

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



**Diabetes Mellitus Tipo 2 – Eficácia e efetividade
dos inibidores SGLT-2**

Leandro da Cunha Baptista

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2020

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Diabetes Mellitus Tipo 2 – Eficácia e efetividade dos inibidores SGLT-2

Leandro da Cunha Baptista

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientador: Professor Auxiliar Artur Manuel de Sousa Mendes
Moura**

2020

Resumo

A Diabetes Mellitus tipo 2 é um problema de saúde pública global em ascensão. Trata-se de uma das doenças crônicas mais comuns, que atinge indiscriminadamente ambos os gêneros e todas as idades, sendo considerada por muitos especialistas a epidemia do século XXI, dado o aumento exponencial de prevalência que se tem vindo a verificar ao longo dos últimos anos. A morbidade e mortalidade que lhe é inerente, bem como o resultante impacto negativo na sociedade, na economia e sobretudo no doente tornam o problema de gestão da Diabetes Mellitus tipo 2 um desafio colossal para todos os clínicos e entidades envolvidas nesse processo. Este flagelo está ainda intimamente ligado à epidemia da obesidade, da hipertensão e das doenças cardiovasculares e renais.

Daí urge a necessidade de articular e reunir esforços a fim de tentar encontrar alternativas terapêuticas cada vez mais eficazes e seguras, que atuem em várias frentes na etiopatogenia da doença, de modo a coibir a sua evolução natural e otimizar a qualidade de vida do doente.

Nessa linha de pensamento encaixam os inibidores do cotransportador de sódio-glucose 2, uma classe farmacológica relativamente recente que possui um mecanismo de ação muito diferente dos demais agentes redutores de glucose. Ao contrário destes os inibidores do cotransportador de sódio-glucose 2 oferecem um mecanismo independente de insulina, promovem a excreção urinária de glucose ao inibir a sua reabsorção no rim, o que leva consequentemente a uma redução dos níveis de glucose no sangue com o risco mínimo de hipoglicemia.

Com o presente trabalho pode constatar-se que os inibidores do cotransportador de sódio-glucose 2 constituem uma alternativa terapêutica eficaz e efetiva para o controlo dos níveis de glucose, quer em monoterapia, quer em terapia de associação com outros agentes antidiabéticos. Além disso as evidências demonstraram que estes fármacos possuem efeitos benéficos adicionais no que diz respeito à redução do peso corporal, redução da pressão arterial, diminuição da mortalidade global, diminuição da hospitalização por insuficiência cardíaca e redução da progressão da doença renal crónica, levando à sua primazia e dissipando-se assim a lacuna existente entre os ensaios clínicos aleatorizados e a prática clínica de rotina.

Palavras-Chave: Diabetes Mellitus Tipo 2, inibidores do cotransportador de sódio-glucose 2, dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina, ertugliflozina, eficácia, efetividade, resultados cardiovasculares e renais.

Abstract

Type 2 diabetes is a growing public health problem. It is one of the most common chronic diseases, affecting indiscriminately both genders and all age groups. Many experts consider it to be the epidemic of the 21st century, given the exponential increase in prevalence over the last years. The inherent morbidity and mortality, as well as the resulting negative impact on society, economy and on the patient, make the type 2 diabetes management a colossal challenge for all clinicians and entities involved in this process. This disease is also associated with other comorbidities such as obesity, hypertension, cardiovascular and renal disease.

Hence the urgent need to articulate and join efforts to find increasingly effective and safe therapeutic alternatives, which act on several fronts in the etiopathogenesis of the disease, in order to slow or stop the progression of the illness and optimize the patient's quality of life.

In this line of thought are the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, a relatively recent pharmacological class that has a very different mechanism of action from other glucose-reducing agents. These drugs have an insulin-independent mechanism of action, they promote urinary glucose excretion by inhibiting its absorption in the kidney, which consequently leads to a reduction of blood glucose levels. The risk of hypoglycemia is minimal in this type of medication.

With the present work it is evident that sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors are an effective therapeutic alternative for the control of glycaemia, either in monotherapy or in combination therapy with other antidiabetic agents.

Furthermore, evidence have shown that these drugs have additional beneficial effects in reducing body weight, lowering blood pressure, decreasing overall mortality and hospitalization by heart failure, and reducing the progression of chronic kidney disease. Ultimately, this leads to its primacy and thus bridging the gap between randomized clinical trials and routine clinical practice.

Keywords: Type 2 Diabetes; sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; empagliflozin; dapagliflozin; canagliflozin; ertugliflozin efficacy; effectiveness; cardiovascular outcomes; renal outcomes

Agradecimentos

“Everything will be okay in the end. If it's not okay, it's not the end.”

Queria desde já aproveitar este pedaço de papel para endereçar uma palavra de agradecimento a todos aqueles que direta e indiretamente fizeram parte desta minha jornada. Sem vocês esta caminhada teria sido bem mais espinhosa e penosa. A todos os meus colegas e amigos, orientadores de estágio, à Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, aos seus professores e funcionários o meu mais sincero, Obrigado!

Uma palavra de apreço e gratidão particular à professora auxiliar Dra. Carla Barros por todo o tempo disponibilizado, pela generosidade demonstrada e prontidão em ajudar, um muito Obrigado!

Por último um especial agradecimento à minha família sem a qual seria impossível sequer sonhar chegar onde cheguei, sou-vos eternamente grato.

Abreviaturas

AIM-Autorização de Introdução no Mercado

ADA- Associação Americana da Diabetes

ADO-Antidiabético Oral

AR-GLP1- Agonistas do Recetor do peptídeo semelhante ao glucagon 1

AVC-Acidente Vascular Cerebral

Cana-Canagliflozina

Dapa-Dapagliflozina

DCVA-Doença cardiovascular aterosclerótica

DCV- Doença Cardiovascular

DG-Diabetes Gestacional

DMT1-Diabetes Mellitus tipo 1

DMT2-Diabetes Mellitus tipo 2

DRC- Doença Renal Crónica

DSMES- Educação e Suporte para Autogestão da diabetes

Empa-Empagliflozina

Ertu-Ertugliflozina

EAM-Enfarte agudo miocárdio

EASD- Associação Europeia para o Estudo da Diabetes

ECA-Ensaio Clínico Aleatorizado

EEG- Lacuna entre Eficácia e Efetividade

EMA- Agência Europeia do Medicamento

EUA-Estados Unidos da América

ET-Educação Terapêutica

FDA-Agência Federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos da América

