

Desmistificando os resultados obtidos através do uso dos medicamentos inibidores da SGLT-2, utilizados por pacientes do Centro de Referência em Hipertensão e Diabetes Rio Verde – Goiás

Demystifying the results obtained through the use of SGLT-2 inhibitor drugs, used by patients at the Reference Center for Hypertension and Diabetes Rio Verde - Goiás

Desmitificar los resultados obtenidos mediante el uso de fármacos inhibidores del SGLT-2, utilizados por los pacientes del Centro de Referencia para la Hipertensión y la Diabetes Río Verde – Goiás

Recebido: 31/10/2023 | Revisado: 11/11/2023 | Aceitado: 12/11/2023 | Publicado: 15/11/2023

Luan Queiroz Fernandes Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6449-6954>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: luanqfpereira@academico.unirv.edu.br

Thamires Ferreira dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3283-7794>
Universidade de Gurupi, Brasil
E-mail: Thamiresf212@gmail.com

Rodrigo Jacques da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3205-3566>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: Rodrigo_j.dasilva@hotmail.com

Hortência Thales Padilha Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4197-2930>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: hortenciapadilha8@gmail.com

Júlia Lenza Goulart

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1840-2564>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: juliaalenzaagoulartt@gmail.com

João Felipe Cardoso Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9297-3578>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: joaofelipecc@hotmail.com

Lucas Almeida Azevedo Carlos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8621-5721>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: lucascarlos60@hotmail.com

Resumo

Introdução: Devido ao aumento na excreção de glicose dos inibidores do co-transportador renal de sódio-glicose 2 (ISGLT-2), há também redução do peso, através do seu efeito glicosúrico. **Objetivo:** Analisar a eficácia dos ISGLT-2 com base em prontuário e níveis glicêmicos de acordo com a glicemia glicada; verificar quais os medicamentos mais prescritos e observar má adesão por efeitos colaterais em pacientes do CRHD em Rio Verde- GO. **Métodos:** Foi realizado um estudo observacional descritivo tendo como principal meio de coleta de dados, os prontuários de pacientes diabéticos atendidos no CRHD, identificando e comparando os valores laboratoriais com base nas diferentes condutas farmacológicas realizadas. E de forma manual organizar e agrupar os resultados da pesquisa na plataforma Excel, onde será posteriormente convertido em gráficos de fácil visualização para a público. **Resultados E Discussão:** Ao se analisar a hemoglobina glicada (HbA1c) dos pacientes antes e depois da introdução medicamentosa da classe dos ISGLT-2 se notou que 80% obtiverão uma melhora laboratorial e 20% uma piora. Os resultados revelam que 80% tiveram uma melhora na hemoglobina glicada, por apresentarem boa adesão ao medicamento e nutrição específica e balanceada para a sua condição. **Conclusão:** Se mostra melhora da hemoglobina glicada em grande parte dos pacientes atendidos no CRHD que são usuários dos iSGLT-2, onde a medicação mais utilizada é o Forxiga (Dapaglifozina) o qual faz parte das medicações da rede SUS.

Palavras-chave: Diabetes; Hemoglobina glicada; ISGLT-2; Forxiga.

Abstract

Introduction: Due to the increase in glucose excretion of renal sodium-glucose cotransporter 2 (ISGLT-2) inhibitors, there is also a reduction in weight through its glycosuric effect. **Objective:** To analyze the efficacy of ISGLT-2 based on medical records and glycemic levels according to glycated blood glucose; to verify which medications are most prescribed and to observe poor adherence due to side effects in patients of the CRHD in Rio Verde-GO. **Methods:** A descriptive observational study was carried out using the medical records of diabetic patients treated at the CRHD as the main means of data collection, identifying and comparing laboratory values based on the different pharmacological conducts performed. And manually organize and group the search results on the Excel platform, where they will later be converted into easy-to-view graphs for the public. **Results And Discussion:** When analyzing the glycated hemoglobin (HbA1c) of the patients before and after the introduction of the ISGLT-2 class, it was noted that 80% obtained a laboratory improvement and 20% a worsening. The results reveal that 80% had an improvement in glycated hemoglobin, as they presented good adherence to the medication and specific and balanced nutrition for their condition. **Conclusion:** There is an improvement in glycated hemoglobin in most of the patients treated at the CRHD who are users of iSGLT-2, where the most used medication is Forxiga (Dapaglifozin), which is part of the medications of the SUS network.

