melhora da sensibilidade à insulina também foi relatado. Dados de um estudo usando um modelo animal de DM2 resistente à insulina mostraram que a redução sustentada da glicose com dapagliflozina melhorou a sensibilidade à insulina e a função e morfologia das ilhotas pancreáticas (MACDONALD *et al.*, 2010). Os autores sugeriram que a redução da hiperglicemia pela dapagliflozina, por meio de um mecanismo independente de insulina (MACDONALD *et al.*, 2010).

Estudos publicados e independentes usando dapagliflozina e empagliflozina em pacientes com DM2 relataram aumento da sensibilidade à insulina após terapia com estes inibidores de SGLT2 (MEROVCI *et al.*, 2014; FERRANNINI *et al.*, 2014).

Além disso, os inibidores de SGLT2 podem ter potencial para serem usados como agentes poupadores de insulina em pacientes com DM2 em uso de insulina (WILDING *et al.*, 2012; QIU; NOVIKOV; VALLON, 2017). Um estudo de longo prazo com dapagliflozina em pacientes com DM2 usando insulina relatou que a dose média de insulina aumentou 18,3 UI/dia e o peso corporal aumentou 1,8 kg nos pacientes tratados com placebo após 104 semanas, enquanto a dose de insulina permaneceu estável e o peso, o peso, diminuiu 0,9 kg nos pacientes tratados com dapagliflozina (WILDING *et al.*, 2013).

4.3.11 Melhoria nos níveis de eritropoietina

Verma (2019) observou que aumentos nos níveis de hematócrito de 2 a 4% foram observados de forma consistente nos ensaios clínicos com inibidores SGLT2, um efeito que não pode ser explicado apenas pela hemoconcentração. Em vez disso, acredita-se que o aumento da eritropoiese se deve à inibição SGLT2. Em adultos saudáveis, os fibroblastos ao redor dos túbulos proximais produzem eritropoietina. Em pacientes com DM 2, as citocinas inflamatórias são libertadas por células epiteliais tubulares proximais em stress, levando à transformação de fibroblastos em miofibroblastos, que não possuem a capacidade de secretar

eritropoietina. Os inibidores de SGLT2 reduzem o stress metabólico no epitélio tubular proximal, possibilitando que os miofibroblastos se convertam em células produtoras de eritropoietina. Assim, os níveis elevados de hematócrito podem ser considerados um marcador substituto para a redução do stress metabólico no rim.

De acordo com Jabbour e colaboradores (2014) em 13 estudos, controlados por placebo, foram observadas elevações nos valores médios de hematócrito em relação ao basal nos pacientes tratados com dapaglifozina, iniciando-se na primeira semana e continuando até a 16ª semana, onde foi observada a máxima diferença média em relação ao valor basal. Já na 24ª semana, as alterações médias em relação ao valor basal no hematócrito foram de 2,30% em pacientes tratados com dapaglifozina 10mg vs. -0,33% em pacientes que receberam placebo. Na 102ª semana, as alterações médias foram de 2,68% vs. -0,46%, respectivamente. Portanto, na 24ª semana, valores de hematócrito maiores que 55% foram relatados em 1,3% dos pacientes tratados com dapaglifozina 10mg vs 0,4% dos pacientes que receberam placebo. Diante disso, os resultados foram similares tanto a de curto prazo quanto em longo prazo.

4.3.12 Benefícios em doenças neurodegenerativas

Com o efeito de diminuir as concentrações séricas de glicose dos inibidores de SGLT2, há o conseqüente aumento de secreção de glucagon, hormônio capaz de agir na lipase hormônio-dependente presente nos adipócitos, aumentando a disponibilização de lipídios para a cetogênese hepática. Devido a presença da barreira hematoencefálica no sistema nervoso central, os corpos cetônicos representam um substrato energético muito importante para o cérebro devido à capacidade lipossolúvel, o que apresenta perspectivas terapêuticas para doenças como as de Alzheimer e de Parkinson (QIU; NOVIKOV; VALLON, 2017).

Sanguanmoo e colaboradores (2017) identificaram que a dapaglifozina reduzia a resistência à insulina e declínio cognitivo que normalmente ocorria em modelo experimental em ratos com alimentação rica em lipídeos; com melhoria da disfunção mitocondrial e da sinalização da insulina e menor apoptose de células cerebrais. Adicionalmente a dapaglifozina mostrou ainda melhorar a plasticidade sináptica.

4.4 SEGURANÇA E TOLERABILIDADE DA DAPAGLIFOZINA

Na prática clínica, a escolha do medicamento para o tratamento de DM2 deve ser realizada de acordo com a sua eficácia e segurança, efeitos colaterais, contraindicações, tolerabilidade, adesão terapêutica e adequação para o paciente, com a finalidade de proporcionar o melhor tratamento. Por isso, é essencial basear-se no perfil de risco do paciente, isto é, a escolha deve ser individualizada, com o objetivo de atingir níveis glicêmicos ideais. Os inibidores de SGLT2 parecem ser geralmente bem tolerados, e têm sido usados com segurança quando administrados em monoterapia ou em combinação com outros agentes antidiabéticos orais e insulina. (DIEUZEIDE *et al.*, 2018).

Contudo, os inibidores de SGLT2 mostraram um forte impacto em um grande número de fatores de risco. Podem causar hipoglicemia, hipotensão, amputação de membros inferiores, fraturas, infecções geniturinárias e CAD com diferentes frequências de início. Apesar de alguns desses eventos serem raros, eles podem levar a complicações graves e perigosas, destacando a importância de um acompanhamento rigoroso dos pacientes (MASCOLO *et al.*, 2022).

Jabbour e colaboradores (2018) observaram em ensaios clínicos de fase 2b/3 que a dapagliflozina 10 mg, uma vez ao dia, como monoterapia e como terapia complementar a outros antidiabéticos orais foi geralmente bem tolerada em pacientes com DM2. Os efeitos adversos mais comuns do tratamento com dapagliflozina apresentaram uma incidência superior a 3%, sendo eles: nasofaringite, diarreia, dor de cabeça, infecções do trato respiratório superior, infecção do trato urinário e dor nas costas. Já os efeitos adversos graves ocorreram em 5% dos pacientes em cada grupo e resultaram na descontinuação do tratamento em 0,7% dos dapagliflozina e 1% dos receptores de placebo; as mortes foram pouco frequentes em ambos os grupos.

4.4.1 Infecções do trato geniturinário (ITGU)

Muitos estudos mostraram que os inibidores de SGLT2 aumentam o risco de infecções do trato urinário (ITU) e infecções genitais, sendo, portanto, esses, os efeitos adversos mais comuns desta classe farmacológica. O mecanismo que explica esses efeitos, ainda não é claro, mas pode estar relacionado com o fato de aumentar o nível de glicose na urina, o que proporciona um ambiente de crescimento para bactérias e microrganismos. Contudo, verificou-se que as infecções geralmente são leves a moderadas e respondem ao tratamento

antimicrobiano padrão (HUANG *et al.*, 2019; FENG *et al.*, 2019). Essas infecções podem ser identificadas como candidíases vulvovaginais, balanites e vulvovaginites. Já foram também notificadas infecções mais graves nas quais se incluem a pielonefrite e a urossépsis. Desse modo, antes de se iniciar a terapêutica deve estudar-se a história clínica do doente, quanto à predisposição a infecções do trato genito-urinário.