FID-Federação Internacional da Diabetes

FPG-Glicemia em jejum

GLUT- Transportador de Glucose

GLP1-Peptídeo semelhante ao glucagon 1

HbA1c-Hemoglobina glicada

HDL-Lipoproteína de Alta Densidade

LDL-Lipoproteína de Baixa Densidade

MACE-Eventos Cardiovasculares Major

IC-Insuficiência Cardíaca

I-DPP4- Inibidores da Dipeptidil Peptidase 4

I-SGLT2- Inibidores do Cotransportador de sódio-glucose 2

PA-Pressão Arterial

PAD-Pressão Arterial Diastólica

PAS-Pressão Arterial Sistólica

PIB-Produto Interno Bruto

PPG- Glucose pós-prandial

SGLT1-Cotransportador de sódio-glucose 1

SGLT2- Cotransportador de sódio-glucose 2

SI-Sistema Imunológico

SU- Sulfonilureias

TFG-Taxa de filtração glomerular

TZD- Tiazolidinedionas

VIH- Vírus da Imunodeficiência Humana

Índice

| | |
|--------------------------------------------------------------------------|----|
| Introdução..... | 11 |
| 1.1 Epidemiologia da Diabetes..... | 11 |
| 1.2 Etiologia da Diabetes | 12 |
| 1.3 Abordagem Terapêutica da Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 2..... | 13 |
| 1.4 Opções de terapêutica farmacológica..... | 15 |
| 1.5 Inibidores do Cotransportador de Sódio-Glucose 2 (SGLT-2) | 17 |
| 1.6 Eficácia vs. Efetividade..... | 19 |
| Objetivos | 22 |
| Métodos..... | 23 |
| Resultados | 24 |
| 2..... | 24 |
| 2.1 Eficácia dos inibidores de SGLT2 na redução da glicemia | 24 |
| 2.1.1 Dapagliflozina (Dapa)..... | 24 |
| 2.1.2 Canagliflozina (Cana) | 27 |
| 2.1.3 Empagliflozina (Empa) | 30 |
| 2.1.4 Ertugliflozina (Ertu) | 32 |
| 2.2 Benefícios Cardiovasculares dos inibidores SGLT2..... | 34 |
| 2.3 Benefícios Renais dos inibidores SGLT2 | 35 |
| 2.4 Efetividade dos inibidores de SGLT2 (dados do “mundo real”) | 37 |
| Conclusões | 39 |
| Referências Bibliográficas | 41 |

Índice de Tabelas:

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| TABELA 1- EFEITOS OBSERVADOS NOS NÍVEIS DE HbA1C E NO PESO CORPORAL NOS PRINCIPAIS ESTUDOS COM A UTILIZAÇÃO DE DAPAGLIFLOZINA EM MONOTERAPIA OU EM TERAPIAS DE ASSOCIAÇÃO (32) | 26 |
| TABELA 2- EFEITOS OBSERVADOS NOS NÍVEIS DE HbA1C E NO PESO CORPORAL NOS PRINCIPAIS ESTUDOS COM A UTILIZAÇÃO DE CANAGLIFLOZINA EM MONOTERAPIA OU EM TERAPIAS DE ASSOCIAÇÃO (32) | 28 |
| TABELA 3- EFEITOS OBSERVADOS NOS NÍVEIS DE HbA1C E NO PESO CORPORAL NOS PRINCIPAIS ESTUDOS COM A UTILIZAÇÃO DE EMPAGLIFLOZINA EM MONOTERAPIA OU EM TERAPIAS DE ASSOCIAÇÃO (32) | 31 |
| TABELA 4 - EFEITOS OBSERVADOS NOS NÍVEIS DE HbA1C E NO PESO CORPORAL NOS PRINCIPAIS ESTUDOS COM A UTILIZAÇÃO DE ERTUGLIFLOZINA EM MONOTERAPIA OU EM TERAPIAS DE ASSOCIAÇÃO (51) | 33 |

Índice de Figuras:

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| FIGURA 1- ALGORITMO DE TRATAMENTO EM DIABÉTICOS SEM DCV, DRC, IC OU DOENÇA ATEROSCLERÓTICA COM BASE NA ADA/EASD. (12) | 16 |
| FIGURA 2- ALGORITMO DE TRATAMENTO EM DIABÉTICOS COM DCV, DRC, IC OU DOENÇA ATEROSCLERÓTICA COM BASE NA ADA/EASD. (12) | 17 |
| FIGURA 3- FOREST PLOT PARA RESULTADO CARDIOVASCULAR COMPOSTO EM PACIENTES COM DMT2 COM DCVA ESTABELECIDO OU FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES (54)..... | 36 |
| FIGURA 4- FOREST PLOT PARA RESULTADO RENAL COMPOSTO EM PACIENTES COM DMT2 COM DCVA ESTABELECIDO OU FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES (54)..... | 36 |
| FIGURA 5- RESULTADOS EM SUBGRUPOS DE PACIENTES COM E SEM DCVA NA LINHA DE BASE PARA TODOS OS 5 ENDPOINTS (58)..... | 38 |
| FIGURA 5- RESULTADOS EM SUBGRUPOS DE PACIENTES COM E SEM DCVA NA LINHA DE BASE PARA TODOS OS 5 ENDPOINTS (59)..... | 38 |

Introdução

1.1 Epidemiologia da Diabetes

A Diabetes é uma doença crónica caracterizada pela perda da capacidade do pâncreas em produzir insulina (Diabetes Mellitus Tipo 1), ou pela incapacidade do corpo em usar efetivamente a insulina que produz (Diabetes Mellitus Tipo 2). A insulina é uma hormona que regula os níveis de glucose no sangue, sendo a hiperglicemia (aumento dos níveis séricos de glucose acima dos valores de referência > 126 mg/dl e/ou a hemoglobina glicada HbA1c o biomarcador mais importante, cujo valor de referência > 6,5%) o efeito mais comum da Diabetes não controlada, que com o passar do tempo tende a provocar sérios danos a múltiplos sistemas do corpo (1). O sistema cardiovascular é o mais afetado pelo aumento da concentração de glucose e sabe-se que a Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2) está associada a um aumento de morbidade e mortalidade cardiovascular (2). Pacientes com DMT2 têm um risco aumentado, duas a quatro vezes, de desenvolver uma doença coronária isquémica, um risco de desenvolvimento de acidente vascular cerebral duas a cinco vezes superior e consequentemente um risco aumentado de morte prematura, uma vez que estas são duas das principais causas de morte a nível global (2). Embora o sistema cardiovascular seja o mais afetado, distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas, neuropatia, cegueira, doença renal, assim como amputações são outras complicações comuns da diabetes (3).

De acordo com a Federação Internacional da Diabetes (FID), em 2019, as estimativas apontavam para 463 milhões de pessoas atingidas a nível mundial pela pandemia de diabetes, sendo que esta doença terá sido responsável por 11,3% da globalidade de mortes que ocorreram nesse ano. Estima-se que a sua prevalência global possa, nas próximas duas décadas, aumentar para valores cerca de 50% acima da atual, dando assim seguimento à escalada exponencial que se tem vindo a verificar ao longo dos anos (4). Esta crescente prevalência de diabetes é impulsionada por uma complexa interação de fatores socioeconómicos, demográficos, ambientais e genéticos. O aumento contínuo é em grande parte devido ao aumento da DMT2 a forma mais comum da doença, constituindo cerca de 90% do total de casos reportados e fatores de risco relacionados, nomeadamente níveis crescentes de obesidade, dietas não saudáveis e inatividade física generalizada (sedentarismo) (4).