Keywords: Diabetes; Glycated hemoglobin; ISGLT-2; Forxiga.

Resumen

Introducción: Debido al aumento de la excreción de glucosa de los inhibidores renales del cotransportador de sodio-glucosa 2 (ISGLT-2), también se produce una reducción de peso a través de su efecto glucosúrico. **Objetivo:** Analizar la eficacia de ISGLT-2 con base en las historias clínicas y los niveles glucémicos según la gluemia glicosilada; verificar cuáles son los medicamentos más prescritos y observar la mala adherencia por efectos colaterales en pacientes de la CRHD en Rio Verde-GO. **MÉTODOS:** Se realizó un estudio observacional descriptivo utilizando como principal medio de recolección de datos las historias clínicas de pacientes diabéticos atendidos en el CRHD, identificando y comparando valores de laboratorio basados en los diferentes procedimientos farmacológicos realizados. Y organizar y agrupar manualmente los resultados de búsqueda en la plataforma Excel, donde posteriormente se convertirán en gráficos fáciles de ver para el público. **Resultados y Discusión:** Al analizar la hemoglobina glicosilada (HbA1c) de los pacientes antes y después de la introducción de la clase ISGLT-2, se observó que el 80% obtuvo una mejoría de laboratorio y el 20% un empeoramiento. Los resultados revelan que el 80% tuvo una mejoría en la hemoglobina glicosilada, ya que presentaron buena adherencia a la medicación y nutrición específica y balanceada para su condición. **Conclusión:** Existe una mejoría de la hemoglobina glicosilada en la mayoría de los pacientes atendidos en el CRHD que son usuarios de/ iSGLT-2, donde el medicamento más utilizado es Forxiga (Dapaglifozina), que forma parte de los medicamentos de la red del SUS.

Palabras clave: Diabetes; Hemoglobina glicosilada; ISGLT-2; Forxiga.

1. Introdução

A Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) é uma patologia complexa associada a múltiplas comorbidades dada a sua natureza multissistêmica (Duarte, 2018).

DM2 é uma doença crônica caracterizada por um estado sustentado de hiperglicemia, resultante de um defeito progressivo na secreção de insulina pelo pâncreas, associada à uma resistência periférica à sua ação em tecidos-alvo (Chatterjee S, et al., 2017; Rodrigues, 2020). Essa patologia pode acarretar, quando não tratada, diversas complicações, como insuficiência renal, cegueira, amputação de membros inferiores e doenças cardiovasculares (IDF, 2019; Silva, 2021).

De acordo com dados da Federação Internacional de Diabetes, em 2019 foram contabilizados cerca de 463 milhões de casos de Diabetes Mellitus (DM) no mundo todo, sendo que desse total, aproximadamente 90% são representados pelo Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2), (Rodrigues, 2020).

Por isso, era de suma importância o investimento em pesquisas para descobrir drogas que agissem como hipoglicemiantes e assim criar alternativas terapêuticas no tratamento da DM2, individualizando determinados casos, de acordo com Rieg, 2018:

Esses medicamentos tiveram seus mecanismos inicialmente estudados pela descoberta há mais de 150 anos da florizina, uma molécula encontrada na casca da raiz, folhas, brotos e frutos da macieira, e que logo depois foi descoberta sua capacidade de aumentar a excreção urinária de glicose em humanos saudáveis. No entanto, devido à baixa solubilidade da florizina em água, baixa biodisponibilidade oral e inibição não seletiva de SGLT1 e SGLT2, florizina não era um candidato terapêutico ideal” (Rieg, 2018).

Os receptores SGLT-2 estão presentes na primeira porção do túbulo contornado proximal e são responsáveis por 90% da glicose reabsorvida pelos rins. A cada molécula de sódio reabsorvida pelos receptores SGLT2, é reabsorvida uma molécula de glicose (Bianco, 2021). Enquanto o SGLT1 é responsável pela maior parte da captação de glicose na dieta no intestino (Rieg, 2018).

