

Revisão sobre a eficácia e segurança no uso de inibidores de co-transportadores de sódio-glicose-2 na fisiopatologia da diabetes mellitus tipo II

Review on the effectiveness and safety in the use of sodium-glucose-2 co-carrier inhibitors in the pathophysiology of diabetes mellitus type II

DOI:10.34119/bjhrv3n2-103

Recebimento dos originais: 27/02/2020

Aceitação para publicação: 27/03/2020

Salvador Viana Gomes Junior

Mestre em Saúde e Sociedade pela Universidade do Estado do Rio Grande do Norte

Instituição: Universidade Potiguar

Endereço: Av. João da Escóssia, 1561, Nova Betânia, Mossoró/RN - CEP: 59.607-330

E-mail: salvajunior@live.com

João Matheus Caé da Rocha

Graduação em andamento em Nutrição

Instituição: Universidade Potiguar

Endereço: Av. João da Escóssia, 1561, Nova Betânia, Mossoró/RN - CEP: 59.607-330

email: j.matheus6@gmail.com

Francisco Emanuel Alves de Araújo

Graduação em andamento em Farmácia

Instituição: Universidade Potiguar

Endereço: Av. João da Escóssia, 1561, Nova Betânia, Mossoró/RN - CEP: 59.607-330

email: franciscoemanoeldna@gmail.com

Bruna Jéssica Dantas de Lucena

Graduação em andamento em Biomedicina

Instituição: Universidade Potiguar

Endereço: Av. João da Escóssia, 1561, Nova Betânia, Mossoró/RN - CEP: 59.607-330

email: brunalucena@outlook.com.br

Lucas Emmanuel Rocha de Moura Marques

Graduação em andamento em Farmácia

Instituição: Universidade Potiguar

Endereço: Av. João da Escóssia, 1561, Nova Betânia, Mossoró/RN - CEP: 59.607-330

email: lucasmarques071@gmail.com

Ismael Vinicius de Oliveira

Especialista em Saúde Pública

Instituição: Universidade Potiguar

Endereço: Av. João da Escóssia, 1561, Nova Betânia, Mossoró/RN - CEP: 59.607-330

email: viniciusunp@hotmail.com

João Lindemberg Bandeira Lima

Especialista em Tomografia computadoriza e Ressonância Nuclear Magnética

Instituição: Universidade Potiguar

Endereço: Av. João da Escóssia, 1561, Nova Betânia, Mossoró/RN - CEP: 59.607-330

e-mail: bblcris@hotmail.com

Kellyson Lopes da Silva Macedo

Especialista em Enfermagem Cardiológica

Instituição: Universidade Potiguar

Endereço: Av. João da Escóssia, 1561, Nova Betânia, Mossoró/RN - CEP: 59.607-330

e-mail: kellysonlopessilva@gmail.com

RESUMO

A fisiopatologia da diabetes mellitus tipo 2 consiste em uma síndrome relacionada com a disfunção da insulina no processo de regulação da glicose sérica, no qual é a de maior prevalência na população diabética, correspondendo a cerca de 90 a 95% dos casos. Seu controle pode ser feito pela alimentação saudável, prática de exercícios físicos, e em caso de não controle o apelo pela medicação afim de obter controle da hiperglicemia. Contudo, alguns pacientes não se adequam a determinadas medicações, e fármacos da classe dos inibidores de SGLT-2 tem se demonstrado eficazes em seu controle. O objetivo do estudo foi analisar a eficácia e segurança de sua farmacoterapia em estudos de ensaios clínicos. As classes avaliadas em estudos de ensaios clínicos foram: dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina, ipragliflozina, luseogliflozina e tofogliflozina em monoterapia, terapias complementares e comparativos. Sendo assim, se demonstraram eficazes no controle da DM2, com alguns eventos adversos que precisam ser bem avaliados dependente de sua dose, idade e condições clínicas do paciente.

Palavras chave: Diabetes Mellitus; Inibidores de co-transportadores de sódio-glicose-2; Ensaio Clínico.

ABSTRACT

The pathophysiology of type 2 diabetes mellitus is a syndrome related to insulin dysfunction in the process of regulation of serum glucose, which is the most prevalent in the diabetic population, accounting for about 90 to 95% of cases. Its control can be done by healthy eating, exercise, and in case of not controlling the appeal for medication in order to gain control of hyperglycemia. However, some patients are not suitable for certain medications, and drugs of the SGLT-2 inhibitor class have been shown to be effective in their control. The aim of the study was to analyze the efficacy and safety of its pharmacotherapy in clinical trial studies. The classes evaluated in clinical trial studies were: dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin, ipragliflozin, luseogliflozin and tofogliflozin monotherapy, complementary and comparative therapies. Thus, they have been shown to be effective in controlling T2DM, with some adverse events that need to be well evaluated depending on the patient's dose, age and clinical conditions.

Keywords: Diabetes Mellitus; Sodium-glucose Transporter 2 inhibitor; Clinical Trial.

1 INTRODUÇÃO

A fisiopatologia da diabetes mellitus tipo 2 consiste em uma síndrome relacionada com a disfunção da insulina no processo de regulação da glicose sérica (LACERDA, 2018). Essa por sua vez, é a de maior prevalência na população diabética, correspondendo a cerca de 90 a 95% de todos os casos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017). Dessa maneira, fatores como sedentarismo e uma má alimentação contribuem para o sobrepeso e a obesidade que são fatores de risco para a formação e o desenvolvimento da diabetes (SAMPAIO et al., 2018).