Jabbour e colaboradores (2018) observaram em uma análise agrupada de 13 estudos que as infecções genitais foram mais frequentes com dapagliflozina do que com placebo, ocorrendo pelo menos duas vezes mais em mulheres do que em homens em ambos os grupos de tratamento. Todas as infecções genitais foram de gravidade leve ou moderada, com apenas 0,2% dos pacientes no grupo dapagliflozina e nenhum no grupo placebo necessitando de descontinuação do tratamento.

Já as ITUs foram relatadas em 5% dos pacientes que utilizaram dapagliflozina e 4% dos receptores de placebo, ocorrendo mais frequentemente em mulheres do que em homens, independentemente do grupo de tratamento. A maioria das ITUs era de gravidade leve ou moderada, tinha flora consistente com a de pacientes com DM2, não eram infecções renais e não requeriam descontinuação da terapia. Assim, a maioria dos pacientes com infecções genitais ou ITUs em ambos os grupos de tratamento respondeu à terapia antimicrobiana inicial e não necessitou de tratamento adicional (JABBOUR *et al.*, 2018).

Wiviott e colaboradores (2018) relataram que os resultados do estudo DECLARE-TIMI 58 demonstrou que as infecções genitais foram mais comuns em pacientes que utilizaram dapagliflozina do que com placebo, enquanto não houve diferença significativa entre os grupos na incidência de ITUs.

Apesar das ITU serem mais comum nas mulheres, também os homens devem ser avaliados. Para além, da avaliação inicial, os doentes devem ser rastreados regularmente quanto a sinais e sintomas de infecção. (FILIPPAS-NTEKOUAN *et al.*, 2018; MCGILL; SUBRAMANIAN, 2019). Diante do exposto, esse medicamento é contraindicado para pacientes com múltiplos eventos de infecções genitais, devido ao efeito adverso ser justamente a suscetibilidade de infecção micótica, mediada pela glicosúria. Portanto, é necessário priorizar a segurança do paciente e monitorar de forma contínua as possíveis reações adversas (GONZALEZ *et al.*, 2020).

Segundo Wiviott e colaboradores (2018) foram raras as infecções genitais relatadas como reações adversas em ambos os grupos de tratamento no DECLARE-TIMI 58.

De acordo com Sorensen e Krieger (2016) um tipo grave de infecção genital é a gangrena de Fournier, que é raro, mas potencialmente fatal, caracterizado por fascíte

necrozante dos tecidos moles perineais. Foi relatada no estudo *Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events - Thrombolysis in Myocardial Infarction 58* (DECLARE-TIMI58) em um receptor de dapaglifozina e cinco receptores de placebo (WIVIOTT *et al.*, 2018). Bersoff-Matcha e colaboradores (2019) relataram que foram identificados 55 casos em um período de 6 anos a associação entre a administração do inibidor de SGLT2 e o aparecimento da gangrena de Fournier. Devido ao risco, se houver suspeita de gangrena de Fournier, a dapaglifozina deve ser descontinuada e o tratamento imediato deve ser instituído (ASTRAZENECA, 2019).

4.4.2 Efeitos adversos renais

Jabbour e colaboradores (2018) relataram que em uma análise agrupada de 13 estudos os efeitos adversos da função renal ocorreram em 3% dos receptores de dapagliflozina e 2% dos receptores de placebo, acontecendo mais frequentemente em pacientes com a TFG estimada (eGFR) basal menor que 60 mL/min/1,73 m² e aqueles com idade superior a 65 anos. Os efeitos adversos renais mais comuns foram diminuição da depuração da creatinina renal e insuficiência renal, foram principalmente transitórios, de gravidade leve a moderada e não acompanhados de anormalidades marcantes da função renal.

Jabbour e colaboradores (2018) observaram também que inicialmente a TFG diminuiu com a dapaglifozina e voltou aos níveis basais durante o tratamento.

De acordo com Wiviott e colaboradores (2018), no estudo DECLARE-TIMI 58 a incidência de lesão renal aguda foi significativamente menor com dapaglifozina do que com placebo.

4.4.3 Cetoacidose diabética

A cetoacidose diabética (CAD) é um evento raro, mas potencialmente fatal, associado ao uso de inibidores de SGLT2. Os resultados do estudo DECLARE mostraram que a CAD era mais provável de ocorrer nos pacientes do grupo que receberam dapagliflozina em comparação com o controle (TOYAMA *et al.*, 2019). O risco de CAD foi destacado em ensaios clínicos (DANDONA *et al.*, 2017; MATHIEU *et al.*, 2018), levando o Comitê de Avaliação de Risco de Farmacovigilância da EMA a declará-lo para toda a classe de inibidores de SGLT-2 (EMA, 2016).

Dhatariya e colaboradores (2020) relata que a CAD pode ocorrer devido a uma deficiência relativa de insulina, com consequente aumento da síntese de ácidos graxos livres

que são transformados em corpos cetônicos associada a um aumento dos hormônios contrarreguladores. Estas modificações hormonais e sua resposta inflamatória subsequente são a base dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na CAD (DHATARIYA et al, 2020).

O mecanismo pelo qual os inibidores de SGLT2 podem induzir CAD inclui uma redução na secreção de insulina devido à diminuição significativa do nível de glicose no sangue, com conseqüente aumento da síntese de ácidos graxos livres que são transformados em corpos cetônicos, e o aumento da secreção de glucagon que leva a síntese de corpos cetônicos (DONNAN *et al.*, 2019). Sobretudo, a inibição renal do SGLT2 induz glicosúria e redução da lipólise com aumento da reabsorção de cetona e dos níveis circulantes de cetona. Ademais, como resultado da glicosúria e por ação direta nas células α pancreáticas, os inibidores de SGLT2 aumentam a liberação de glucagon do pâncreas, o que induz um aumento da lipólise e cetogênese no fígado (DANNE *et al.*, 2019; QIU; NOVIKOV; VALLON, 2017). Porém, o risco maior de CAD foi encontrado em pacientes com DM1 e levou à retirada desta indicação terapêutica para dapagliflozina (EMA, 2021).

Diante do exposto, um estudo de farmacovigilância mostrou uma maior frequência de notificação de cetoacidose em pacientes em tratamento com dapagliflozina quando comparada com inibidores de IDDP4 (DI MAURO *et al.*, 2022). Portanto, os pacientes em que há suspeita ou se confirma CAD, o tratamento com dapagliflozina deve ser imediatamente descontinuado, avaliar os níveis de cetona e iniciar a terapia com insulina (PUJURA; IOACHIMESCU, 2017). O tratamento com dapagliflozina pode ser retomado quando os valores de cetonas forem normais e o estado do doente estiver estabilizado. Antes de iniciar o tratamento com dapagliflozina, deve ser considerada a história clínica do doente e os fatores que possam predispor a cetoacidose (EMA, 2019).