Normalmente, podemos identificar glicosúria quando os níveis séricos de glicose passam de 180 mg/dL. No entanto, em indivíduos com DM2, ocorre um up regulation desse cotransportador, fazendo com que glicosúria só ocorra com valores próximos de 250 mg/dL. O uso dos inibidores de SGLT2 traz o limiar de excreção renal de glicose para em torno de 80- 90mg/dL, fazendo com o que o diabético apresente glicosúria a partir desses valores glicêmicos (Bianco, 2021).

A eficácia é diminuída na presença de disfunção renal. Esses agentes são eficazes como monoterapia e terapia complementar para pacientes com diabetes tipo 2 não controlado em metformina, sulfoniluréias, insulina e outras combinações anti-hiperglicêmicas (Whalen, 2015).

Devido ao aumento na excreção de glicose, há também redução do peso, em consequência da perda calórica de cerca de 240 a 400 kcal por dia através do seu efeito glicosúrico (Pancholia A, et al., 2018; Rodrigues 2020). E também estão associados com reduções modestas no peso (-1,5 a -3,5 kg), (Whalen, 2015).

Ele também é capaz de promover uma remodelação do néfron, melhora da função endotelial, redução da rigidez arterial e, após um período mais longo de tratamento, levar a um aumento na oxidação de ácidos graxos livres, estimulando a cetogênese (Zelniker & Braunwald, 2018; Rodrigues 2020).

Contudo, ressalvas na prescrição e no uso desses fármacos são justificadas pelo relato de cetoacidose euglicêmica diabética (CAD) como efeito colateral associado ao uso dos inibidores de SGLT2, caracterizada pelo aumento da concentração sérica de corpos cetônicos e consequente acidificação sanguínea, o que pode levar a danos celulares e teciduais.(Qiu, et al., 2017; Silva, 2021).

Os resultados também sugeriram que os benefícios cardiorrenais observados do SGLT2i podem ser independentes de seus efeitos na redução da glicemia. Vários ensaios clínicos randomizados e controlados avaliaram subsequentemente a eficácia e a segurança do SGLT2i em pacientes sem DM2 e revelaram benefícios consideráveis do tratamento do SGLT2i contra IC e DRC, independentemente da presença de DM2 (Akiyama,2023).

Contudo surge a problemática questão, se os inibidores da SGLT-2 são realmente eficazes no tratamento da enfermidade como prometido, se contribui com uma redução expressiva da porcentagem da glicemia glicada e diminuição de sintomas e sinais do quadro clínico sem causar efeitos adversos em seus usuários.

Como objetivo primário temos: Analisar quais medicamentos isglt-2 são os mais escolhidos com base em prontuário e observar níveis glicêmicos de acordo com a glicemia glicada.

Como objetivos secundários temos: Observar relatos de infecções geniturinárias em usuárias do medicamento; Analisar se o paciente teve boa adesão ao novo tratamento; Constatar o valor de variação da hemoglobina glicada entre o valor basal(Antes da introdução do Isglt-2) e o valor após iniciar o plano terapêutico.

A pesquisa será realizada no Centro de Referência de Hipertensão e Diabetes (CRHD) sediada no município de Rio Verde, região centro-oeste do país, nos meses de abril de 2023 a junho de 2023. Região com população de 214,607 habitantes, segundo estimativas do Censo 2022. Sendo o quarto município mais populoso de Goiás. Com área de 8.388,295 km² , e a 230,9 km de Goiânia, capital do Estado.

O CRHD é uma entidade de administração filantrópica e sem fins lucrativos, reconhecida de utilidade pública municipal para os moradores de Rio Verde.

2. Metodologia

O método utilizado neste trabalho é uma revisão de prontuário, que segundo a sociedade brasileira de reumatologia (2007), estudos observacionais têm a vantagem de reunir grande número de pacientes e, por vezes, melhor representar a "vida-como-ela-é". Acreditamos que ambos os processos, de estudos controlados e randomizados, associados a estudos observacionais, se complementam na formação do conhecimento, cujo objetivo final é a melhoria da qualidade de vida de quem busca tratamento (Rocha, 2007).

A pesquisa conta como principal meio de coleta de dados, os prontuários de pacientes diabéticos atendidos no CRHD, identificando e comparando os valores laboratoriais com base nas diferentes condutas farmacológicas realizadas. E de forma manual organizar e agrupar os resultados da pesquisa na plataforma Excel, onde será posteriormente convertido em gráficos de fácil visualização para a público.