Além disso, caso não haja o controle precoce, poderá acometer consequências graves ao paciente, como cegueira, insuficiência renal, e dislipidemias que favorecem doenças cardiovasculares como a aterosclerose, e a longo prazo acometimentos como o infarto agudo do miocárdio (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

Sendo assim, seu controle deve-se estabelecer entre uma alimentação saudável, prática de exercícios físicos, e em caso de não controle o apelo pela medicação afim de obter controle da hiperglicemia (SAMPAIO et al., 2018). Desse modo, existem diversos fármacos que podem ser utilizados na farmacoterapia do paciente diabético, tais como: a metformina indicada para o tratamento inicial (HOLMAN et al., 2008), tiazolidinedionas (glitazonas), agonistas dos receptores do GLP-1, inibidores de dipeptidil peptidase 4 (DUARTE et Al., 2018), meglitinidas, inibidores de α -glicosidades e as sulfonilureias (CONCEIÇÃO; SILVA; BARBOSA, 2017). Entretanto, alguns pacientes podem ter efeitos adversos, não se adaptarem ou não ter melhoria efetiva com o uso destes fármacos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

Dessa maneira, uma nova classe de fármacos denominadas de inibidores de co-transportadores de sódio-glicose 2, conseguem inibir a reabsorção de glicose nos túbulos renais, aumentando assim, a excreção diurética da glicose, promovendo efeitos na redução de glicose sérica independente da via insulínica (CONCEIÇÃO; SILVA; BARBOSA, 2017). Sendo assim, diversos estudos vêm sendo trabalhados com o intuito de demonstrar sua eficácia e segurança para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 perante estes fármacos.

2 OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivo analisar e apresentar os principais efeitos, mecanismos, eficácia e segurança intercorrentes no uso dos inibidores de SGLT-2 como terapia na fisiopatologia da diabetes mellitus tipo 2 em estudos de ensaios clínicos.

3 METODOLOGIA

A metodologia, do atual trabalho, consiste em uma pesquisa bibliográfica de revisão integrativa, realizada entre agosto e novembro de 2019, a partir de registros disponíveis, decorrentes de pesquisas anteriores em documentos, como livros, artigos, teses, revistas e resumos. Foram utilizados dados de categorias teóricas que já foram trabalhados por outros pesquisadores e devidamente registrados. Para a elaboração, foi realizada uma busca sistemática sobre o uso dos inibidores de SGLT-2 na fisiopatologia da diabetes mellitus tipo 2, por meio dos serviços de acessos as bases de dados: PubMed para a busca do livre acesso a base de dados da Medline, CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), SciELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Web of Science e a Science Direct. Os descritores utilizados na busca pelo DeCS (Descritores em ciências da saúde) foram: Sodium-glucose Transporter 2 inhibitor; Diabetes Mellitus Type 2; Clinical Trial;. Sendo assim, foram digitalizados nas bases de dados os descritores separados, e em seguida em conjunto adicionadas de “and” para filtrar os artigos correlacionando os descritores objetivos para a temática. Em geral, os documentos, registros, trabalhos e livros utilizados na revisão foram desde o período de 2004 até o presente ano de 2019. Entretanto, foram filtrados na pesquisa a busca por estudos de ensaios clínicos para embasamento dos resultados no período de 2017 a 2019, com exceção de um único trabalho de 2015 pela sua relevância para a revisão bibliográfica. Em término, foram utilizadas um total de 40 referências para a constituição da presente revisão de literatura.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 FISILOGIA NO CONTROLE HOMEOSTÁTICO DA GLICEMIA

O pâncreas é um órgão pertencente ao sistema endócrino e digestório constituído por tecidos denominados de ilhotas de Langerhans que são compostos por três tipos celulares: as células alfas responsáveis pela secreção de glucagon, as células betas responsáveis pela secreção de insulina e as células delta que secretam somatostatina. Por sua vez, esse conjunto proteínas secretadas são responsáveis por todo controle homeostático da glicemia. Dessa forma, o controle vai ocorrendo conforme os níveis de glicose presentes na corrente sanguínea. Em homeostase, quando maior os níveis de glicose séricos, maior será a secreção insulínica, que por sua vez, poderá utilizar a glicose na captação, no uso e no armazenamento. Sendo assim, a captação se dá pelo ligamento aos receptores proteicos das

membranas nas células-alvo permitindo que ela possa ser conduzida para seu uso ou armazenamento. Na condução da glicose pela insulina em direção as células, ocorre duas opções de via metabólica, a glicólise que consiste na fosforilação da glicose por glicocinase em glicose-6-fosfato e sua oxidação no ciclo de Krebs para a produção de adenosina trifosfato (ATP), ou em caso de seu excesso ou não uso, ocorre o armazenamento nas células dos do fígado ou musculares pelo processo de glicogênese. Entretanto, em consumos mais extremos de carboidratos e sem esforço físico para seu gasto, essas quantidades excessivas são convertidas em ácidos graxos empacotadas em formato de triglicerídeos no tecido adiposo. Inversamente, quando os níveis de glicose estão reduzidos na corrente sanguínea, o glucagon estimula e quebra do glicogênio hepático (glicogenólise), e em casos mais extremos de necessidade energética a lipase de células do tecido adiposo liberando ácidos graxos para a formação de energia ou a gliconeogênese que permite a conversão de aminoácidos em glicose. Contudo, quando ocorre algum desequilíbrio homeostático na regulação da glicemia, por exemplo por diminuição da secreção insulínica, o metabolismo da glicose ficará livre na corrente sanguínea em total descontrole, sendo que em níveis elevados contribuirá para pressão osmótica no meio extracelular pelos níveis excessivos de glicose, desencadeando desidratação celular e lesões nos tecidos corporais, facilitando o surgimento de doenças como a diabetes (HALL, 2017).

4.2 CONTEXTO HISTÓRICO DA DIABETES MELLITUS

O primeiro relato histórico da patologia foi no antigo Egito, atribuído no papiro de Ebers, sendo retratada como a doença que causava micção excessiva nos pacientes. Além disso, foi estudada por médicos gregos como Hipócrates e Galeno, no qual o segundo a descrevia como doença renal. Os médicos hindus descreveram uma urina doce nesses tipos de pacientes, pois a urina destes, atraía diversos insetos. No século XVII, um médico inglês chamado Thomas Willis provou a urina dos pacientes, retratando ser adocicada e que a doença era sanguínea e não renal como atribuía Galeno. Em 1869, o histologista Paul Langerhans descreveu em uma tese que existiam células secretoras de suco no pâncreas, até que alguns anos depois, Oskar Minkowski realizou um experimento retirando o pâncreas de um cachorro, e observou que após o procedimento ocorria a formação e o desenvolvimento de quadro clínico de diabetes no animal, seguido de sua morte. Dessa forma, o conhecimento foi sendo aprimorando ao longo dos anos até os dias atuais inerente ao pâncreas, sua

constituição celular e a patologia da diabetes mellitus (CONCEIÇÃO; SILVA; BARBOSA, 2017).