4.4.4 Hipotensão, desidratação e depleção de volume

O efeito diurético dos inibidores de SGLT2 pode desencadear algumas reações adversas relacionadas à diminuição de líquidos em indivíduos suscetíveis. Nos estudos realizados com placebo, foram verificados efeitos não graves que ocorreram mais frequentemente com dapagliflozina do que com placebo (SCHEEN, 2016).

Segundo Jabbour e colaboradores (2018) em uma análise agrupada de 13 estudos, durante as primeiras 8 semanas de terapia foi relatada a depleção de volume em 1,1% de dapagliflozina e 0,7% de receptores de placebo. Independente do grupo de tratamento, esses efeitos adversos foram mais frequentes em pacientes usando diuréticos de alça do que

naqueles que não os usavam, com uma incidência superior a 2,5 em pacientes com eGFR menor que 60mL/min/1,73m² do que naqueles com eGFR maior que 60mL/min/1,73m² e com uma incidência aproximadamente duas vezes maior. No grupo dapaglifozina, pacientes maiores que 65 anos também foram mais propensos, com uma incidência aproximadamente duas vezes maior a ter a depleção de volume do que pacientes com idade inferior a 65 anos. Portanto, de acordo com a AstraZeneca (2019) a dapaglifozina não é recomendada para pacientes recebendo diuréticos de alça.

Wiviott e colaboradores (2018) observou no estudo DECLARE-TIMI 58 que não houve diferença significativa na depleção de volume entre os receptores de dapaglifozina e placebo.

A terapia com inibidores de SGLT2 aumenta o efeito natriurético dos diuréticos tiazídicos e de alça como a furosemida e, portanto, pode aumentar o risco de desidratação e hipotensão. Mas são efeitos considerados raros e não severos. No entanto, como pontos práticos em torno da segurança ao se considerar o uso dos inibidores de SGLT, é necessário verificar o risco de infecções geniturinárias, além de observar a depleção de volume na existência de doença concomitante ou clima quente podendo causar desidratação, ou, ainda, quando estão em uso de diuréticos de alça (D'EMDEN *et al.*, 2017; SCHEEN *et al.*, 2016).

4.4.5 Alterações no perfil lipídico

No perfil lipídico, estudos revelam que essa classe farmacológica reduziu os níveis de low density lipoprotein (LDL) no sangue, reduzindo a formação de placas de atheroma e consequentemente reforçando assim sua proteção ao sistema cardiovascular (SUN, 2019).

Para pacientes recebendo dapaglifozina em ensaios de Fase III, pequenas alterações médias globais em *high density lipoprotein* (HDL), triglicerídeos e LDL foram observados, mas não houve efeito clinicamente significativo nos níveis lipídicos nos estudos individuais de dapaglifozina (PTASZYNSKA *et al.*, 2013).

4.4.6 Risco de malignidades

Existe também um risco de câncer aumentado quando ocorre a utilização de inibidores de SGLT2, em pacientes com DM2, porém os mecanismos estão ainda por explicar. A canaglifozina, a dapaglifozina e a empaglifozina são conotadas ao aumento da incidência de

câncer da bexiga e de câncer da mama. Apesar, de este ser ainda pouco significativo (FILIPPAS-NTEKOUAN *et al.*, 2018).

Ptaszynska e colaboradores (2015) relataram que em uma análise agrupada de 21 estudos, embora a razão da taxa de incidência (IRR) associada à dapaglifozina tenha sido superior a 1 para alguns tumores, como na bexiga (IRR 5,2), na mama (2,5), pancreático (1,8); e inferior a 1 para outros tumores, como no sangue e linfático (0,4), trato renal (0,4); a taxa de incidência geral de malignidades não diferiu significativamente entre os grupos dapaglifozina e controle.

Segundo Wiviott e colaboradores (2018) no estudo DECLARE-TIMI 58, o câncer de bexiga ocorreu em menor incidência nos pacientes tratados com dapaglifozina do que os tratados com placebo, e não houve diferença entre os grupos na taxa de câncer de mama.

4.4.7 Fraturas ósseas

De acordo com Lytvyn e colaboradores, 2017, outro efeito colateral que os inibidores de SGLT2 podem apresentar é o aumento das taxas de fratura óssea. Com a inibição da reabsorção de sódio pelos cotransportadores de glicose/sódio, cria-se um gradiente eletroquímico que aumenta a reabsorção de fosfato pelos cotransportadores de sódio/fosfato. Níveis séricos de fosfato aumentados são capazes de aumentar a secreção de paratormônio pela paratireóide e de fator de crescimento de fibroblasto-23 pelos osteoblastos e osteoclastos (MANNUCCI; MONAMI, 2017).

Não houve evidência clara de que a desmineralização óssea da dapaglifozina induzisse ou aumentasse as taxas de fratura em pessoas com diabetes e função renal normal ou levemente prejudicada (EMA, 2019; LJUNGGREN *et al.*, 2012) porém fraturas ósseas foram mais comuns em pacientes tratados com dapaglifozina com insuficiência renal moderada (EMA, 2012).

Wiviott e colaboradores (2018) relataram que no estudo DECLARE-TIMI 58 não apresentou diferença significativa na taxa de fraturas entre os grupos que receberam dapaglifozina e placebo. De acordo com Jabbour e colaboradores (2018) em uma análise agrupada de 13 estudos as fraturas foram infrequentes com o uso da dapaglifozina e do placebo.

Segundo AstraZeneca (2019), Ljunggren e colaboradores (2012) não foram observadas nenhuma perda óssea em pacientes com insuficiência renal, normal ou leve, que fizeram o uso de dapaglifozina no período de 2 anos de terapia.

Bolinder e colaboradores (2012) relataram em um estudo de 102 semanas que não foi identificado nenhuma alteração significativa desde o início nos marcadores de remodelação óssea ou densidade mineral óssea em pacientes recebendo dapagliflozina adicionada à metformina, quando comparado com placebo.

4.4.8 Amputação de membros inferiores

Segundo Jabbour e colaboradores (2018) em uma análise agrupada de 30 estudos com duração de 12 semanas, observaram-se que as amputações de membros inferiores foram relatadas com pouca frequência nos grupos dos pacientes tratados com dapagliflozina e controle (JABBOUR *et al.*, 2018). O tempo até à amputação foi semelhante em ambos os grupos de pacientes tratados com dapagliflozina e placebo; e os doentes que sofreram amputação apresentaram uma elevada prevalência de fatores de risco como, neuropatia, DCV, dislipidemia e nefropatia.

Wiviott e colaboradores (2018) observaram no estudo DECLARE-TIMI 58 que não houve diferença significativa na taxa de amputação entre os receptores de dapagliflozina e placebo.

4.4.9 Outros efeitos adversos

O tratamento com dapagliflozina foi associado a pequenos aumentos no hormônio da paratireoide, com aumentos maiores observados em pacientes com níveis basais de paratireoide mais elevados (ASTRAZENECA, 2019; KOHAN *et al.*, 2014, BAILEY *et al.*, 2015).