Trata-se de uma pesquisa de campo, mista e transversal, onde a classe inibidora da SGLT-2 serviu para a análise de progresso de quadro laboratorial e principalmente clínico, de acordo com a revisão do prontuário.

O levantamento de dados da pesquisa visa identificar a eficácia e tolerância a níveis glicêmicos de pacientes com elevada resistência insulínica, onde o seu médico optou pela nova proposta terapêutica com inibidor da SGLT-2. Os resultados adquiridos através de prontuários serão organizados e agrupados manualmente na plataforma Excel.

Critérios de inclusão: Pessoas do sexo masculino; Pessoas do sexo feminino; Maiores de 18 anos; Consciente; Diabéticos; Diabéticos hipertensos e Residente de Rio Verde

Critérios de exclusão: Pacientes que no prontuário está relato má adesão ao tratamento; Gestantes; Pacientes que o prontuário está incompleto; Portadores de Diabetes tipo 1

Foram revisados 765 prontuários, dos quais apenas 100 prontuários preenchem os critérios de inclusão.

O estudo contribuirá diretamente para melhor esclarecimento sobre a capacidade dos ISGLT-2 em reduzir os níveis glicêmicos através do exame hemoglobina glicada em comparação com níveis glicêmicos anteriores a medicação, além disso, poderá ser eficaz na detecção de má adesão ao tratamento dos pacientes, efeitos adversos mais comuns e se existe interação medicamentosa. Tudo isso será de grande valor para a comunidade acadêmica, e indiretamente para o desenvolvimento científico. Este trabalho foi validado pelo comitê de ética em pesquisa, CAAE número: 68756823.7.0000.5077

3. Resultados e Discussão

Sabendo-se que a classe dos iSGLT-2 tem muitas opções e que cada um tem a sua peculiaridade, foi importante analisar qual dos medicamentos tem maior preferência pelos médicos e são mais prescritos.

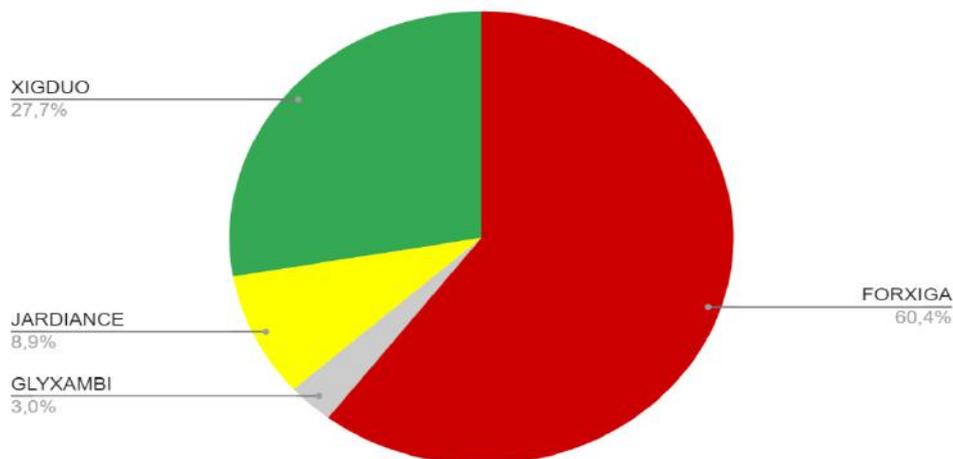
A escolha de um medicamento é feita de forma individualizada, o paciente é ponto principal na adesão a uma terapia, e por isto deve ser percebido como tal. Sua identidade, necessidades e condições devem ser reconhecidas e consideradas. Ele é quem decide aderir a um tratamento e somente o fará a partir do momento em que aceitar como importante para si a terapia proposta. (Mourão, 2010).

Entre 2013 e 2014, a FDA e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovaram o uso da dapagliflozina (Forxiga®), empagliflozina (Jardiance®) e canagliflozina (Invokana®) para o tratamento do DM2 (Sousa, 2015)

A observação dos prontuários permitiu identificar os medicamentos mais utilizados pelos pacientes, sendo 60,4% usuários do Forxiga, 27,7% usuários do Xigduo, 8,9% são usuários do Jardiance e 3% fazem uso do Glyxambi. Se notando uma larga vantagem do Forxiga em relação aos demais medicamentos.