4.3 CARACTERIZAÇÃO DA DIABETES MELLITUS TIPO II

A diabetes mellitus tipo II (DM2) é uma doença crônica derivada de um distúrbio metabólico complexo e multifatorial, envolvendo a composição ambiental e genética, correspondendo a cerca de 90 a 95% de todos os casos de DM (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017). A patologia é caracterizada por uma redução da sensibilidade dos tecidos-alvo aos efeitos insulínicos, prejudicando o uso e armazenamento da glicose, e assim, elevando os níveis de glicose na corrente sanguínea (HALL, 2017). Sendo assim, os critérios laboratoriais para seu diagnóstico médico podem ser realizados por exames como: glicemia em jejum, TOTG ou hemoglobina glicada, apresentando como valores de referência respectivamente (normoglicemia: <100; <140; <5,7; pré-diabetes: >100 e <126; >140 e <200; >5,7 e <6,5; diabetes: >126; >200; >6,5;) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017). Suas causas estão associadas aos péssimos hábitos alimentares e o sedentarismo, que leva o corpo ao processo de obesidade, que propicia um ambiente favorável para a resistência insulínica e o desenvolvimento da doença (SAMPAIO, Natália Pinheiro, et al., 2018). Ademais, fatores prevalentes no dia na população como o estresse, podem levar ao aumento de glicose sanguínea, e assim favorecer o surgimento da doença (GOMES et al., 2018).

Diversas complicações podem ser acometidas ao paciente com diabetes mellitus tipo II caso não seja tratada, tais como a retinopatia (levando o paciente a cegueira), insuficiência renal, e dislipidemias que favorecem doenças cardiovasculares como a aterosclerose e o infarto agudo do miocárdio (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017). Ademais, em grande parte dos casos o paciente tem alterações circulatórias, como formigamentos, aumento da PA (pressão arterial), perda da sensibilidade no corpo e o comprometimento na cicatrização da pele (GOMES et al., 2018).

Dessa forma, se faz necessário estratégias para o seu controle na prevenção e no tratamento, podendo ser utilizados três artefatos: alimentação saudável, prática de exercícios físicos, e em caso de não controle o apelo pela medicação afim de obter controle da hiperglicemia (SAMPAIO et al., 2018). A mudança da alimentação é imprescindível para o tratamento, e aliada ao exercício físico regular se torna uma estratégia dinâmica e não farmacológica para a prevenção, controle e tratamento (SANTOS; BACKES; ZAWADZKI,

2018). Sendo assim, o foco no controle é essencial, uma vez que a quantidade de pessoas com diabetes cresce diariamente no contexto mundial (CRUZ; LEITÃO; FERREIRA, 2016). Entretanto, alguns estudos vêm demonstrando que a adesão ao tratamento farmacológico em relação a dieta e atividade física ainda é baixo, o que torna um fator preocupante pela extensão mundial da doença (MOREIRA et al., 2018).

4.4 EPIDEMIOLOGIA DA DIABETES MELLITUS

A Federação Internacional de Diabetes (Internacional Diabetes Federation) estimou no ano de 2015 que 8,8% da população no mundo com 20 a 79 anos de idade vivia com diabetes, uma quantia estimada em 415 milhões de pessoas. Sendo que, a tendência projetada para 2040 a seguir no ritmo de ocorrências, podem superar os 624 milhões de pessoas no mundo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017). No ano de 2017, na América Latina foram registrados aproximadamente 26 milhões de casos de diabetes (CAVALCANTE et al., 2018). Em 2012, um estudo realizado em 27 cidades brasileiras (26 capitais e o Distrito Federal), relatou que o diagnóstico em homens é mais frequente a partir dos 45 anos de idade, e de 35 anos para as mulheres (MALTA, et al., 2015). Dessa forma, a diabetes e suas complicações constituem as maiores causas de morte precoce no mundo inteiro, sendo que cerca de 5 milhões de pessoas entre 20 e 79 anos de idade vieram a óbito em 2015. Ademais, a prevalência da obesidade que é fator de risco para a formação e o desenvolvimento da diabetes teve um aumento abundante entre crianças e adolescentes pelo alto consumo de alimentos com elevado teor calórico e gorduroso em suas refeições diárias, o que se torna cada vez mais preocupante para os estabelecimentos que promovem saúde (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017). Além disso, em estudos de relato com pessoas em unidades básicas de saúde (UBS) no Brasil, nota-se que a população ainda carece em informações sobre a diabetes, necessitando de estratégias das esferas governamentais para prevenção dos sintomas e complicações da patologia (FERNANDES et al., 2018).

4.5 FARMACOTERAPIA EM PACIENTES DIABÉTICOS

Apesar da diabetes mellitus ser caracterizada como doença crônica, ela pode ser controlada a partir de uma alimentação saudável e atividades físicas regulares (GOMES et al., 2018). Contudo, caso não haja o controle, se faz necessário o uso de fármacos para o tratamento do paciente. Atualmente o tratamento pode ser realizado apenas pelo médico,

mas o farmacêutico também poderá atuar orientando no uso racional dos medicamentos com o paciente, a fim de evitar interações medicamentosas e reações adversas (CAVALCANTE et al., 2018). Ademais, é de grande relevância que os medicamentos estejam estáveis de acordo com o ambiente inserido para que suas propriedades constituintes tenham eficácia em seu uso (BRASIL, 2004).