5 DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

O DM2 é uma doença metabólica caracterizada pela hiperglicemia, devido a resistência e redução da produção de insulina (GHARRAVI *et al.*, 2018; TAN *et al.*, 2018); é responsável por 80% da mortalidade por doenças crônicas em nosso país, acompanhado do câncer, doenças cardiovasculares e respiratórias (BRASIL, 2023). A patologia dessa doença está relacionada com o aparecimento de complicações microvasculares e macrovasculares. São complicações severas que decorrem em um aumento do uso de recursos, sendo uma das principais causas de morte em pacientes diabéticos. Dessa maneira, o DM2 retrata uma

importante demanda para o SUS, tanto pela prevalência quanto pelas complicações, quando não é devidamente tratada.

O SUS concede aos pacientes portadores dessa doença o tratamento com ADO's, como metformina, glibenclamida e glicazida, além de solução injetável de insulinas humana NPH e humana regular. Uma das preocupações para a escolha de um ADO é um medicamento que seja capaz de reduzir o risco de complicações, isto é, além de controlar a glicemia, ofereça também uma proteção cardiovascular e renal. Além disso, o custo, os efeitos adversos e posologia impactam diretamente na adesão ao tratamento, devendo, portanto ser avaliados (BRASIL, 2023).

Como foi identificado nesta breve revisão da literatura, a dapaglifozina, pertencente à classe relativamente nova de antidiabéticos orais, os inibidores do co-transportador sódio-glicose (SGLT2), pode reduzir significativamente a glicemia através da perda de glicose pela urina, sendo dessa forma eficaz no tratamento da DM2, cuja eficácia e segurança foram descritas em diferentes estudos clínicos realizados em pacientes com DM2, incluindo aqueles com hipertensão e DCV. Além do benefício da dapaglifozina na redução da glicose, ela reduz também a possibilidade da ocorrência de complicações cardiovasculares em pacientes que apresentam maiores riscos de desenvolvimento dessas doenças, reduzindo assim a taxa de morte cardiovascular e diminuindo, portanto, o risco de HIC, contudo não afeta adversamente os riscos de MACE. Ademais, está correlacionada a reduções significativas de peso corporal, PA e possivelmente reduz a progressão da doença renal, proporcionando uma opção importante para o manejo de uma ampla população de pacientes, independente da história de DCV (JABBOUR *et al.*, 2018).

Segundo o Ministério da Saúde (2023) um estudo observacional sugere que a dapaglifozina combinada a tratamento padrão seja superior ao tratamento padrão isolado para melhoras em fatores de risco cardiovasculares, promovendo redução significativa de HbA1c, redução de peso corporal e redução de PAS, além de resultar em redução de hospitalizações por IC ou morte cardiovascular.

Benefícios renais também foram demonstrados nos estudos clínicos com este fármaco, como a redução do declínio da função renal, diminuição da doença renal e da morte por causas renais, o que permitiu concluir que os efeitos protetores renais dos inibidores SGLT2 estendem-se à população com DRC na presença ou ausência de DM2 (BRASIL, 2023).

Embora os benefícios citados, a dapaglifozina apresenta alguns efeitos colaterais, que precisam ser comentados, sendo o principal deles a infecção do trato urinário (ITU), causada pelo aumento do substrato para o crescimento bacteriano, devido à glicosúria (SILVA *et al.*,

2020). Segundo o Ministério da Saúde (2023) esse medicamento pode causar infecções genitais tanto no sexo masculino quanto no feminino. Raramente ocorrem cetoacidose, aumento de hematócrito e aumento da creatinina sérica (GIUSTI; NUNES, 2020). Segundo Vieira e colaboradores (2022), também podem ocorrer aumento da remodelação óssea, com risco maior de ocorrer fraturas e isquemia tecidual, que pode resultar em amputação de extremidades, porém, são efeitos raros. Martins e colaboradores (2021) acrescentam a poliúria, a depleção de volume, a hipotensão e a confusão mental, efeitos também considerados raros. Contudo, suas vantagens superam os eventos adversos, que apesar de existirem, cursam com baixa morbidade e mortalidade.

Diante do exposto, a incorporação ao SUS do medicamento dapaglifozina para pacientes com DM2, com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco para desenvolver DCV ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos, que não conseguiram o controle da doença com o tratamento já ofertado, foi recomendado como um componente especializado; ou seja, como mais um recurso no controle da DM 2, colaborando para prevenir e reduzir complicações da doença, uma vez que possui potencial redução de desfechos macrovasculares (cardíacos e renais) (BRASIL, 2023).

A grande dificuldade encontrada pelo paciente é o difícil acesso a essa medicação, que é normalmente burocrático, uma vez que o médico deve preencher durante a consulta o laudo de solicitação, avaliação e autorização de medicamentos (LME); fazer prescrição médica, relatório médico e/ou Formulário Específico; e o termo de Conhecimento de Risco (se houver) e/ou Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (se houver). Estes documentos requerem respostas bem específicas, que devem ser relatadas de forma bem detalhada e minuciosa, o que demanda um tempo grande ao prescritor, o que torna desestimulante para o mesmo atender ao processo, enfatizando que a demanda de pacientes por dia é muito grande. Além do mais, há ainda o desgaste da explicação para o paciente, de como ele deve proceder e quais os documentos necessários que devem ser apresentados para o mesmo solicitar essa medicação à farmácia de seu município. Assim, na maioria das vezes o profissional de saúde prefere receitar os ADO's disponíveis pelo SUS de mais fácil acesso deixando essa medicação para ser receitada quando for de extrema necessidade. Portanto, seria de extremo interessante para os pacientes diabéticos do tipo 2, que a dapaglifozina fosse inserida no SUS de uma forma mais acessível, como as outras classes, pois assim eles iriam beneficiar-se dessa grande conquista por todas as características relatadas nesta monografia.

Vale ressaltar que esta incorporação da dapaglifozina ao SUS, por todas as características aqui apresentadas induz o controle bem-sucedido do DM2 o que tem sido um

ganho para a economia de recursos, pois diminuiu os gastos com a redução de internações e do tratamento de complicações do DM2 decorrentes de um controle inadequado da doença, impactando dessa forma positivamente no orçamento. Além do mais, possui vantagem em relação aos outros ADO's disponibilizados, por ser um medicamento de fácil administração, apenas uma vez ao dia, o que proporciona uma melhor adesão do paciente ao tratamento (BRASIL, 2023).

Portanto, com esta revisão bibliográfica, conclui-se que os benefícios da dapaglifozina parece ir além do propósito inicial de reduzir a glicemia e superam os riscos no tratamento da DM2, especialmente em pacientes com doenças cardiovasculares. Além do mais, como as diferentes características fisiopatológicas dos pacientes diabéticos, requerem adequações cuidadosas à terapia medicamentosa, a dapaglifozina veio complementar de forma muito benéfica à possibilidade do controle da glicemia de pacientes que não respondem suficientemente bem aos demais ADOs disponibilizados pelo SUS até 2020.