De acordo com o Gráfico 1, medicamentos utilizados no estudo:

Gráfico 1 - Medicamentos utilizados no estudo.



Fonte: Autores.

Esse resultado reafirma o relatório 524 realizado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC.

As evidências atualmente disponíveis sobre a eficácia e segurança dos medicamentos hipoglicemiantes da classe inibidores de SGLT2, empaglifozina e dapaglifozina, foram baseadas em estudo de meta-análise em rede, incluindo 236 artigos, sendo que em 51 foram avaliados medicamentos da classe iSGLT2 (CONITEC, 2020).

A evidência disponível aponta que não há diferença entre dapagliflozina e empagliflozina. Apesar do estudo EMPA-REG, que avaliou empagliflozina, ter observado uma redução significativa em mortalidade e no estudo DECLARE isso não ocorrer, é importante considerar que o estudo EMPA-REG incluiu uma população selecionada, com maior risco, o que pode estar relacionado a maior efeito (CONITEC, 2020).

A empagliflozina oferece boa eficácia glicêmica, perda de peso, redução da pressão arterial e baixo risco de hipoglicemia. Esses atributos, juntamente com a capacidade de ser usado em praticamente qualquer combinação com outros agentes anti-diabetes e em qualquer estágio do processo da doença, fornecem um novo agente bem-vindo ao nosso arsenal de medicamentos para ajudar a controlar o DM2 (Daily, 2015).

No entendimento do grupo de especialistas consultado, considerando que há semelhança na eficácia clínica e segurança dos representantes da classe poderia ser incorporado ambos ou o de menor custo. Em virtude das diferenças de custos entre os dois medicamentos e considerando que as evidências científicas apontam eficácia e segurança semelhantes entre empagliflozina e dapagliflozina, foi sugerida a incorporação do medicamento de menor preço, dentro de princípios de alocação eficiente de recursos do Estado, a Dapagliflozina (CONITEC, 2020).

Reitera-se que a droga em questão estará disponível apenas para pacientes com DM2, idade maior ou igual a 65 anos e DCV que necessitem de 2ª intensificação no tratamento conforme decisão do Plenário da CONITEC. Desta forma, não substituirá a terapia atualmente disponível no SUS de antidiabéticos orais (metformina e sulfonilureias) (CONITEC, 2020).

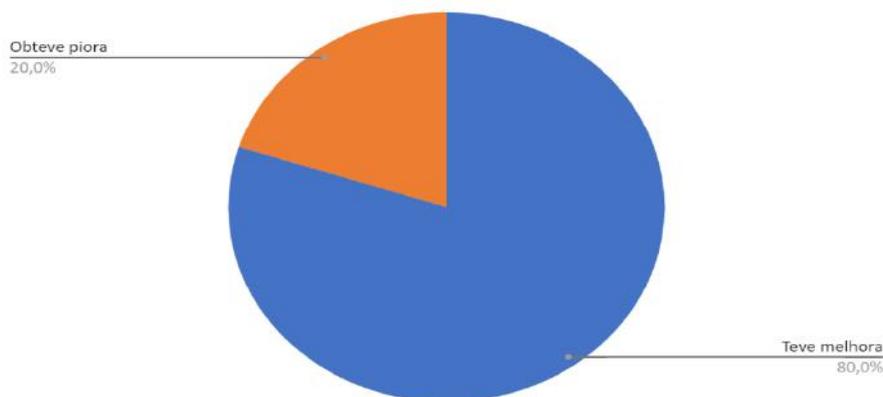
Outro critério analisado foi a hemoglobina glicada. Os resultados de A1C refletem a glicemia média no intervalo de dois a três meses precedentes à coleta, enquanto a dosagem de glicose reflete a glicemia unicamente no momento da coleta da amostra de sangue. (Sumita, 2008).