Existem diversas classes de fármacos utilizadas no tratamento da diabetes mellitus, tais como o uso de tiazolidinedionas (glitazonas), agonistas dos receptores do GLP-1, inibidores de dipeptidil peptidase 4 (DUARTE et al., 2018), meglitinidas, inibidores de α -glicosidases e as sulfonilureias que estimulam a secreção insulínica em pacientes com diabetes mellitus tipo II (CONCEIÇÃO; SILVA; BARBOSA, 2017). Apesar dessa grande variedade de fármacos, o indicado para a terapêutica inicial é a metformina pela sua eficácia, segurança e baixo custo (HOLMAN et al., 2008). Além disso, em alguns pacientes é necessário o uso de insulina exógena quando o controle glicêmico está comprometido, podendo ser utilizada a insulina rápida, ultrarrápida, intermediária, longa duração ou mista de acordo com o perfil clínico do paciente (LIMA et al., 2018). Contudo, nem todos os pacientes diabéticos apresenta melhorias de quadro clínico por intermédio desses medicamentos, sendo necessário a utilização de novas medidas farmacológicas para o tratamento (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

4.6 PROTEÍNAS CO-TRANSPORTADORAS DE SÓDIO-GLICOSE-2 E SEUS INIBIDORES: UM NOVO PARÂMETRO DE TRATAMENTO PARA DIABÉTICOS

Na fisiologia renal, existem proteínas com funções de ligação a substâncias para realização de seu transporte. Essas proteínas são responsáveis por se ligar a íons sódio, glicose e aminoácidos nas células tubulares renais. As proteínas co-transportadoras de sódio-glicose (SGLT-1 e SGLT-2), atuam desempenhando esse papel, sendo que aproximadamente 90% da glicose filtrada e reabsorvida pela SGLT-2 no início do tubo coletor, e os 10% restantes são transportados pela SGLT-1 nos segmentos finais do tubo coletor (HALL, John E. 2017). Desse modo, ao longo dos avanços no campo farmacológico abriu-se possibilidades de ideias para inibir essa reabsorção da glicose, para um possível tratamento não-insulínico em pacientes (CONCEIÇÃO; SILVA; BARBOSA, 2017).

A história dos inibidores de SGLT-2 começa com um produto natural isolado no século XIX denominado de florizina, derivado glicosídico da dihidrochalcona floretina (CONCEIÇÃO; SILVA; BARBOSA, 2017). Em 1899, a florizina foi utilizada e observada

pela primeira vez em pacientes diabéticos, e notava-se que os pacientes tinham glicosúria, poliúria e redução dos níveis de glicemia por administração oral (MELO; CARVALHO, 2006). Contudo, as propriedades constituintes da florizina ainda não eram aprovadas, pois suas ligações O-glicosídicas eram facilmente hidrolisadas pelas glicosidases, tendo pouca disponibilidade oral e efeitos tóxicos derivados da liberação da dihidrochalcona floretina (FERREIRA et al., 2010). Logo em seguida, surgiram análogos da florizina, mas não chegaram a passar dos ensaios clínicos da segunda fase. A segunda geração de análogos da florizina, eram constituídos por derivados de C-glicosidases sendo planejados para ter alta estabilidade e não ocorrer rompimento das ligações por glicosidases. O prónogo da classe foi a dapagliflozina, desenvolvida pelas indústrias farmacêuticas Bristol-Myers Squibb e AstraZeneca, e logo em seguida, diversos outros foram sendo desenvolvidos como a canagliflozina, empagliflozina, ipragliflozina, luseogliflozina e a tofogliflozina (CONCEIÇÃO; SILVA; BARBOSA, 2017). Dessa forma, os inibidores de SGLT-2 vêm se demonstrando eficazes, pois ao inibir a reabsorção da glicose nos túbulos renais ela é excretada na diurese e conseqüentemente reduzida dos níveis séricos, podendo proporcionar uma via estratégica não-insulínica como tratamento da diabetes mellitus tipo II (JABBOUR; GOLDSTEIN, 2008). Sendo que seu uso vem demonstrando ser interessante no tratamento pelos poucos efeitos colaterais em seus mecanismos de ação (SANTOS et al., 2018).

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 EFEITOS EM MONOTERAPIAS COM INIBIDORES DE SGLT-2

5.1.1. Dapagliflozina

A dapagliflozina foi um dos primeiros inibidores de SGLT-2 introduzidos no mercado, sendo uma das mais estudadas pelos seus efeitos benéficos na redução dos níveis séricos de glicose em pacientes diabéticos. Um estudo foi realizado com o intuito de testar se a dapagliflozina poderia melhorar sensibilidade à incretina das células β , permitindo a redução da toxicidade da glicose em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Nesse estudo foram selecionadas 19 pessoas com DM2, com 3 horas de infusão de incretina antes e após 8 semanas de tratamento com dapagliflozina, e ao final do estudo, foi demonstrando uma melhora significativa às respostas das células β aos hormônios incretina (AHN et al., 2018).

Em um estudo realizado por (JABBOUR et al., 2018), foram utilizadas três populações de pacientes, sendo que 90% tinham índice de massa corporal ≥ 25 kg / m², e duração média de 8,9 anos desde o diagnóstico de DM2. Os eventos adversos (EA) foram