REFERÊNCIAS

ABDUL-GHANI, M.; NORTON, L.; DEFRONZO, R. A. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. **Current Diabetes Reports**, v. 12, n. 3, pp. 230–238, 2012.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Forxiga, bula do medicamento**. 2019. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351012411201702/>. Acesso em: 5 jul. 2023.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Lista de medicamentos de referência**, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/ptbr/setorregulado/regularizacao/medicamentos/medicamentos-de-referencia/lista-de-medicamentos-de-referencia>. Acesso em: 7 jul. 2023.

ARTASENSI, A. *et al.* Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs. **Molecules**, v. 25, n. 8, p. 1987, 23 abr. 2020.

ASTRAZENECA. **Resumo das características do medicamento Forxiga** [Em linha]. Novemb. 2012. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/forxiga-epar-product-information_pt.pdf

ASTRAZENECA. Forxiga (dapagliflozin): summary of product characteristics. 2019. <https://www.ema.europa.eu/en>. Acesso em 10 jul 2023.

BAILEY, C. J, GROSS, J. L, HENNICKEN, D. *et al.* Dapagliflozin added to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week study. **BMC Med.**, v. 11, n. 1, p.43, 20 fev. 2013

BAILEY, C. J., MORALES VILLEGAS, E. C., WOO, V. *et al.* Efficacy and safety of dapagliflozin monotherapy in people with type 2 diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled 102-week trial. **Diabet Med.**, v. 32, n. 4, p. 531–41, 2015.

BAKER, W.L. *et al.* Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. **Jornal of the American Society of Hypertension**, v.8, n.4, p.262-275, 2014.

BARSKI, L. *et al.* Euglycemic diabetic ketoacidosis. **European journal of internal medicine**, v. 63, p. 9-14, 2019.

BASILE, J. N. O potencial dos inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 (SGLT2) para reduzir o risco cardiovascular em pacientes com diabetes tipo 2 (T2DM). **J Diabetes Complications.**, v. 27, n. 3, p. 280–286, 2013.

BERSOFF-MATCHA, S. J. *et al.* Fournier gangrene associated with sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors: a review of spontaneous postmarketing cases. **Annals of Internal Medicine**, v. 170, n. 11, p. 764-769, 2019.

BOLINDER, J., LJUNGGREN, O., KULLBERG, J. *et al.* Effects of dapaglifozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 97, n. 3, p. 1020-31, 2012.

BRASIL. Constituição da República Federativa do Brasil (1988). **Diário Oficial da União:** seção 1, Brasília, p. 1, 5 out. 1988.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Atenção à saúde. Departamento de Atenção Básica. Diabetes Mellitus. **Caderno de Atenção Básica- n. 16.** Brasília, DF. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos.** 4ª ed. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2022.** Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2022.pdf. Acesso em: 5 jun 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos. **Portaria SCTIE/MS nº 54, de 11 de novembro de 2020.** 2020. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2020/prt0054_13_11_2020.html. Acesso em: 17 jul. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos estratégicos. **Relatório de Recomendação nº 802: Medicamento.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20230405_Relatorio_820_dapagliflozina_final.pdf. Acesso em: 15 ago 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME,** 2001. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/medicamentos_rename.pdf. Acesso em: 17 jul. 2023.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Atenção à saúde. Departamento de Atenção Básica. **Diabetes Mellitus.** Caderno de Atenção Básica- n 16. Brasília, DF. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sócio demográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal.** Brasília, 2017. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2017_vigilancia_fatores_riscos.pdf. Acesso em: 17 jul. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **26/06 – Dia Nacional do Diabetes**. Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: [BRASIL. Ministério da Saúde. **Empagliflozina e dapagliflozina para o tratamento de Diabetes Mellitus tipo 2**. CONITEC. 2020.](https://bvsms.saude.gov.br/26-6-dia-nacional-do-diabetes-4/#:~:text=Em%202020%2C%20calcula%2Dse%20que,2025%2C%20era%20de%20438%20milh. Acesso em: 17 jul. 2023.</p></div><div data-bbox=)

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME**, 2020. Disponível em: bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/medicamentos_rename.pdf. Acesso em: 10 jul. 2023.

BRAVO, J. Aportaciones de los SGLT2 y nuevos fármacos en investigación. **Medicina de Familia Semergen**, v. 40, n. 2, p.34-40, 2014.

BRUNTON, L. *et al.* As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman. 12 ed. São Paulo: McGraw Hill, 2012.

CAPITÃO, D. T. **Inibidores SGLT2: benefícios para além do controlo glicêmico**. 2020. 44 f. Tese (Mestre em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2020.

CEFALU, W. T., LEITER, L. A., DE BRUIN, T. W. A. *et al.* Dapaglifozin's effects on glycemia and cardiovascular risk factors in high-risk patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension. **Diabetes Care**, v. 38, n. 7, p. 1218-27, 2015.

CINTRA, R. *et al.* Inibição do co-transportador 2 de sódio-glicose em idosos: percepções clínicas e mecanísticas sobre segurança e eficácia. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 65, n. 1, p. 70-86, 2019.

CHO, N *et al.* IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. **Diabetes research and clinical practice**, v. 138, p. 271-281, 2017.

COBAS, R. *et al.* Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2. **Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes**. 2022. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/tratamentofarmacologico-da-hiperglicemia-no-dm2/>. Acesso em: 15 jun. 2023.

CONITEC. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 2**. 2020.

COSTA, M. E. A.; OLIVEIRA, J. C. P. A importância da atenção farmacêutica no uso racional de medicamentos. **Saúde & ciência em ação**, n. 1, 2022. Disponível em: <http://www.revistas.unifan.edu.br/index.php/RevistaICS/article/view/981/656>. Acesso em: 10 jul 2023.

COELHO, J. F.; SILVA, M. D. S.; GUEDES, J. P. M. A importância do farmacêutico no tratamento da Diabetes mellitus tipo 2. **Research, Society and Development**, n. 14, nov. 2021. Disponível em: < <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/22352/19914>>. Acesso em: 10 jul 2023.

COTRAN, S. R.; KUMAR, V.; ROBBINS, S. L. Pâncreas. In: _____. **Patologia Básica**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1994.

DANDONA, P. *et al.* Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1): 24-week results from a multicenter, double-blind, phase 3, randomized controlled trial. **Endocrinol Diabetes Lancet.**, n. 5, p. 864–76, 2017. 10.1016/S2213-8587(17)30308-X

DANNE, T. *et al.* International consensus on risk management of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors. **Diabetes Care.**, v. 42, p1147–54, 2019.

DAVIDSON, J. SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and renal disease: overview of current evidence. *Postgraduate Medicine*, v. 131, n. 4, pp. 251–260, 2019.

D'EMDEN, M. *et al.* SGLT2 inhibitors with cardiovascular benefits: transforming clinical care in Type 2 diabetes mellitus. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 136, p. 23-31, 2017.

DHATARIYA, K. K. *et al.* Diabetic ketoacidosis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 6, n. 1, 2020.

DHILLON, S. Dapagliflozin: A Review in Type 2 Diabetes. **Drugs**, v. 79, n. 10, p. 1135–1146, 2019. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01148-3>.

DIEUZEIDE, G. *et al.* Efectos cardiovasculares de los nuevos fármacos no insulínicos en diabetes. **Revista Medicina**, v. 78, n. 3, p. 185-193, 2018.