Aproximadamente 50% da taxa de HbA1c corresponde à glicação ocorrida no mês que precedeu o exame, sendo 25% no mês anterior e os 25% restantes, relativos ao terceiro e quartos meses anteriores. Níveis de HbA1c próximos à 7% correspondem a glicemias médias diárias de aproximadamente 154 mg/dL, variando de 122 a 184 mg/dL, e tem sido considerados como referência para a meta mais usada no controle do diabetes (Pititto, 2023).

Ao se analisar a hemoglobina glicada (HbA1c) dos pacientes antes e depois da introdução medicamentosa da classe dos ISGLT-2 se notou que 80% obtiverão uma melhora laboratorial e 20% uma piora. Os resultados revelam que 80% tiveram uma melhora na hemoglobina glicada, por apresentarem boa adesão ao medicamento e nutrição específica e balanceada para a sua condição.

De acordo com o Gráfico 2, contagem de porcentagem dos pacientes que obtiveram melhora da hemoglobina glicada:

Gráfico 2 - Contagem de porcentagem dos pacientes que obtiveram melhora da hemoglobina glicada.

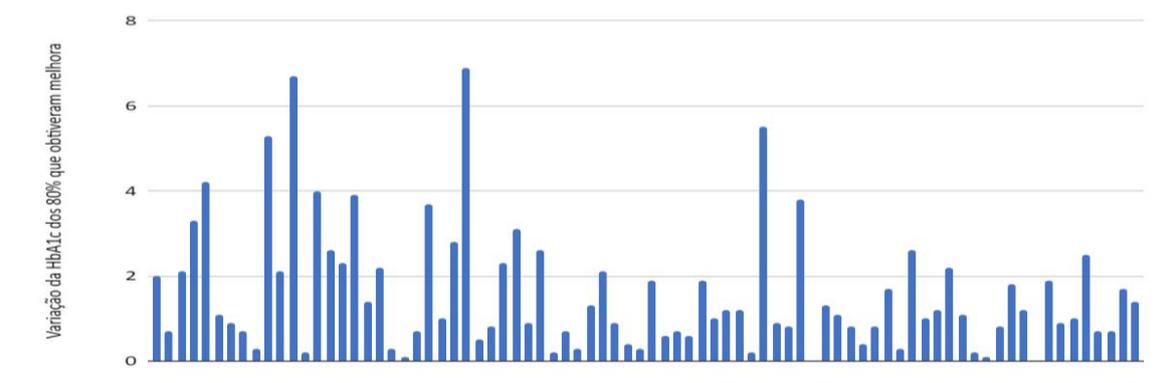


Fonte: Autores.

Ao se analisar qual foi a variação da porcentagem da HbA1c daqueles 80% dos pacientes que tiveram uma melhora nesse exame laboratorial, foi observado que a variação média dos usuários foi de 1,5% a menos da glicada no valor basal.

De acordo com o Gráfico 3, variação da hemoglobina glicada dos 80 por cento que obtiveram melhora na porcentagem do exame laboratorial:

Gráfico 3 - Variação da hemoglobina glicada dos 80% que obtiveram melhora na porcentagem do exame laboratorial.



Fonte: Autores.

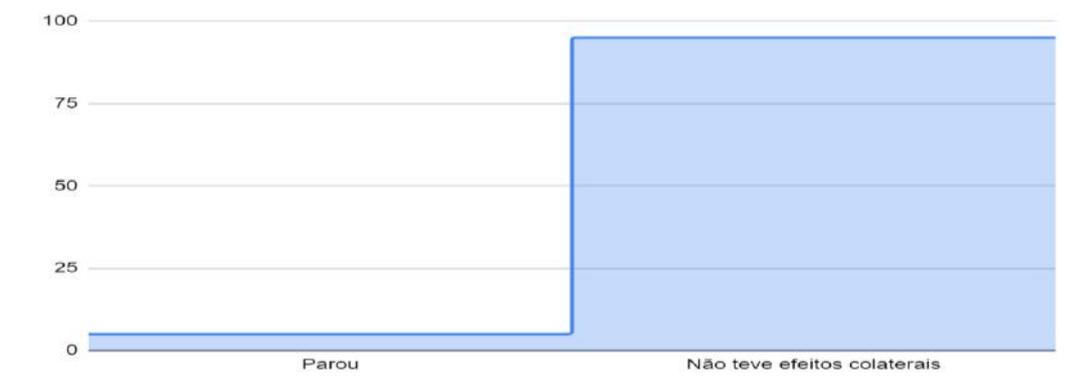
Contrariando o estudo do autor Sousa, 2015 “ Ensaios clínicos controlados randomizados de 12 a 54 semanas de duração verificaram reduções de 0,5 a 1,0% da hemoglobina glicada (HbA1c) de pacientes com DM2 em monoterapia com inibidores da SGLT-2”.