A par dos problemas de saúde mencionados acima, os custos económicos diretos e indiretos para os pacientes e para a própria sociedade também constituem um elevado encargo associado

a esta patologia. Estima-se que os gastos globais anuais diretos em saúde com a diabetes ascendam a 760 bilhões de dólares, sendo que projeções levadas a cabo pela FID apontam para valores na ordem dos 845 bilhões a ser atingidos no ano de 2045 (4).

Também em Portugal a diabetes constitui um importante problema de saúde pública, com as estimativas do último relatório do Observatório Nacional da Diabetes (relativo a 2015) a apontar para uma prevalência de 13%, na faixa etária entre os 20 e os 79 anos, o que corresponde a mais de 1 milhão de portugueses, sendo que 44% dos casos ainda não tinha sido diagnosticado (5). O relatório anual nacional emitido em 2016 concluiu ainda a existência de um forte aumento da prevalência da Diabetes com a idade o que está de acordo com a tendência global (5). A acompanhar esta escalada da prevalência de diabetes encontra-se o aumento do consumo de medicamentos, quer em valor quer em volume. Em 2015 os custos com a diabetes representaram 1% do PIB português e 12% da despesa em saúde (5).

1.2 Etiologia da Diabetes

A Diabetes Mellitus Tipo 1 pertence a um grupo de doenças conhecidas como doenças autoimunes, ou seja, ocorre quando o próprio sistema imunológico (SI), responsável por proteger o organismo contra doenças através da deteção e neutralização de agentes patogénicos, ataca e destrói as células beta produtoras de insulina localizadas nas ilhotas de Langerhans no pâncreas (6). Até à data apenas existem teorias sobre o que leva o SI a agir dessa forma, não havendo qualquer evidência concreta. No entanto, alguns investigadores defendem a hipótese de que a DMT1 possui uma etiologia multifatorial na qual os fatores genéticos e ambientais (ex. infeção viral ou bacteriana) desempenham um papel preponderante (6,7).

A Diabetes Gestacional (DG) corresponde ao subtipo de intolerância aos hidratos de carbono diagnosticado ou detetada pela primeira vez no decurso da gravidez. A DG é causada por mudanças hormonais características desta fase, juntamente com fatores genéticos e estilo de vida. Ocorre em cerca de 3-5% do total de gravidezes, ou seja, 1 em cada 20 grávidas desenvolverá Diabetes Gestacional (6,7).

Relativamente ao tipo de diabetes mais comum a Diabetes Mellitus Tipo 2, na sua etiopatogenia intervêm um conjunto amplo de fatores, entre os quais se destacam a deficitária capacidade secretora das células beta pancreáticas, assim como a resistência à ação da insulina, muitas vezes relacionada com o estilo de vida sedentário, excesso de peso e a obesidade (6,7). Além destes ainda se encontram em evidência a hiperglucagonemia inadequada, a deficiência de

hormonas incretinas, o aumento exagerado de cortisol (síndrome de Cushing), o aumento na reabsorção renal da glucose, a deficiente capacidade de frenagem da lipólise. Destaca-se ainda a DMT2 iatrogénica provocada por determinados fármacos como: glucocorticoides, diuréticos, antiepiléticos, alguns antirretrovirais usados no VIH. Por último os fatores genéticos, ambientais e a história familiar tal como na DMT1 também constituem causas a ter em conta (6,7).

1.3 Abordagem Terapêutica da Diabetes Mellitus Tipo 2

A DMT2 é uma doença crónica complexa com uma evolução progressiva, pelo que o tratamento e a gestão da doença configuram um grande desafio. A coexistência de múltiplos defeitos fisiopatológicos na génese da DMT2, implicam a necessidade de disponibilidade de múltiplos fármacos com mecanismos de ação distintos, associados e em sinergia com terapêutica não farmacológica individualizada de modo a garantir o seu controlo (8).

À luz da evidência científica hodierna a ADA (*American Diabetes Association*) em conjunto com a EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) publicaram no decorrer de 2018 um Relatório de Consenso, no qual surgem atualizadas as recomendações para o tratamento da hiperglicemia na diabetes tipo 2 e no qual defendem que os objetivos primordiais da abordagem terapêutica são prevenir ou retardar complicações associadas à doença e otimizar a qualidade de vida do doente (9). Das recomendações apresentadas, com base nas últimas evidências reportadas, destacam-se: A correção do estilo de vida com a adoção de hábitos alimentares e de exercício físico adequado na pessoa com diabetes e que deve ser transversal a todas as fases do tratamento; A Educação Terapêutica (ET) ou DSMES (Diabetes Self-Management Education and Support) é essencial nos cuidados prestados à pessoa com Diabetes tipo 2; A individualização da terapêutica e a centralidade na pessoa com Diabetes são fundamentais (9).

A intervenção ao nível do regime alimentar deve dar resposta às necessidades nutricionais individuais, tendo em consideração as preferências culturais, escolhas pessoais, e motivação para mudar, e assegurar que a qualidade de vida é otimizada. Ensaios clínicos aleatorizados demonstraram que os indivíduos com alto risco de desenvolver DMT2, foram capazes de reduzir o aparecimento da diabetes com intervenções específicas no estilo de vida (3). As evidências suportam a importância de manter uma alimentação saudável e equilibrada com a predominância de frutas, vegetais, fibras e proteínas com baixo teor de gordura. Neste caso é

mais importante controlar o tipo e a qualidade de gordura consumida, em vez da quantidade total, segundo as diretrizes da ADA (3,13).

Em termos de exercício físico, a evidência aponta para uma melhoria do estado geral de saúde, e no caso particular da diabetes uma melhoria na sensibilidade à insulina, com a prática de exercícios durante 60 minutos ou mais, de intensidade moderada/vigorosa, focados no treinamento aeróbio, de resistência muscular e fortalecimento ósseo pelo menos 3 dias por semana (3,13). Devem ainda ser estabelecidos planos e objetivos para tratamento e prevenção de fatores de risco agravantes da diabetes e doença cardiovascular, como a obesidade e o tabagismo (10). Para adultos com DMT2 que estão acima do peso, os benefícios clínicos podem ser vistos com uma perda de peso mínima de 3-5% do peso corporal. A perda de peso modesta e sustentada demonstrou ajudar na melhoria do controle da glicemia e na redução da dose necessária (3).