DI MAURO, G. *et al.* The reporting frequency of ketoacidosis events with dapagliflozin from the european spontaneous reporting system: the DAPA-KETO study. **Pharmaceuticals.**, v. 15, p. 286, 2022.

DONNAN, J. R. *et al.* Comparative safety of the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a systematic review and meta-analysis. **BMJ Open.**, n. 9, p. e022577, 2019.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) – Science Medicines Health (Org.). **Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR) do Forxiga (Dapagliflozina)**. 2018. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dapagliflozinviatris-epar-product-information_pt.pdf. Acesso em: 10 jul. 2023.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) – Science Medicines Health (Org.). **Forxiga (dapagliflozin) 5mg Should No Longer Be Used for the Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus**. 2021. Disponível em: [https://www.hpra.ie/docs/default-source/defaultdocumentlibrary/important-safety-information-forxiga-\(dapagliflozin\)5mg.pdf?sfvrsn=0](https://www.hpra.ie/docs/default-source/defaultdocumentlibrary/important-safety-information-forxiga-(dapagliflozin)5mg.pdf?sfvrsn=0). Acesso em: 5 jul. 2023.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) – Science Medicines Health (Org.). **Forxiga (Dapagliflozin)**. Relatório de Avaliação da EMA. Procedimento n. EMEA/H/C/002322. 2012. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf. Acesso em: 5 jul. 2023.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) – Science Medicines Health (Org.). **SGLT2 inhibitors: PRAC makes recommendations to minimise risk of diabetic ketoacidosis**. Agência Europeia de Medicamentos. 2016. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/sgl2-inhibitors-prac-makesrecommendations-minimise-risk-diabetic-ketoacidosis>. Acesso em: 10 jun. 2023.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) – Science Medicines Health (Org.). **Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR) do Forxiga (Dapagliflozina)**. 2019.

FEINGOLD, K. R. Oral and Injectable (Non-Insulin) Pharmacological Agents for the Treatment of Type 2 Diabetes. **Endotext** [Internet], aug. 2021.

FENG, M. *et al.* Efficacy and safety of dapagliflozin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. **Medicine**, v. 98, n. 30, p. 16575, jul. 2019.

FERRANNINI, E. *et al.* Metabolic response to inhibition of the sodium-glucose cotransporter 2 in type 2 diabetic patients. **J Clin Invest.**, v. 124, n.2, p. 499–508, 2014.

FILIPPAS-NTEKOUAN, S.; FILIPPATOS, T.; ELISAF, M. SGLT2 inhibitors: are they safe?. **Postgraduate Medicine**, v. 130, n. 1, p. 72–82, 2018.

FIORETTO, P. *et al.* Long-term safety of dapagliflozin in older patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of phase IIb/III studies. **Drugs Aging.**, v. 33, n. 7, p. 511-22, 2016.

GALICIA-GARCIA, U. *et al.* Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 17, p. 6275, 30 ago. 2020.

GARCÍA-ARIAS, M. R. *et al.* Efeito cardiometabólico dos inibidores do cotransportador de glicose de sódio tipo 2 (SGLT2). **Med. Interna Mex**, v. 34, n. 6, p. 924-932, 2018.

GHARRAVI, A. M. *et al.* Current status of stem cell therapy, scaffolds for the treatment of diabetes mellitus. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, 2018.

GIESTAS, S.; GIESTAS, A.; AGOSTINHO, D. Doença Hepática e Diabetes Mellitus – Uma Relação Bi-Direcional. **Revista Portuguesa de Diabetes**, v.1, p. 158-166, 2015.

GIUSTI, C. T.; NUNES; C. P. Eficácia e eventos adversos dos inibidores de sgl2. **Revista Da Faculdade De Medicina De Teresópolis**, v. 4, n.1, p. 14-21, 2020.

GONZALEZ, D. E. *et al.* SGLT-2 inhibitors in diabetes: a focus on renoprotection. **Rev Assoc Med Bras (1992)**, v. 66, n. 1, p. s17-s24, 2020.

GRILLO, M. F. F.; GORINI, M. I. P. C. Caracterização de pessoas com Diabetes Mellitus Tipo 2. **Rev. bras. Enferm.**, v. 60, p. 49-54, 2007.

GROSS, J. L.; NEHME, M. Detecção e tratamento das complicações crônicas do diabetes melito: Consenso da Sociedade Brasileira de Diabetes e Conselho Brasileiro de Oftalmologia. **Rev. Assoc. Med. Bras. São Paulo**, v. 45, n. 3, p. 279-284, jul. 1999. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42301999000300014&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 5 jul 2023.

HENNING, R. J. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. **Future Cardiol**, v. 14, n. 6, p. 491-509, 2018.

HEERSPINK, H. *et al.* Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. **New England Journal of Medicine**, p. 1-11, 2020.

HUANG, F. *et al.* Dapagliflozin Attenuates Renal Tubulointerstitial Fibrosis Associated With Type 1 Diabetes by Regulating STAT1/TGFβ1 Signaling. **Randomized Clinical Trial. Front. Endocrinol.**, jul. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00441>.

IDRIS, I.; DONNELLY, R. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: a emerging new class of oral antidiabetic drug. **Diabetes. Obesity and Metabolism**, v. 11, p. 79-88, 2009.

INTERNACIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). **Diabetes Atlas**. 10^a ed. Bruxelas. International Diabetes Federation; 2021. Disponível em: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.

INTERNACIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). **Diabetes Atlas**, v. 9, 2021.

JABBOUR, S. A. *et al.* Dapagliflozin is effective as adjunctive therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Diabetes Care.**, v. 37, n. 3, p. 740 – 750, 2014.

JABBOUR, S. *et al.* Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of safety data from phase IIb/III clinical trials. **Diabetes Obes Metab.**, v. 20, n. 3, p. 620-8, 2018.

JAMESON, J. L. *et al.* **Medicina Interna de Harrison**. 20^o ed., 2020. 4040 p.

KAPLAN, A. *et al.* Direct cardiovascular impact of SGLT2 inhibitors: mechanisms and effects. **Heart Failure Reviews**, v. 23, n. 3, p. 419-437.84, 2018.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia Básica e Clínica**. 13^a ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2017.

KHAN, R. *et al.* From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research. **Medicina**, v. 55, n. 9, p. 546, 29 ago. 2019.

KOHAN, D. E. *et al.* Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. **Kidney Int.** v. 85, n. 4, p. 962–71, 2014.

LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. **Integração e regulação hormonal do metabolismo dos mamíferos.** In: _____. *Princípios de bioquímica.* 5^aed. São Paulo: Sarvier, 1995.

LEITER, L. A. *et al.* Dapagliflozin added to usual care in individuals with type 2 diabetes mellitus with preexisting cardiovascular disease: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension. **J Am Geriatr Soc.**, v. 62, n. 7, p. 1252–62, 2014.

LEITER, L. A. *et al.* Long-term maintenance of efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. **Diabetes Obes Metab.**, v. 18, n. 8, p. 766–74, 2016.

LJUNGGREN, O. *et al.* Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. **Diabetes Obes Metab.**, v. 14, n. 11, p. 990–9, 2012.