Para cada 1% de decréscimo absoluto em HbA_{1c}, houve diminuição de 35%, 25% e 7% no risco de complicações microvasculares, mortes relacionadas ao DM e mortes em geral, respectivamente (Camargo, 2004).

Mais um quesito analisado foi o abandono do medicamento após efeitos colaterais. Todo tratamento farmacológico sempre se tem a preocupação do especialista para minimizar os efeitos colaterais da medicação utilizadas trazendo um maior conforto para o paciente e dessa forma aumentando a adesão farmacológica, nesse quesito foi observado que apenas 5% abandonaram o tratamento por não suportarem os colaterais.

De acordo com o Gráfico 4, número de pacientes que pararam de usar o medicamento por conta de efeitos colaterais:

Gráfico 4 - Número de pacientes que pararam de usar o medicamento por conta de efeitos colaterais.



Fonte: Autores.

Infecções micóticas genitais e aumento da micção, devido ao mecanismo de ação, são os efeitos adversos mais comuns (Whalen, 2015). Infecções genitais e do trato urinário foram mais frequentes em pacientes que receberam dapagliflozina (SGLT-2) do que em receptores de placebo (Albarrán, 2013). Mas sua incidência diminuiu com o tempo e todos os eventos responderam bem ao tratamento antimicrobiano (Del Prato, 2015). Em geral, a classe é bem tolerada, e o risco de hipoglicemia é baixo (Whalen, 2015).

4. Considerações Finais

Se mostra melhora da hemoglobina glicada em grande parte dos pacientes atendidos no CRHD que são usuários dos iSGLT-2, onde a medicação mais utilizada é o Forxiga (Dapaglifozina) o qual faz parte das medicações da rede SUS. Por outro lado, uma menor porcentagem teve uma piora nos valores laboratoriais em relação ao valor basal. A dapagliflozina, com seu mecanismo de ação único e complementar, parece ser uma importante adição às opções terapêuticas para o manejo do diabetes tipo 2, particularmente quando usada como terapia adjuvante.

Além disso, a medicação se prova segura e bem tolerada para a maioria dos diabéticos. Considerando que houve poucos achados científicos na temática, é relevante a continuidade das análises para fins evidenciais e comprovativos dos medicamentos antidiabéticos.

Para melhor analisarmos a eficácia desses medicamentos em trabalhos futuros, é preciso um estudo observacional no qual consiga ter um acompanhamento a longo prazo e que os pacientes estejam em uso exclusivo dos iSGLT-2, sem que se tenha a interferência de outros antidiabéticos orais no valor da hemoglobina glicada. Dessa forma teremos um resultado mais fidedigno sobre a sua real redução nos índices glicêmicos.

Referências

Akiyama, H., Nishimura, A., Morita, N., & Yajima, T. (2023). Evolução dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 de um fármaco redutor de glicose para um agente terapêutico fundamental para a síndrome cardiorenal-metabólica. *Endocrinol frontal (Lausanne)*. 30:14:1111984.