Quando as mudanças no estilo de vida não são suficientes para atingir ou manter as metas glicêmicas e travar a progressão da doença, então intervenções farmacológicas devem ser implementadas (3,13). Relativamente à abordagem farmacológica a estratégia passa pela delimitação de metas individualizadas atendendo às idiossincrasias e singularidades inerentes a cada caso, sendo que na decisão clínica deve ser sempre acutelada a presença de doença renal crônica (DRC) ou doença cardiovascular (DCV), assim como outras comorbidades. Deve também dar-se particular atenção aos idosos, aos obesos e aos doentes em risco de hipoglicemia. É preciso ainda ter em linha de conta o tempo de duração da diabetes, a motivação/capacidade para a autogestão da doença assim como os aspetos socioeconómicos (9,10).

Além disso, os fármacos disponibilizados atualmente no mercado atuam a diferentes níveis nas vias fisiopatológicas da doença, o que leva à ocorrência de uma diversificação de efeitos secundários e alterações a nível metabólico, por exemplo, aumento/diminuição de peso, retenção de líquidos, efeitos cardiovasculares, desconforto gastrointestinal, incluindo náusea, vômitos e diarreia e risco de hipoglicemia. Em tese, a seleção da terapêutica farmacológica, além de ser influenciada pelo perfil dos efeitos secundários, depende, entre vários fatores, do perfil glicémico, necessidade de monitorização, preferências do doente, eventuais benefícios adicionais (ex. perda de peso/ diminuição da pressão arterial) e do preço da medicação (9,10).

A educação terapêutica e a centralidade na pessoa consistem num envolvimento integral do doente em todas as fases de evolução da doença e tratamento, além do seu envolvimento na tomada de decisão informada e partilhada. Esta convivência conseguida entre as principais partes

envolvidas na abordagem terapêutica, constitui um fator fulcral para o sucesso da adesão à terapêutica, sucesso este, que irá condicionar diretamente a efetividade de todo o processo. Em função disso a compreensão do doente dos benefícios/riscos dos medicamentos e a complexidade do regime adotado são incógnitas a ter em conta nesta equação, uma vez que um dos fatores comum e variáveis passíveis de erro em todos os momentos da terapêutica é o próprio doente. Isto constitui, geralmente, um desafio para os médicos, em particular perante uma população muitas vezes com baixa literacia, pouco informada, indiferenciada e com baixos recursos económicos (9,10). Posto isto, urge a necessidade de avaliar as particularidades essenciais de cada doente, ponderar fatores específicos que tenham repercussão na escolha do tratamento e implementar um esquema de tratamento que vise sempre os objetivos primordiais.

1.4 Opções de terapêutica farmacológica

A DMT2 tornou-se num grande problema de saúde pública a nível mundial com um elevado impacto socioeconómico. Por essa razão tem havido uma maior urgência de investir na pesquisa da diabetes e em meios de a tratar e controlar, sendo que esta medida tem contribuído para o aumento do arsenal terapêutico, quer em variedade, quer em quantidade. Contudo, apesar dos esforços nesse sentido, nenhuma cura foi desenvolvida, portanto, todas as terapias disponíveis atualmente atuam como redutores de glucose e ajudam no controlo da glicémia.

Como tratamento farmacológico de primeira linha está preconizado a utilização de metformina em monoterapia, com a exceção de situações em que seja contra-indicada ou haja intolerância a esta substância ativa (8-15). Nos casos em que o valor-alvo de HbA1c não seja alcançado decorridos três meses de farmacoterapia, dever-se-á ponderar a intensificação do tratamento com o aumento da dose e/ou associação de um segundo fármaco pertencente a outra classe terapêutica (3,11-15).

No que concerne à terapêutica de segunda linha as propostas apresentadas são mais flexíveis e passíveis de sofrer alteração, tendo em conta o perfil diversificado dos doentes e dada a evidência crescente da necessidade da individualização terapêutica (9-15). Dentro do arsenal terapêutico utilizado na DMT2 existe uma ampla variedade de medicamentos que têm alvos distintos com o objetivo comum de reduzir os níveis de glucose no sangue. As classes terapêuticas disponíveis na atualidade compreendem: as Biguanidas (Metformina), Sulfonilureias (ex. Gliclazida), inibidores (i-DPP4) dipeptidil peptidase-4 (ex. Sitagliptina), Tiazolidinedionas (ex. Pioglitazona), agonistas do recetor do peptídeo 1 semelhante ao

glucagon (GLP-1) (ex. Dulaglutido) e os inibidores do cotransportador 2 de sódio/glucose (SGLT2) (ex. Empaglifozina) (Figuras 1 e 2). Estes fármacos possuem mecanismos de ação diferentes, podem atuar: estimulando a produção de insulina; melhorando a sensibilidade dos recetores à insulina; inibindo a absorção de glucose; ou aumentando a excreção de glucose na urina (glicosúria) (13). A terapia injetável com insulina deve ser ponderada apenas quando se verificar a presença de sintomas de hiperglicemia, ou quando os valores de glicemia sejam superiores a ≥ 300 mg/dl[16,7mmol/l] e/ou HbA1c com valores superiores a $\geq 10\%$ [86mmol/mol] (3).

Em estágios mais avançados da DMT2, quando o controle glicémico não é conseguido utilizando as estratégias anteriores, uma segunda intensificação deve ser feita, que consiste na introdução de um terceiro fármaco à terapêutica, ou então início da terapia injetável em associação, quando necessário (3,12-15). Segundo a Direção Geral de Saúde em Portugal o início da terapia com insulina é recomendada quando: após 3 meses de otimização de monoterapia com antidiabético oral (ADO) associado a medidas não farmacológicas não se alcança o controlo glicémico ($HbA1c \geq 9\%$); ou, após 3 a 6 meses de otimização de medidas não farmacológicas e terapia dupla com ADO, com controlo metabólico inadequado, é pretendido reduzir o HbA1c em 1% (11).

A terapêutica de associação desde o diagnóstico pode permitir atingir os objetivos terapêuticos de uma forma mais célere do que a associação sequencial, no entanto não existe evidência concreta de que este encurtamento de tempo confira benefícios adicionais aos doentes (8,9,12).