LUPSA, B.; INZUCCHI, S. Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits. **Diabetologia**, v. 61, n. 10, p. 2118–2125, 2018.

LYTVYN, Y. *et al.* Inhibition of glucose and sodium cotransporter in heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials. **Circulation.**, v. 136, n. 17, p. 1643-1658, 2017.

MACDONALD, F. R. *et al.* The novel sodium glucose transporter 2 inhibitor dapagliflozin sustains pancreatic function and preserves islet morphology in obese, diabetic rats. **Diabetes Obes Metab.**, v. 12, n. 11, p. 1004–1012, 2010.

MALIHA, G.; TOWNSEND, R.R. SGLT2 inhibitors: their potential reduction in blood pressure. **Journal of the American Society of Hypertension**, v.9, n.1, p48-53, 2014.

MANNUCCI, E.; MONAMI, M. Bone Fractures with Sodium-Glucose Co-transporter2 Inhibitors: How Real is the Risk?. **Drug Safety**, v. 40, n. 2, p. 115–119, 2017.

MASCOLO, A. Safety profile of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: A brief summary. **Front Cardiovasc Med.**, v. 9, p. 1010693, 2022.

MARIN, N. *et al.* **Assistência farmacêutica para gerentes municipais de saúde.** Rio de Janeiro: OPAS/ OMS, 2003.

MARTINEZ, F. A. *et al.* Efficacy and Safety of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction according to age: perceptions of DAPA-HF. **Circulation.**, v. 141, p. 100-111, 2020.

MATHIEU, C. *et al.* Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-2 study): 24-week results from a randomized controlled trial. **Diabetes Care.**, v. 41, p. 1938-46, 2018.

MATTA-HERRERA, G. J. *et al.* Agonistas de GLP-1 mais inibidores de SGLT2. Efeitos cardioprotetores aditivos?. **Med. Interna Mex**, v. 34, n. 4, p. 924-932, 2018.

MCGILL, J. B.; SUBRAMANIAN, S. Safety of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors. **The American Journal of Cardiology**, v. 124, p. S45–S52, 2019.

MCMURRAY, J. J. V. *et al.* Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. **The New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 21, p. 1995-2008, nov. 2019.

MENDES, T. B.; DIEHL, L. A. **Clínica Médica: Endocrinologia**. [S. l.]: Medcel, 2019.

MEROVCI, A. *et al.* Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but increases endogenous glucose production. **J Clin Invest.**, v. 124, n. 2, p. 509–514, 2014.

MEROVCI, A. *et al.* Dapagliflozin reduces plasma glucose concentration and improves β cell function. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 100, n. 5, p. 1927 – 1932, 2015.

MILDER, T. Y. *et al.* Potential Safety Issues with Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Particularly in People with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. **Drug Safety**, v. 43, n. 12, p. 1211–1221, 2020.

MIKHAIL, N. Place of sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors for treatment of type 2 diabetes. **World J Diabetes**, v. 5, n. 6, p. 854-859, 2014.

MOSLEY, J. F. *et al.* Glucose-sodium 2 (SGLT2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: an overview of the drug class. **Pharm Ther.**, v. 40, p. 451, 2015.

NAUCK, M. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 8, p. 1335-1380, 2014.

NUNES, J. S. Fisiopatologia da diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2. **ResearchGate**, 2018

OLIVEIRA, F. C.; CAMPOS, A. C. S.; ALVES, M. D. S. Autocuidado do nefropata diabético. **Rev. bras. enferm.**, v. 63, n. 6, p. 946-949, Dez. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003471672010000600012&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 11 jun 2023.

OTT, C. *et al.* A randomised study of the impact of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation. **Cardiovascular Diabetology**, v. 16, n. 1, p. 26, 23 fev. 2017.

PANCHOLIA, A. K. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus. **Indian Heart Journal**, v. 70, n. 6, p. 915-921, 2018.

PARRINI, S. C.; CAMARA, T. L.; SILVA, V. B. Atenção farmacêutica à pacientes com hipertensão arterial e à diabetes mellitus tipo 2 atendidos em um cenário clínico ambulatorial. **Revista da JOPIC**, n. 8, 2022. Disponível em: <https://www.unifeso.edu.br/revista/index.php/jopic/article/view/930/1065>. Acesso em: 11 jun 2023.

PARRINI, S. C.; CAMARA, T. L.; SILVA, V. B. Avaliação da hemoglobina glicada em diabetes mellitus tipo 2 atendidos em um serviço de cuidado farmacêutico no cenário clínico ambulatorial do município de Teresópolis–RJ. **Revista da JOPIC**, n. 7, 2020. Disponível em: <http://unifeso.edu.br/revista/index.php/jopic/article/view/2018/898>. Acesso em: 11 jun 2023.

PERRY, R. J.; SHULMAN, G. I. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Understanding the mechanisms for therapeutic promise and persisting risks. **Journal of Biological Chemistry**, v. 295, n. 42, p. 14379–14390, 2020.

PETERSMANN, A. *et al.* Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, v. 127, n. S 01, p. S1– S7, dez. 2019.

PETRIE, M. C. *et al.* Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. **JAMA**, v. 323, n. 14, p. 1353-1368, 2020.

PTASZYNSKA, A. *et al.* Assessing bladder cancer risk in type 2 diabetes clinical trials: the dapagliflozin drug development program as a ‘case study’. **Diabetes Ther.**, v. 6, n. 3, p. 357-75, 2015.

PTASZYNSKA, A.; HARDY, E.; JOHNSON, E.; PARIKH, S.; LISTA, J. Effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors. **Postgraduate Med.**, v. 125, n. 3, p. 181-189, 2013.

PUJARA, S.; IOACHIMESCU, A. Prolonged ketosis in a patient with euglycemic diabetic ketoacidosis secondary to dapagliflozin. **J Investig Med High Impact Case Reports.**, v. 5, n. 2, p. 232470961771004, 2017.

QIU, H.; NOVIKOV, A.; VALLON, V. Ketosis and diabetic ketoacidosis in response to SGLT2 inhibitors: basic mechanisms and therapeutic perspectives. **Diabetes Metab Res Rev.**, v. 33, 2017.

RABIZADEH, S.; NAKHJAVANI, M.; ESTEGHAMATI, A. Cardiovascular and renal benefits of SGLT2 inhibitors: A narrative review. **International Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 17, n. 2, 2019.

RAMOS, H. A. Q.; LIMA, L. B.; ANDRADE, P. L. Atenção farmacêutica como ferramenta de diminuição de PRMS na farmacoterapia do diabetes mellitus tipo 2. *In*: RAMOS, H. A. Q.; LIMA, L. B.; ANDRADE, P. L. (Org.). **Farmacologia Integrada: Pesquisas emergentes em casos, efeitos e usos clínicos**. [S.l]: Editora Científica Digital, 2022. p.44-56. Disponível em: <https://downloads.editoracientifica.com.br/articles/220408753.pdf>. Acesso em: 10 jul. 2023.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia**. 7ª ed Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

REPOLHO, K. T. F. **Atuação do Farmacêutico com Impacto do Acompanhamento Farmacoterapêutico aos Pacientes Portadores de Diabetes Mellitus Tipo 2: Uma Revisão Sistemática**. 2019. 45 f. Monografia (Graduação em Farmácia - Instituto de Ciências Exatas e

Tecnologia) - Universidade Federal do Amazonas, Itacoatiara, 2019. Disponível em: https://riu.ufam.edu.br/bitstream/prefix/5639/2/TCC_KerlleRepolho_Farmacia.pdf. Acesso em: 10 jul. 2023.