relatados em 60,0% no grupo da dapagliflozina e 55,7% no grupo placebo, e os eventos adversos graves (EAGs) ocorreram em 5,1% para o grupo da dapagliflozina e em 5,4% para o grupo placebo, sendo que eventos de morte foram pouco frequentes. Destacando-se os principais EA (Eventos adversos) e EAGs (Eventos adversos graves) foram: hipoglicemia em 13,7% e 12,4% com dapagliflozina e placebo respectivamente, eventos adversos na função renal em 76 (3,2%) e 42 (1,8%) pacientes que receberam dapagliflozina e placebo, ocorrendo diminuição da depuração renal da creatinina ou insuficiência renal com dapagliflozina de intensidade leve e moderada, entretanto foram mais frequentes em pacientes com idade ≥ 65 anos do que naqueles com idade <65 anos. EAs de depleção de volume (hipotensão / hipovolemia / desidratação) foi de 1,1% com dapagliflozina e de 0,7% com placebo, com maior probabilidade apresentada nos pacientes com idade ≥ 65 anos. Além disso, ocorrência de infecções no trato urinário foi de 4,7% com dapagliflozina e 3,5% com placebo, sendo mais frequente em mulheres, e as infecções genitais foram mais frequentes com dapagliflozina vs placebo (5,5% vs 0,6%), que também com maior frequência foram em mulheres. Ademais, a proporção de pacientes que relataram fraturas em dapagliflozina foi de (8 [0,3%]) e em placebo de (17 [0,7%]). Os locais mais comuns de fraturas foram os pés, tornozelo, colo femoral, mãos, raio, membros superiores e coluna vertebral, e a amputação de membros inferiores foi relatada para 8 (0,1%) e 7 (0,2%) pacientes tratados com dapagliflozina e controle, contudo os pacientes apresentavam altas taxas de prevalência para amputações e o número de pacientes com eventos de amputação foi muito baixo para tirar conclusões.

Ademais, em outro estudo realizado em 5828 pacientes adultos com DM2 no Reino Unido em farmacoterapia com dapagliflozina, foram verificadas reduções na HbA1c, diminuições significativas de peso, e redução na pressão arterial sistólica durante o período de 2 anos (WILDING et al., 2017).

Um estudo feito a farmacoterapia com dapagliflozina em 1520 pacientes com DM2 no Canadá foi realizado, e foi analisado que após um período de 3 a 6 meses ocorreram reduções significativas na hemoglobina A1c (HbA1c) de $0,9\% \pm 1,3\%$, reduções de peso corporal $2,2 \pm 3,1$ kg (com a redução dos níveis de colesterol total, colesterol de lipoproteína de baixa densidade, triglicerídeos) e o controle glicêmico aumentou de 7,0% para 27,0% durante o acompanhamento (BROWN; GUPTA; ARONSON, 2017).

Em outro estudo realizado por (FADINI et al., 2017), foram utilizados 33 pacientes com DM2 randomizados para receber 10 mg de dapagliflozina ou placebo por 12 semanas,

sendo que 31 completaram o estudo (n = 16 no grupo placebo n = 15 no grupo dapagliflozina). Ao final do estudo, os efeitos da dapagliflozina reduziram a HbA1c em 0,9% e o peso corporal em 3,1 kg, melhorando assim os níveis de glicemia.

Em uma análise conjunta de 11 ensaios clínicos randomizados controlados com dapagliflozina 5mg/dia ou 10mg/dia versus placebo em 220 pacientes com DM2. Obtidos os resultados foram verificados que não houve alterações na HbA1c entre os grupos, mas o peso corporal teve uma redução de -1,7kg para o grupo de 5mg de dapagliflozina e -2,2kg para o grupo de 10mg de dapagliflozina em comparação com o placebo durante todo o período. Além disso, a dapagliflozina em comparação com o placebo reduziu a PA sistólica em aproximadamente de -1,4 mmHg e -3,8 mmHg respectivamente, e infecções no trato urinário foram mais frequentes no grupo placebo (13%) / dapagliflozina 5 e 10 mg (10,3% e 9,7%, respectivamente). Contudo, as infecções genitais ocorreram com mais frequência nos grupos da dapagliflozina (5,2% e 4,3 %) em comparação com o grupo placebo (1,4%) (DEKKERS et al., 2018).

5.1.2 Canagliflozina

Em um estudo foi comparado os efeitos da administração de canagliflozina 100mg e 300mg em comparação com placebo por 26 semanas em pacientes com DM2. Os pacientes tratados com canagliflozina obtiveram reduções mais significativas de HbA1c, peso corporal, e ainda uma diminuição na pressão arterial sistólica em comparação com o placebo (MERTON et al., 2018).

Em um estudo multicêntrico realizado em 667 centros de 30 países pelo programa CANVAS foram coletados dados de dois estudos de pacientes com DM2 e alto risco cardiovascular, com 30 anos de idade ou mais, considerando um total de 10.142 participantes (4330 no CANVAS e 5812 no CANVAS-R). Foi realizada uma comparação entre os efeitos da canagliflozina em comparação com o placebo por uma quantidade de tempo de aproximadamente 188,2 semanas. Ao longo do estudo, os pacientes do grupo da canagliflozina obtiveram reduções significativas na glicemia e no peso corporal, além de redução na pressão arterial e menor risco de doenças cardiovasculares, renais e morte, contudo com risco maior de amputações em comparação ao grupo placebo, sendo identificados 71% dos pacientes afetados no nível do dedo do pé ou no metatarso, entretanto o risco de amputação foi maior entre os pacientes com histórico de amputação ou doenças cardiovasculares (NEAL et al., 2017).

Ademais, em um estudo realizado com 13 japoneses, sendo homens e mulheres entre 25 e 75 anos de idade com DM2 foram administrados dose oral diária de 100 mg de canagliflozina por 6 dias, e após o tratamento foram colocadas amostras de sangue e urina para verificação dos resultados. Foi identificado que os efeitos da canagliflozina aumentaram a quantidade de líquidos na diurese e um aumento na excreção urinária de sódio no primeiro dia, e na glicose obteve quantidade de excreção mantida pelos dias seguintes, promovendo efeito na redução da hiperglicemia, mas o peso corporal e a PA não tiveram uma alteração significativa durante o tratamento. Os EAs foram relatados apenas em uma paciente de sexo feminino, se retirando da pesquisa por causa de mal-estar e vômito. Contudo, foi concluído que esses EAs podem ter sido contribuídos por fatores de estresse, hospitalização e contexto alimentar da paciente, que após a saída do tratamento, obteve a recuperação (TANAKA et al., 2017).