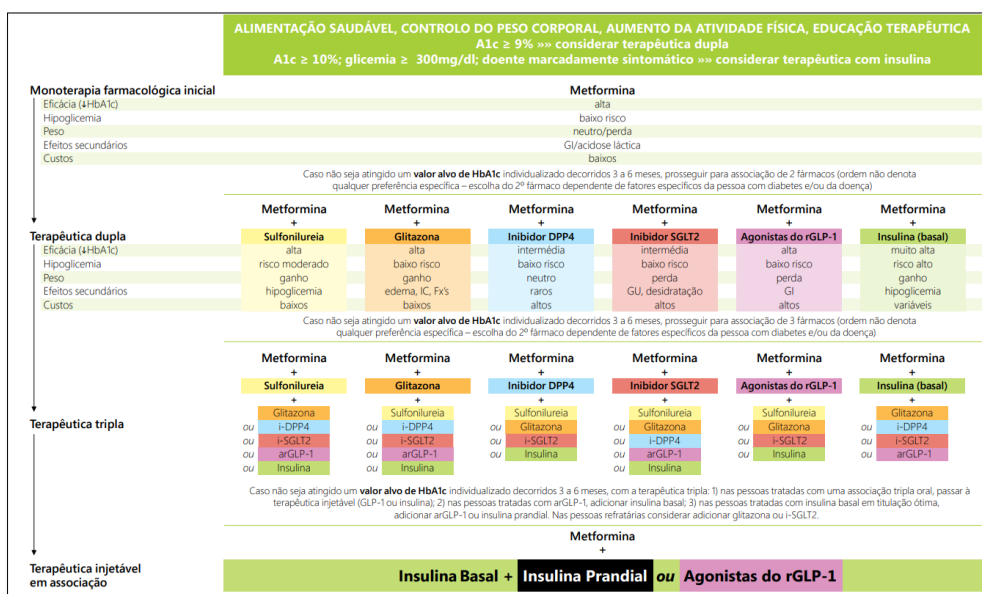


Figura 1- Algoritmo de tratamento em diabéticos sem DCV, DRC, IC ou doença Aterosclerótica com base na ADA/EASD. (12)

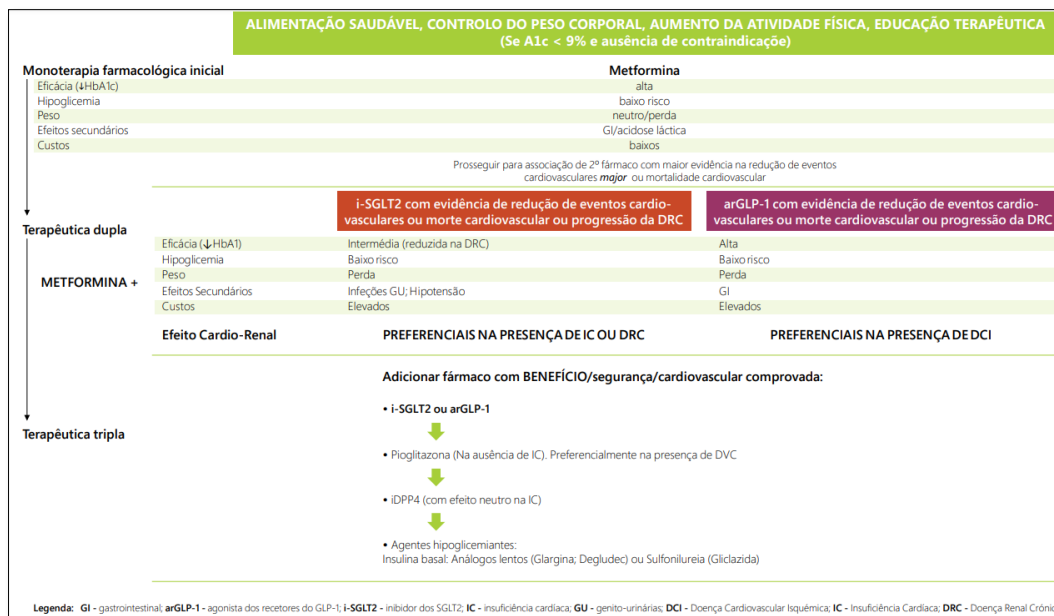


Figura 2- Algoritmo de tratamento em diabéticos com DCV, DRC, IC ou doença Aterosclerótica com base na ADA/EASD. (12)

1.5 Inibidores do Cotransportador de Sódio-Glucose 2 (SGLT-2)

Já na década de 1930 os investigadores tinham observado a importância do papel do rim na homeostase da glucose. Nessa pesquisa os investigadores concluíram que quase toda a glucose filtrada pelo glomérulo era reabsorvida pelo túbulo proximal do rim. Eles descobriram ainda que a reabsorção da glucose poderia ser inibida com a utilização de um composto: a florizina, um glicosídeo fenólico de ocorrência natural encontrado na casca de macieiras (17,18). Esta descoberta abriu portas a um novo potencial tratamento para a diabetes. No entanto esta substância não era perfeita, uma vez que tinha uma baixa biodisponibilidade oral pelo facto de ser facilmente hidrolisada pelas B-glicosidases intestinais, possuía uma semivida curta e uma fraca seletividade para os recetores dos cotransportadores de sódio e glucose (SGLT1/SGLT2) (17,18). Este glicosídeo original foi sofrendo sucessivas alterações até chegar às moléculas atuais que compõem a classe dos inibidores SGLT2 (18).

Existem duas categorias díspares de transportadores de glucose que atuam sinergicamente, para promover a reabsorção de glucose do lúmen tubular: Transportadores de glucose, GLUT (GLucose Transportes) e os Cotransportadores de sódio e glucose, SGLT (Sodium Glucose coTransporters). Os GLUTs são transportadores passivos, responsáveis pela difusão facilitada de glucose de acordo com o seu gradiente de concentração sem o uso de energia (transporte

facilitado). Por outro lado, os cotransportadores de sódio e glucose, membros da família SGLT são capazes de transportar glucose contra o seu gradiente de concentração através do dispêndio de energia (transporte ativo) (17,18). Desta família os membros mais conhecidos, SGLT1 (transportador com alta afinidade e baixa capacidade) e SGLT2 (transportador com baixa afinidade e alta capacidade) desempenham um papel decisivo na reabsorção de glucose do lúmen intestinal e tubular para o interior da célula epitelial (16,18).

Estudos sugerem que o SGLT2 devido à sua alta capacidade de transporte é responsável por cerca de 90% da reabsorção de glucose nos segmentos iniciais do túbulo contornado proximal, enquanto o SGLT1 medeia o transporte dos 10% remanescentes dada a sua localização mais distal e maior afinidade para a glucose. Portanto, em condições fisiológicas, toda a glucose filtrada é reabsorvida e um rim saudável pode reabsorver até 180g de glucose por dia (17,18).