RIVERA, J. G. B. *et al.* Revisão da literatura: Acompanhamento farmacoterapêutico prestado aos pacientes diabéticos do tipo 2 atendidos em farmácias comunitárias. **Research, Society and Development**, n. 8, jul. 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/17150/15467>. Acesso em: 10 jun 2023.

ROSENSTOCK, J. *et al.* Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA (1c), body weight, and risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with pioglitazone monotherapy. **Diabetes Care.**, v. 35, n. 7, p. 1473 – 1478, 2012.

ROQUINI, G. R. *et al.* Construção e validação de cartilha educativa para promoção da adesão a antidiabéticos orais. **Cogitare Enfermagem**, 2021. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/cogitare/article/view/80659/pdf>. Acesso em: 10 jul 2023.

SANGUANMOO, P. *et al.* SGLT2-inhibitor and DPP-4 inhibitor improve brain function via attenuating mitochondrial dysfunction, insulin resistance, inflammation, and apoptosis in HFD-induced obese rats. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 333, p. 43-50, out. 2017.

SANTOS, V. F.; PIOLI, M. R.; MODOLO, R. Efeitos dos antidiabéticos orais sobre a pressão arterial. **Hipertensão**, v. 23, p. 90-98, 2016

SCHEEN, A. SGLT2 Inhibitors: Benefit/Risk Balance. **Current Diabetes Reports**, v. 16, n. 10, 2016.

SILVA, J. E. S. **Medicamentos antidiabéticos orais inseridos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME):** uma revisão narrativa. 2021. 76 f. Monografia (Graduação em Farmácia) – Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2021. Disponível em: [https://monografias.ufop.br/bitstream/35400000/3079/6/MONOGRAFIA_MedicamentosAnti b%20C3 %20A9ticosOrais.pdf](https://monografias.ufop.br/bitstream/35400000/3079/6/MONOGRAFIA_MedicamentosAnti%20b%20C3%20%20A9ticosOrais.pdf). Acesso em: 10 jul 2023.

SILVA, F. R.; FERREIRA, L. S. A importância da atenção farmacêutica aos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 quanto ao uso de antidiabéticos orais: uma revisão da literatura. **Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde**, n. 1, mar. 2022. Disponível em: <https://revistarebis.rebis.com.br/index.php/rebis>. Acesso em 15 jul 2023.

SKOLNIK, N.; BONNES, H.; YEH, H. *et al.* Dapagliflozin in the treatment of patients with type 2 diabetes with elevated baseline A1C. **Postgraduate Med.**, v. 128, n. 4, p. 356-63, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018.** Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. São Paulo. Editora Clannad, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes.** [S.l.]: Clannad, 2019

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. São Paulo. Editora Clannad, 2020a.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2022-2023**. Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. São Paulo. Editora Clannad, 2020b.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2021-2022**. Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. São Paulo. Editora Clannad, 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2023**. São Paulo: Clannad; 2023. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/>

SORENSEN, M. D.; KRIEGER, J. N. Fournier's gangrene: epidemiology and results in the general U.S. population. **Urol Int.**, v. 97, p. 249-59, 2016.

SRIDHAR, V. S. *et al.* Argumentando a favor do uso combinado de inibidores de SGLT2 e agonistas do receptor GLP1 para proteção cardiorrenal. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 42, n. 4, p. 467-477, 2020.

STROJEK, K. *et al.* Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled study. **Diabetes Obes Metab.**, v. 13, n. 10, p. 928 – 938, 2011.

SOUZA, C. L.; OLIVEIRA, M. V. Fatores associados ao descontrole glicêmico de diabetes mellitus em pacientes atendidos no Sistema Único de Saúde no Sudoeste da Bahia. **Cad. saúde colet.**, v. 28, n. 1, p. 153-164, mar. 2020. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414462X2020000100153&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 15 jul 2023.

SUN, Q.; TANG, Y.; ZHANG, M. Effect of Dapagliflozin on Obstructive Sleep Apnea in Patients with Type 2 Diabetes. Randomized clinical trial. **American Diabetes Association**, v. 68, n. 1, Jun 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/db19-1195-P>

TAN, S. Y. *et al.* Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, 2018.

TENTOLOURIS, A. *et al.* SGLT2 Inhibitors: A Review of Their Antidiabetic and Cardioprotective Effects. **International journal of environmental research and public health**, v. 16, n. 16, p. 2965, 2019.

TITAN, S.; WORONIK, V. **Nefropatia Diabética**. 2017. Disponível em: http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/3705/nefropatia_diabetica.htm. Acesso em: 15 jul. 2023.

TOYAMA, T. *et al.* Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. **Diabetes Obes Metab.**, v. 21, p. 1237–50, 2019.

VASILAKOU, D. *et al.* Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Ann Intern Med.**, v. 159, n. 4, p. 262–274, 2013.

VERMA, S. Potential Mechanisms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor-Related Cardiovascular Benefits. **American Journal of Cardiology**, v. 124, n. 10, p. 36-44, 2019.

VIEIRA, I. A. G. *et al.* Use of SGLT2 inhibitors in heart failure: a literature review. **Studies in Health Sciences.**, v. 3, n. 2, p. 698-705, 2022.

VISWANATHAN, V.; SINGH, K. P. Use of Dapagliflozin in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus: A Real-World Evidence Study in Indian Patients. Control case study. **Diabetes Technology & Therapeutics**; v. 21, n. 8, jul, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0052>

WEBER, M. A. *et al.* Effects of dapagliflozin on blood pressure in hypertensive diabetic patients on renin-angiotensin system blockade. **Blood Press.**, v. 25, n. 2, p. 93-103, 2016a.

WEBER, M. A. *et al.* Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. **Lancet Diabetes Endocrinol.**, v. 4, n 3, p. 211-20, 2016b.

WILDING, J. P. *et al.* Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. **Ann Intern Med.**, v. 156, n. 6, p. 405-415, 20 março 2013.

WIVIOTT, S. D. *et al.* Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. **N Engl J Med.**, v. 380, n. 4, p. 347-357, 2018.

WIVIOTT, S. D. *et al.* Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. Randomized clinical trial. **New England Journal of Medicine**, v. 380, p. 347-357, Jan 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Adherence to long-term therapies: Evidence for action.** Switzerland: World Health Organization. 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases.** Report of a joint FAO/WHO Expert Consultation. Geneva: Technical Report Series 916, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global recommendations on physical activity for health.** Geneva: World Health Organization; 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Sugars intake for adults and children.** Guidelines. Geneva: World Health Organization; 2023.

ZHOU, G. *et al.* Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. **J Clin Invest**, v. 3, p. 189-197, 2001.