5.1.3 Empagliflozina

Em um estudo com 39 participantes (27 completaram o estudo) jovens de 10 a 17 anos com DM2 de cinco países diferentes (França, Israel, México, EUA e África do Sul) foram separados em 3 grupos para o tratamento com empagliflozina (9 receberam 5mg , 8 receberam 10 mg e 10 receberam 25 mg) e verificação dos efeitos. Ao longo do estudo, houve efeitos na redução da glicemia em jejum com a excreção urinária média da glicose nos grupos com doses de 5 mg e 10 mg, mas no grupo com doses de 25 mg a excreção foi mais baixa. Entretanto, 7 (25,9%) dos participantes tiveram EA durante o tratamento, tais como desidratação e hipoglicemia de leve ou moderada intensidade (LAFFEL et al., 2018).

5.1.4 Ipragliflozina

Foram recrutados para verificar a eficácia e a segurança da ipragliflozina em 134 pacientes japoneses com DM2, sendo assim, foi administrado o tratamento com 50 mg de ipragliflozina por 24 e 52 semanas, e ao longo do estudo houve reduções significativas nos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c), índice de massa corpórea (IMC), e pressão arterial dos pacientes tratados com ipragliflozina (NOMIYAMA et al., 2018).

5.1.5 Luseogliflozina

Em um estudo realizado por (SAMUKAWA et al., 2017), foi administrado diariamente luseogliflozina em pacientes japoneses com DM2, no qual ao longo do estudo,

o inibidor de co-transportador de sódio-glicose 2 também apresentou efeito benéficos na redução das concentrações dos níveis de glicose sérica.

5.1.6 Tofogliflozina

Em estudo multicêntrico observacional realizado por (KAKU et al., 2019) foi administrado tofogliflozina durante 1 ano em pacientes idosos acima de 65 anos de idade com DM2 para avaliar a eficácia e segurança. Ao longo da pesquisa, o peso corporal teve reduções significativas nos pacientes, e a hemoglobina glicada também teve uma redução em suas concentrações. Contudo, cerca de 2,2% dos pacientes apresentaram reações adversas, como depleção de volume e hipoglicemia em 1,07% dos pacientes.

6 INIBIDORES DE SGLT-2 EM COMPARATIVOS E TERAPIAS COMPLEMENTARES

Com o intuito de verificar os efeitos dos principais inibidores de SGLT-2 em pacientes com DM2, um estudo foi realizado selecionando-se indivíduos de 51 a 69,5 anos de idade, sendo que 4.816 receberam tratamento com dapagliflozina, 5.628 receberam canagliflozina, 5.448 receberam empagliflozina, 866 receberam ipragliflozina, 370 receberam tofogliflozina e 558 receberam luseogliflozina. Ao longo do estudo foram verificadas reduções de peso de 1,51 kg, -1,79 kg e 2,24 kg para 5 mg, 10 mg e 20 mg de dapagliflozina, respectivamente. Para o grupo da canagliflozina, foram registradas reduções de -1,82 kg, -1,83 kg e -2,37 kg para 100 mg, 200 mg e 300 mg de canagliflozina, respectivamente. No grupo tratado com empagliflozina as reduções de peso foram de -1,84 kg e -1,93 kg para 10mg e 25 mg de empagliflozina. Na administração de 50 mg, 150 mg e 300 mg de ipragliflozina foram identificadas as reduções de peso de -1,40 kg, -1,49 kg e -1,73 kg, respectivamente. Para 10 mg, 20 mg e 40 mg de tofogliflozina, foram obtidas reduções de -1,68 kg, -2,15 kg e -2,35 kg no peso corporal. No grupo da luseogliflozina também foram identificadas reduções de peso de -1,54 kg e -1,92 kg para 2,5 mg e 5 mg de luseogliflozina, respectivamente. Sendo assim, os inibidores de SGLT-2 propiciaram a redução de calorias corpórea pelo aumento da excreção diurética de glicose (CAI et al., 2018).

Em um estudo foram incluídos 100 pacientes chineses com 53 permanentes até o final do tratamento, todos com DM2 e com acompanhamento médio de 22,7 semanas. Os inibidores de SGLT-2 administrados eram a critério do médico com as opções de (canagliflozina, dapagliflozina ou empagliflozina). Ao final do tratamento os pacientes

tiveram reduções significativas de HbA1c de aproximadamente 0,31%, além de redução do peso corporal e PA. Alguns eventos adversos foram identificados, tais como, em 5 paciente ocorreram infecções no trato urinário, 5 pacientes que receberam canagliflozina tiveram perda de apetite, 3 tiveram uma perda muito elevada no peso corporal, 1 teve mal-estar (CHAN 2019).

Um estudo multicêntrico foi realizado por (KADOWAKI et al., 2018) para verificar a eficácia e segurança da canagliflozina em terapia complementar a teneligliptina em pacientes com DM2. Foram selecionados um total de 213 pacientes, mas 59 interromperam os exames, e desses, 154 pacientes foram randomizados, com 77 pacientes por grupo na participação do estudo. Os pacientes foram randomizados para receber 20 mg de teneligliptina, e 100 mg de canagliflozina ou placebo uma vez ao dia. Ao longo do estudo, a canagliflozina se demonstrou eficaz com a teneligliptina como terapia complementar, reduzindo significativamente os níveis glicêmicos, o peso corporal e a HbA1c.

Outro estudo multicêntrico foi realizado em 87 pacientes japoneses com DM2, sendo que 16 se retiraram ao longo do estudo, resultando em 71 pacientes durante o tratamento. Dessa maneira, foi administrado aos pacientes liraglutida dose constante de 0,6 mg ou 0,9 mg e 100 mg de canagliflozina administrada diariamente durante o período de tratamento de 52 semanas. Os desfechos mostraram reduções significativas na HbA1c em todos os momentos, incluindo redução de peso e de pressão arterial. Contudo, foram identificados eventos adversos como candidíase vulvovaginal e hipoglicemia em 10% dos pacientes (HARASHIMA et al., 2018).