Contudo, os inibidores do SGLT2 apenas são capazes de inibir em 50% a reabsorção de glucose filtrada (19), o que resulta num aumento da quantidade excretada de glucose na urina (glicosúria) e leva a uma redução da concentração de glucose no sangue. A quantidade de glucose excretada na urina em indivíduos com DMT2 é maior comparativamente com indivíduos saudáveis. (17,18). No entanto o risco de hipoglicémia é mínimo (20), uma vez que o mecanismo de ação desta classe de fármacos é independente da ação da insulina, dependendo apenas dos níveis de glucose no sangue e da TFG, podendo assim, ser implementado em qualquer estadio da doença (17,18,20). Existem quatro inibidores do SGLT2 aprovados pela FDA nos EUA desde 2013: Canagliflozina, Empagliflozina, Dapagliflozina e Ertugliflozina (17). Na Europa por seu turno estes 4 também foram aprovados pela EMA Canagliflozina (Invokana®); Dapagliflozina (Forxiga®); Empagliflozina (Jardiance®) e Ertugliflozina (Steglatro®), estando o seu uso exclusivamente autorizado para o tratamento da diabetes tipo 2 (21).

As diretrizes atuais sugerem que os inibidores de SGLT2 têm indicação em monoterapia, quando a dieta e o exercício não são suficientes para proporcionar um controlo glicémico adequado, ou quando os pacientes possuem alguma contraindicação ou intolerância à metformina (12,17,18). Têm indicação como terapêutica dupla/tripla associada à metformina, outro antidiabético oral ou à insulina, quando estes, acompanhados da devida implementação das medidas gerais de atuação sobre o estilo de vida, não são suficientes para proporcionar um controlo metabólico adequado ([Figura 1](#) e [2](#)). Além dos efeitos no controlo da glicemia e na progressão da DMT2, os inibidores do SGLT2 têm outros efeitos benéficos não glicémicos,

nomeadamente: redução do peso corporal, aumento nas concentrações plasmáticas de HDL, redução na pressão arterial e efeito protetor renal (diminuição de albuminúria) (22). Ao promover a excreção de glucose pelo trato urinário (glicosúria), a terapia com os inibidores do SGLT2 está relacionada a um aumento no número de casos de infeções do trato urogenital (17,20,22), bem como reações adversas associadas à depleção de volume (ex. hipotensão), desidratação, aumento da sede, frequência urinária, aumento do risco de amputação, aumento do risco de fraturas ósseas e desenvolvimento de cetoacidose diabética (CAD) (17,22).

A partir do momento que esses medicamentos podem causar alterações no volume sanguíneo e na pressão osmótica, é expectável que possam alterar a função cardiovascular e renal.

1.6 Eficácia vs. Efetividade

Os ensaios clínicos são estudos científicos que implicam um conjunto de procedimentos de investigação e de desenvolvimento de medicamentos, de modo a avaliar a segurança, qualidade e eficácia dos mesmos (23). A sua realização permite encontrar novas e melhores formas de prevenir, diagnosticar, tratar e controlar doenças e os seus sintomas. Normalmente a sua execução segue uma linha sequencial dividida em fases, pelas quais os candidatos a novos fármacos têm de passar (23,24). Inicialmente são testados em laboratório *in vitro* e *in vivo* (ensaios pré-clínicos) de modo a aferir acerca da sua toxicidade e segurança, assim como farmacocinética e farmacodinâmica. Estando aptos e havendo demonstrado serem seguros passa-se à fase I onde serão testados em seres humanos, num grupo normalmente reduzido de voluntários saudáveis ou pessoas com a doença (20-100), com o intuito de averiguar o perfil de segurança do potencial medicamento e a avaliar a ADME (absorção, distribuição, metabolismo e excreção), ou seja, o perfil farmacocinético (24). Concluída a fase I passa-se à fase II, que tem por objetivo avaliar a eficácia terapêutica de um novo fármaco em doentes (100-300) com a doença/condição clínica em estudo, avaliando simultaneamente a sua segurança. É nesta fase que geralmente se estabelece a dose/posologia (24). Havendo completado as duas primeiras fases com sucesso, segue-se uma terceira fase com um envolvimento bem mais alargado da população (300-3000), onde os critérios de inclusão/exclusão são mais próximos àqueles da “vida real”. Estes ensaios muitas vezes são multicêntricos, multinacionais e comparativos, podendo demorar vários anos até serem concluídos. Nesta fase são avaliadas a eficácia, as interações e contraindicações a longo prazo e procede-se à confirmação do perfil de eficácia e segurança (24). Os medicamentos bem-sucedidos nos ensaios de fase III podem candidatar-se a uma aprovação do medicamento, pedido de AIM (autorização de introdução no mercado) que,

se for aprovado, passa a poder ser comercializado (23,24). Existe ainda uma fase subsequente, a fase IV, que compreende os ensaios pós-AIM, onde são avaliados: os riscos e benefícios do medicamento a longo prazo; possíveis efeitos secundários raros e segurança do medicamento a longo prazo e se o medicamento é eficaz quando usado num âmbito mais alargado (24).

Os ensaios clínicos podem ser colocados num plano contínuo, como uma progressão de estudos de eficácia para estudos de efetividade. A eficácia pode ser definida como o desempenho de um ensaio clínico em circunstâncias ideais e controladas, enquanto a efetividade se refere ao desenvolvimento de um estudo observacional em configurações e condições do “mundo real” (25,26). Os ensaios controlados aleatorizados (ECA) são os estudos padrão (Gold-standard) para comprovar a eficácia, segurança, qualidade dos medicamentos e, por esse motivo, o suporte para os pedidos de AIM (25). A alta validade interna destes estudos reside no facto dos ECA derivarem de um processo de aleatorização altamente padronizado (duplo-cego controlado por placebo ou comparador ativo) com critérios de inclusão/exclusão rigorosos o que minimiza os vieses e permite um grande controlo das variáveis (26). Os ECA geralmente são conduzidos com equipamentos de alta qualidade e seguidos por profissionais altamente experientes, além disso, eliminam problemas de acesso (o medicamento é fornecido gratuitamente), recomendações do fabricante e a aceitação e adesão do paciente. Estes factos representam um problema para a validade externa dos ensaios, uma vez que as condições clínicas “reais” onde os medicamentos são usados diferem daquelas que encontram sob o ambiente de um ECA (26).

A diferença nos resultados clínicos entre os ECAs e a prática clínica de rotina surge principalmente porque as características da população que usa o medicamento são diferentes da população dos ECAs e porque na prática clínica de rotina não se consegue ter o mesmo controlo sobre as variáveis, como é o caso da adesão à terapêutica e o esquecimento/flutuações no regime da toma da medicação, por exemplo (26). A partir daqui surgiu o conceito de “Efficacy-Effectiveness Gap” (EEG). A razão desta lacuna existente entre os ECAs e os estudos observacionais de “mundo real” assenta em três paradigmas: A questão do comportamento em relação à prescrição e uso do medicamento, que pode ser explicado pelos diferentes contextos de prestação de cuidados de saúde, incluindo o “comportamento” dos cuidadores e a adesão dos pacientes ao tratamento; O quesito do método usado e da medida, pode ser explicado pelos diferentes desenhos e métodos de estudo usados para avaliar o impacto dos fármacos (estudos de eficácia vs. estudos de efetividade); O problema do aumento da interação e variabilidade da

resposta ao medicamento, que pode ser relacionado a uma combinação de fatores genéticos, biológicos (ex. sexo, idade, peso corporal, comorbidades), ambientais (ex. dieta, poluição do ar, etc.) e comportamentais (ex. prescrição off-label, adesão e erros de medicação) (27).