- Albarrán, O. G., & Ampudia-Blasco F. J. (2013). [Dapagliflozina, o primeiro inibidor de SGLT-2 no tratamento do diabetes tipo 2]. *Med Clin (Barc)*. 141 Supl 2:36-43. 10.1016/S0025-7753(13)70062-9.
- Bianco, H. T. (2021). Effect of sgl-2 inhibitor in diabetic hypertensive patients, when to indicate? *Revista brasileira de hipertensão ponto de vista/ /Point of View. Rev Bras Hipertens* 28(4):283-7
- Chatterjee, S, et al (2018). Type 2 diabetes. *The Lancet*, 389. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30702-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30702-5)
- Camargo, J. L. et al (2004). Glico-hemoglobina (HbA1c): aspectos clínicos e analíticos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 48(4) <https://doi.org/10.1590/S0004-27302004000400005>
- Daily, G (2015). Empagliflozin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: An overview of safety and efficacy based on Phase 3 trials. *D-Journal*, 7, 448-61. 10.1111/1753-0407.12278.
- Del Prato, S, Nauck, M, Durán-García, S, Maffei, L, Rohwedder, K, Theuerkauf, A, Parikh (2015). Resposta glicêmica de longo prazo e tolerabilidade da dapagliflozina versus uma sulfonilureia como terapia complementar à metformina em pacientes com diabetes tipo 2: dados de 4 anos. *S.Diabetes Obes Metab*. 17(6):581-590. 10.1111/dom.12459.
- Duarte, R., Araújo, F. & Medina, J. L. (2018) Perfil Clínico da Dapagliflozina: Um Novo Paradigma no Tratamento da Diabetes Tipo 2. *Revista Portuguesa de Diabetes*, 13(3), 119-132.
- Greg, L. P. (2012). Dapagliflozina: uma revisão de seu uso no diabetes mellitus tipo 2. *Drogas*. Dez 3, 72(17):2289-312. 10.2165/11209910-000000000-00000.
- Grupo Interdisciplinar de Padronização da Hemoglobina Glicada - A1C. Hemoglobina glicada. *Posicionamento Oficial* (versão 2004). A importância da hemoglobina glicada (A1C) para a avaliação do controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus: aspectos clínicos e laboratoriais. Disponível em: <http://www.sbp.org.br/profissional/noticia.diverso.php?id=5&tp=3>
- Mourão, C. A. et al (2010). Adesão ao uso de medicamentos: algumas considerações. *Estudos interdisciplinares em psicologia*. Vol.1 Londrina 1(1) p. 96-107
- Pancholia, A, et al (2018). Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus. *Indian Heart Journal*, 70. 10.1016/j.ihj.2018.08.022.
- Pititto, B, Dias, M, Moura, F, Lamounier, R, Calliari, S, & Bertoluci, M (2023). Metas no tratamento do diabetes. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes*. 10.29327/557753.2022-3,
- Qiu, H. et al. (2017). Ketosis and diabetic ketoacidosis in response to SGLT2 inhibitors: Basic mechanisms and therapeutic perspectives. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 33(5), 10.1002/dmrr.2886.
- Relatório 524 realizado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC, 2020 disponível em: [Relatorio_524_Empagliflozina_e_dapagliflozina_diabetes_mellitus_tipo_2_FINAL.pdf](#) — Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC (www.gov.br)
- Rieg, T., & Vallon V. (2018). Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors. *Diabetologia*. 61(10). 10.1007/s00125-018-4654-7.
- Rocha. F.A.C (2007). Da relevância dos estudos observacionais <https://doi.org/10.1590/S0482-50042007000200001> . *Rev. Bras. Reumatol*. 47 (2)
- Rodrigues, L.L., Celestino, I.T.P, Santos, F.F, & Oliveira, G.S., et al (2020). Benefício do uso de inibidores do co-transportador renal de sódio/glicose 2 (iSGLT-2) em pacientes com Diabetes Mellitus 2 e Insuficiência Cardíaca. *Revista Eletrônica Acervo Saúde / Electronic Journal Collection Health*, Vol.12. disponível em: <https://doi.org/10.25248/reas.e4349.2020>
- Silva, L. K., Moraes, B. P., Pinto, T. C., Maciel, J. J. R., Rezende, L. G., Moser, L. L. & Carvalho, L. (2021). Mecanismos de desenvolvimento da cetoacidose euglicêmica associados ao uso de inibidores de SGLT2 em pacientes com Diabetes Mellitus. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, 4(5) p. 21025-21038
- Sumita, N. M. & Andriolo, A. (2008) A importância da hemoglobina glicada no controle do diabetes mellitus e na avaliação de risco das complicações crônicas. *Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial. Medicina Laboratorial* • J. Bras. Patol. Med. Lab. 44 (3) • <https://doi.org/10.1590/S1676-24442008000300003>
- Whalen, k, Miller, S, & Onge E.S (2015). The role of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *ClinTher*, 37, p. 1150-1166.
- Zelniker, T, & Braunwald, E (2018). Cardiac and Renal Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*, 72. 10.1016/j.jacc.2018.06.040.