Um estudo comparativo da tofogliflozina ou ipragliflozina em conjunto com a insulina glargina 300 U/mL foi realizado em 30 pacientes com DM2 divididos em 2 grupos. O primeiro grupo recebeu 20 mg de tofogliflozina com 80 mg/dl de glargina 300 por 5 dias, e mais 50 mg de ipragliflozina com 80 mg / dL de glargina 300 por 5 dias, sendo realizada a monitorização glicêmica de 2 em 2 dias. No segundo grupo, foi administrado ipragliflozina antes de tofogliflozina, e depois administrado glargina 300 com coleta de dados no dia posterior. Os desfechos foram reduções nos níveis de glicemia maiores com pacientes tratados com ipragliflozina, e para a tofogliflozina houve redução de variabilidade glicêmica, diminuindo os níveis glicêmicos antes das refeições (TAKEISHI; TSUBOI; TAKEKOSHI, 2017).

Um estudo realizado por (DEL PRATO et al., 2015) utilizou dapagliflozina para 406 indivíduos em comparação com 408 indivíduos com glipizida durante 4 anos. O objetivo

era avaliar a eficácia da dapagliflozina em um comparativo a glipizida. Os desfechos finais mostraram uma redução de -0,51 a -0,09 de hemoglobina glicada para a dapagliflozina e a glipizida respectivamente, e uma redução de peso corporal significativamente maior no grupo dapagliflozina em comparação com o grupo glipizida (-5,31 a -3,46, respectivamente). Além disso, não houve associações de prejuízo nas funções renais no grupo dapagliflozina, ocorrendo com maior frequência para o grupo da glipizida, sendo imprescindível salientar que os eventos hipoglicêmicos foram mais frequentes no grupo da glipizida. Contudo, infecções, infecções genitais e do trato urinário foram mais comuns no grupo que utilizou a dapagliflozina como tratamento.

Em uma análise de eficácia e segurança foram comparados 10 mg dapagliflozina administrados em 179 pacientes e 5 mg de saxagliptina (um inibidor de dipeptidil peptidase-4 (DPP4) em 176 pacientes, ambos adicionados a metformina a farmacoterapia nos pacientes com DM2 durante 24 semanas. Os desfechos demonstrados foram reduções maiores de HbA1c, glicemia em jejum, peso corporal e pressão arterial sistólica pela dapagliflozina em comparação a saxagliptina. Entretanto, os pacientes com dapagliflozina (cerca de 6%) apresentaram infecções genitais, em comparação a 0,6% do grupo com saxagliptina (ROSENSTOCK et al., 2018).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os inibidores de SGLT-2 demonstraram diversos efeitos benéficos associadas ao aumento da excreção de glicose para redução nos níveis da glicose sérica, também foram eficazes na redução de peso corpóreo e hemoglobina glicada, entretanto apresenta alguns eventos adversos que precisam ser mais bem avaliados. Dessa maneira, em estudo um estudo da empagliflozina, no grupo com as doses de 5 mg e 10 mg, houve reduções significativas na redução da glicemia, mas no grupo com doses de 25 mg obtiveram uma baixa excreção da glicose, o que precisa ser avaliada a sua relação em efeitos dependentes da dose. Sendo assim, a classe de fármacos proporcionou também a redução de peso, diminuição da toxicidade pela glicose excessiva, queda da pressão arterial sistólica, menor risco de doenças cardiovasculares e renais, reduções nos níveis de colesterol total, e até menor risco de morte. Alguns de seus EA e EAs foram hipoglicemia, disfunções renais, desidratação, hipovolemia, hipotensão, mal-estar, perda de apetite, perda excessiva de peso, vômito, riscos de fraturas e amputações, e infecções no trato urinário e genital. Entretanto, alguns dos EAs como riscos de fratura e amputações foram maiores em pacientes acima de

65 anos de idade e com maior propensão ou casos antecedentes, e na maioria dos casos as EAs em geral foram de intensidade leve ou moderada. Além disso, em estudos comparativos como da dapagliflozina em comparação com a glipizida, os prejuízos renais não foram associados a dapagliflozina, sendo apenas associadas a glipizida, além dos eventos hipoglicemiantes serem mais frequentes no grupo da glipizida.

REFERÊNCIAS

AHN, Chang Ho et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition improves incretin sensitivity of pancreatic β -cells in people with type 2 diabetes. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 20, n. 2, p. 370-377, 2018.

CONCEIÇÃO, R.; SILVA, P.; BARBOSA, M. L. C. Fármacos para o tratamento do diabetes tipo II: uma vista ao passado e um olhar para o futuro. **Rev Virtual Quim**, v. 9, n. 2, p. 514-34, 2017.

BRASIL. Consulta Pública nº 43, de 7 de julho de 2004. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

BROWN, Ruth E.; GUPTA, Nikhil; ARONSON, Ronnie. Effect of dapagliflozin on glycemic control, weight, and blood pressure in patients with type 2 diabetes attending a specialist endocrinology practice in Canada: a retrospective cohort analysis. **Diabetes technology & therapeutics**, v. 19, n. 11, p. 685-691, 2017.

CAI, Xiaoling et al. The association between the dosage of SGLT2 inhibitor and weight reduction in type 2 diabetes patients: a meta-analysis. **Obesity**, v. 26, n. 1, p. 70-80, 2018.

CHAN, Wing Bun. Clinical use of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. **Singapore medical journal**, v. 60, n. 6, p. 309-313, 2019.

CRUZ, Rui Santos; LEITÃO, Catarina Elisabete; FERREIRA, Pedro Lopes. Determinantes do estado de saúde dos diabéticos. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, v. 11, n. 2, p. 188-196, 2016.

MOREIRA, Samantha Ferreira et al. Avaliação dos fatores relacionados à adesão de pacientes com diabetes mellitus ao tratamento. **Itinerarius Reflectionis**, v. 14, n. 4, p. 01-19, 2018.

CAVALCANTE, Manoel Patrick et al. Farmacêutico clínico no manejo de pacientes diabéticos. **Mostra Científica da Farmácia**, v. 4, n. 2, 2018.