Objetivos

O presente estudo tem como objetivos principais:

1. Analisar a eficácia e efetividade do uso de inibidores SGLT2 na DMT2 comparativamente ao placebo e a outros fármacos antidiabéticos
2. Analisar potenciais benefícios/riscos cardiovasculares e renais no uso de inibidores SGLT2

Métodos

Foi efetuada uma revisão de literatura publicada nas bases de dados eletrônicas PubMed e ScienceDirect e feita uma pesquisa com as palavra-chave ensaios clínicos aleatorizados (RCTs-Randomized Clinical Trials), duplamente-cegos (double-blind) e controlados por placebo ou comparador ativo, revisões sistemáticas e meta-análises envolvendo os inibidores SGLT2. Foram excluídos outros estudos prospectivos e não aleatorizados.

A estratégia de pesquisa incluiu quaisquer estudos em inglês desde 2012 até 2020. Através do rastreio dos títulos e do abstract foram incluídos estudos que apresentassem resultados sobre a eficácia e efetividade dos inibidores SGLT2 no controlo da glicémia comparativamente ao placebo ou outros fármacos antidiabéticos, também foram relevantes resultados cardiovasculares compostos, mortalidade por causas cardiovasculares, infartos do miocárdio não fatais, acidentes vasculares cerebrais (AVC) e hospitalizações por insuficiência cardíaca, assim como estudos com relatos de efeitos em biomarcadores renais. Os resultados dos biomarcadores renais variaram de ensaio para ensaio, mas geralmente incluíam a duplicação da creatinina sérica ou redução de 40 % na taxa de filtração glomerular, início da terapia de substituição renal ou morte devido a doença renal.

Resultados

2.1 Eficácia dos inibidores de SGLT2 na redução da glicemia

Antes de ser solicitado um pedido de AIM, todos os candidatos a novos agentes antidiabéticos devem apresentar resultados consolidados que comprovem a sua eficácia e segurança no controlo da glicémia. A análise e avaliação desse controlo glicémico geralmente é efetuada através da observação de biomarcadores como: a Hemoglobina Glicada (HbA1c); os níveis de glucose plasmática em jejum (FPG) e glucose pós-prandial (PPG). Os inibidores SGLT2 até chegarem ao ponto de serem comercializados tiveram de passar por uma bateria exaustiva de testes, inclusive ensaios de fase III, duplamente cegos, controlados por placebo, que examinaram o seu efeito glicémico quando adicionados a pacientes sem tratamento farmacológico prévio (como tratamento inicial) ou pacientes previamente tratados com metformina, SU, TZD, AR-GLP1 ou insulina basal como monoterapia.

2.1.1 Dapagliflozina (Dapa)

A dapagliflozina, desenvolvida pela Bristol-Myers Squibb (Nova Iorque, EUA) e AstraZeneca (Wilmington, EUA), foi aprovada pela EMA em novembro de 2012 e pela FDA como terapêutica da DMT2 em janeiro de 2014. É um inibidor competitivo, seletivo e reversível dos SGLTs, sendo 1200 vezes mais seletivo para o SGLT2 em relação ao SGLT1. A seletividade das moléculas para a inibição do SGLT2, é vantajosa, uma vez que a inibição dos SGLT1 tem, por vezes, como consequência transtornos gastrointestinais. Além disso possui uma ligação C-glicosídeo o que lhe confere uma grande estabilidade, permitindo assim uma toma diária única. Tem também uma semivida de aproximadamente 12,9 horas, sendo que a sua concentração plasmática máxima é atingida cerca de duas horas após a toma. É rapidamente absorvida após administração oral possuindo uma biodisponibilidade oral absoluta de 78% (28). A metabolização da dapagliflozina ocorre predominantemente por uma enzima presente no fígado e rim, a UDP-glicuronosiltransferase 1-9 (UGT1A9) produzindo o principal metabolito inativo, dapagliflozina 3-O- glicuronídeo. A depuração renal é mínima com valores < 2% da dose a serem recuperados na urina, na forma original (29).

A dapagliflozina é comercializada sob o nome Forxiga® e encontra-se disponível na forma de comprimidos de 5 e 10 mg.

Na medida em que os efeitos da dapagliflozina estão tão dependentes da função renal, a sua eficiência é reduzida nos doentes com função renal comprometida, razão pela qual não é recomendada a sua utilização em pacientes com disfunção renal moderada a grave, que apresentem uma taxa de filtração glomerular [TFG] < 60 ml/min e deve ser descontinuado naqueles que tenham uma TFG persistentemente abaixo de 45 ml/min. Em situações de doença hepática é aconselhável uma dose inicial de 5 mg (30). A idade, raça, peso corporal e sexo não tem influência significativa na sua eficácia, no entanto, devido à ausência de estudos nesse sentido, a toma de dapagliflozina não é recomendada em pacientes com idades superiores a 75 anos ou inferiores a 18 anos (31).

Ensaio clínico realizados comprovaram que a dapagliflozina quando usada em monoterapia é eficaz na redução da glicémia em pacientes com DM2 sem tratamento prévio, como foi demonstrado com reduções de HbA1c versus placebo de um mínimo de 0,66% até um máximo de 0,84%. Ao mesmo tempo a Dapa levou a uma redução nos níveis de FPG em comparação com o placebo. Além disso a terapia combinada de metformina e dapagliflozina 10 mg também se mostrou eficaz quando comparada individualmente com a monoterapia de metformina ou dapagliflozina assinalando um efeito sinérgico das duas classes farmacológicas quando usadas em conjunto ([Tabela 1](#)). Esta molécula demonstrou ainda não ser inferior à glipizida quando adicionada à metformina e revelou-se igualmente eficaz quando adicionada a um esquema terapêutico previamente composto com outros ADO (metformina, glimeperida, pioglitazona, sitagliptina), assim como quando associada à insulinoterapia, verificando-se uma redução significativa de HbA1c e do peso corporal, além do efeito poupador na insulina. Esses efeitos benéficos foram mantidos a longo prazo, conforme é demonstrado em estudos estendidos por até 2 anos (32).

Uma meta-análise concluiu que a dapagliflozina foi tão eficaz na redução de HbA1c quando adicionada à monoterapia de metformina quanto os i-DPP4, TZD e SUs. Neste estudo o impacto da Dapa na redução de HbA1c foi de -0,08% em relação à induzida por i-DDP4s e -0,02% em relação à induzida por TZDs, enquanto uma redução semelhante de hemoglobina glicada foi observada quando comparado ao tratamento com SUs (33).