MELO, Eduardo Borges; CARVALHO, Ivone. alfa e beta-glucosidases como alvos moleculares para desenvolvimento de farmacos. **Química Nova**, v. 29, n. 4, p. 840, 2006.

DEKKERS, Claire CJ et al. Effects of the sodium–glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and Stages 3b–4 chronic kidney disease. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 33, n. 11, p. 2005-2011, 2018.

DEL PRATO, Stefano et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 17, n. 6, p. 581-590, 2015.

SANTOS, Michelle Amaral da Silva et al. Diabetes mellitus: efeito da dapagliflozina no tratamento clínico. **Mostra Científica da Farmácia**, v. 4, n. 2, 2018.

SANTOS, Naiara Rita; BACKES, Rosane; ZAWADZKI, Patrick. Diretrizes para a prescrição do exercício: diabetes mellitus tipo 2. **Seminário de Iniciação Científica, Seminário Integrado de Ensino, Pesquisa e Extensão e Mostra Universitária**, 2018.

DUARTE, Rui et al. ADA/EASD. **Revista Portuguesa de Diabetes**, v. 13, n. 4, p. 154-180, 2018.

FADINI, Gian Paolo et al. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on HDL cholesterol, particle size, and cholesterol efflux capacity in patients with type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial. **Cardiovascular diabetology**, v. 16, n. 1, p. 42, 2017.

FERNANDES, Maria Amanda Mesquita et al. Educação em saúde sobre diabetes mellitus em uma unidade de atenção básica de saúde. **Encontros Universitários da UFC**, v. 3, n. 1, p. 4759-4759, 2018.

FERREIRA, Sabrina B. et al. Synthesis, biological activity, and molecular modeling studies of 1 h-1, 2, 3-triazole derivatives of carbohydrates as α -glucosidases inhibitors. **Journal of medicinal chemistry**, v. 53, n. 6, p. 2364-2375, 2010.

GOMES, Henrique Guimarães et al. Níveis de conhecimento de pacientes diabéticos sobre a Diabetes Mellitus tipo II. **Revista Interdisciplinar**, v. 11, n. 3, p. 14-21, 2018.

HALL, John E. **Guyton e Hall, Tratado de fisiologia médica**. Elsevier Brasil, 2017.

HARASHIMA, Shin-ichi et al. Efficacy and safety of canagliflozin as add-on therapy to a glucagon-like peptide-1 receptor agonist in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A 52-week, open-label, phase IV study. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 20, n. 7, p. 1770-1775, 2018.

HOLMAN, Rury R. et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 15, p. 1577-1589, 2008.

JABBOUR, SA; GOLDSTEIN, BJ Inibidores do co-transportador de glicose sódica 2: bloqueando a reabsorção tubular renal da glicose para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes. **Revista internacional de prática clínica**, v. 62, n. 8, p. 1279-1284, 2008.

JABBOUR, Serge et al. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of safety data from phase IIb/III clinical trials. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 20, n. 3, p. 620-628, 2018.

KADOWAKI, Takashi et al. Efficacy and safety of teneligliptin added to canagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparative study. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 20, n. 2, p. 453-457, 2018.

KAKU, Kohei et al. Safety and effectiveness of tofogliflozin in elderly Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A sub-analysis of a post-marketing study (J-STEP/EL Study). **Journal of diabetes investigation**, 2019.

LACERDA, Luciana de Castro Borges. Diabetes Mellitus tipo 2. 2016.

LAFFEL, L. M. B. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of the sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor empagliflozin in young people with Type 2 diabetes: a randomized trial. **Diabetic Medicine**, v. 35, n. 8, p. 1096-1104, 2018.

LIMA, Mariana Brito et al. Insulinoterapia no diabetes mellitus e o acompanhamento farmacoterapêutico. **Mostra Científica da Farmácia**, v. 4, n. 2, 2018.

MALTA, Deborah Carvalho et al. Fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico nas capitais brasileiras, Vigitel 2014. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 18, p. 238-255, 2015.

MERTON, Katherine et al. Achieving the composite endpoint of HbA1c, body weight, and systolic blood pressure reduction with canagliflozin in patients with type 2 diabetes. **Current medical research and opinion**, v. 34, n. 2, p. 313-318, 2018.

NEAL, Bruce et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 7, p. 644-657, 2017.

NOMIYAMA, Takashi et al. Efficacy and safety of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor ipragliflozin on glycemic control and cardiovascular parameters in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus; Fukuoka Study of Ipragliflozin (FUSION). **Endocrine journal**, p. EJ18-0022, 2018.

ROSENSTOCK, Julio et al. Dapagliflozin versus saxagliptin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. **Archives of endocrinology and metabolism**, v. 62, n. 4, p. 424-430, 2018.

SAMPAIO, Natália Pinheiro et al. Prevalência de complicações associadas ao diabetes mellitus tipo 2 em pacientes hospitalizados. **RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 12, n. 75, p. 841-850, 2018.

SAMUKAWA, Yoshishige et al. Mechanism-Based Pharmacokinetic–Pharmacodynamic Modeling of Luseogliflozin, a Sodium Glucose Co-transporter 2 Inhibitor, in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 40, n. 8, p. 1207-1218, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2017-2018). 2017.

TAKEISHI, Soichi; TSUBOI, Hiroki; TAKEKOSHI, Shodo. Comparison of tofogliflozin 20 mg and ipragliflozin 50 mg used together with insulin glargine 300 U/mL using continuous glucose monitoring (CGM): A randomized crossover study. **Endocrine journal**, p. EJ17-0206, 2017.

TANAKA, Hiroyuki et al. Factors affecting canagliflozin-induced transient urine volume increase in patients with type 2 diabetes mellitus. **Advances in therapy**, v. 34, n. 2, p. 436-451, 2017.

WILDING, J. et al. Dapagliflozin therapy for type 2 diabetes in primary care: changes in HbA1c, weight and blood pressure over 2 years follow-up. **Primary care diabetes**, v. 11, n. 5, p. 437-444, 2017.