Em suma, os estudos efetuados até então com esta molécula evidenciaram que a mesma em monoterapia ou em terapia dupla/tripla em associação com metformina e/ou outro ADO ou insulina tem a sua ação comprovada tanto na redução de HbA1c quanto na redução de peso, como demonstrado na [Tabela 1](#).

Tabela 1- Efeitos observados nos níveis de HbA1c e no peso corporal nos principais estudos com a utilização de dapagliflozina em monoterapia ou em terapias de associação (32).

| | Terapia de combinação | Linha de base* | Intervenção | Alteração da HbA1c (%)[§] | Alteração de peso (kg)[#] |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Dapagliflozina, 24 semanas (Ferrannini et al., 2010) | Intervenção não farmacológica | N = 485 HbA1c 7,0-10% | Dapagliflozina 2.5-5-10 mg comparação com placebo | -0,66 (0,15) | -1,0 (0,6) |
| Dapagliflozina, 24 semanas (Bailey et al., 2012) | Intervenção não farmacológica | N = 282 HbA1c 7,0- 10% | Dapagliflozina 1- 2.5-5 mg comparação com placebo | -0,84 (0,17) | -1,7 (0,6) |
| Dapagliflozina, 24 semanas (Ji et al., 2014) | Intervenção não farmacológica | N = 393 HbA1c 8,1- 8,4% | Dapagliflozina 5- 10 mg comparação com placebo | -0,82 (0,10) | -2,0 (0,3) |
| Dapagliflozina, 24 semanas (Bailey et al., 2010) | Metformina | N = 546 HbA1c 7,9- 8,2% | Dapagliflozina 2.5-5-10 mg comparação com placebo | -0,54 (0,10) | -2,0 (0,3) |
| Dapagliflozina, 24 semanas (Henry et al., 2012) | Intervenção não farmacológica | N = 641 HbA1c 9,1% | DAPA 10 mg + MET (1929 mg) vs. Dapagliflozina 10mg vs. Metformina (1950 mg) | -0.53(0.11) (DAP+MET vs. DAP mono) -0.54(0.11) (DAP+MET vs. MET mono) | -2.0 (0.3) (DAP+MET vs. MET mono) |
| Dapagliflozina, 24 semanas (Wilding et al., 2012) | Vários ADO ou insulina | N =808 HbA1c 8,5- 8,6% | Dapagliflozina 2.5-5-10 mg comparação com placebo | -0,57 (0,08) | -2,0 (0,3) |
| <p>* N = número de pacientes</p> <p>§ Efeito na HbA1c da dose mais alta de iSGLT2 menos o efeito placebo</p> <p># Alteração de peso adicional vs. Placebo ou controle com dose mais alta de iSGLT2</p> | | | | | |

2.1.2 Canagliflozina (Cana)

O primeiro inibidor de SGLT2 a ser aprovado pela FDA nos EUA foi a canagliflozina (desenvolvido pela Johnson & Johnson, New Brunswick, NJ, EUA) em março de 2013, tendo sido o segundo inibidor a ser aprovado pela EMA em setembro de 2014 (36). É um inibidor altamente potente e reversível dos SGLT2 (160 vezes mais seletivo para SGLT2 em relação ao SGLT1) (37).

A canagliflozina é comercializada como substância ativa do medicamento Invokana® e encontra-se disponível na forma de comprimidos de 100 e 300 mg. Possui uma semivida de eliminação de aproximadamente 10,6 e 13,1 horas, respectivamente, sendo que a sua concentração plasmática máxima é atingida cerca de 1 a 2 horas após a toma. O estado estacionário é atingido após 4 dias a 5 dias de doses únicas diárias com 100 mg a 300 mg de canagliflozina. A biodisponibilidade oral média absoluta da canagliflozina é de, aproximadamente, 65%, sendo que na sua maioria (cerca de 99%) encontra-se ligada às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina (38).

O seu metabolismo ocorre essencialmente por processos de O-glucuronidação pelo UGT1A9 e UGT2B4, dando origem a dois metabolitos quimicamente inertes. A sua excreção é feita por via renal (~33% menos de 1% inalterada) e pelas fezes (~41,5% maioritariamente inalterada) (38).

Os comprimidos devem ser administrados uma vez por dia, de preferência antes da primeira refeição diária, sendo a dose inicial recomendada de 100 mg. (39).

Uma vez que a eficácia desta classe terapêutica de inibidores de SGLT2 está dependente da função renal, a mesma encontra-se reduzida nos doentes com função renal comprometida, logo não está recomendada a utilização de canagliflozina em pacientes com disfunção renal grave, como já se tinha verificado com a Dapa. Nos doentes com disfunção renal moderada, a dose deve ser restrita a 100 mg/dia. Relativamente à disfunção hepática a dose de fármaco não tem de ser obrigatoriamente adaptada (38).

O efeito da idade, índice de massa corporal, género e raça são clinicamente insignificantes, não havendo atualmente estudos sobre os efeitos a nível da gravidez, população pediátrica e amamentação (38).

Ensaio clínico aleatorizado com a canagliflozina demonstraram quer em monoterapia, quer em esquemas de combinação com outros ADO e insulina a sua eficácia no controlo glicémico e na redução do peso corporal ([Tabela 2](#)).

Tabela 2- Efeitos observados nos níveis de HbA1c e no peso corporal nos principais estudos com a utilização de canagliflozina em monoterapia ou em terapias de associação (32)

| | Terapia de combinação | Linha de base* | Intervenção | Alteração da HbA1c (%)^{\$} | Alteração de peso (kg)[#] |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Canagliflozina, após 26 semanas (Stenlöv et al. 2013) | Intervenção não farmacológica | N=584 HbA1c 8,0-8,1% | Canagliflozina 100-300 mg comparação com placebo | -1,16 (0,08) | -3,3 (0,4) |
| Canagliflozina, após 26 semanas (Lavallegonzález et al., 2013) | Metformina | N=1284 HbA1c 7,9-8,0% | Canagliflozina 100-300 mg comparação com sitagliptina 100 mg comparação com placebo | -0,77 (0,07) | -2,9 (0,3) |
| Canagliflozina, após 26 semanas (Wilding et al., 2013) | Metformina + SU | N=469 HbA1c 8,1% | Canagliflozina 100-300 mg comparação com placebo | -0,92 (0,10) | -2,0 (0,4) |
| Canagliflozina, após 26 semanas (Forst et al., 2014) | Metformina + pioglitazona | N=342 HbA1c 7,9-8,0% | Canagliflozina 100-300 mg comparação com placebo | -0,76 (0,10) | -3,7 (0,4) |
| Canagliflozina, após 26 semanas (Bode et al., 2013) | Vários ADO ou insulina | N=716 (doentes mais velhos) HbA1c 7,7% | Canagliflozina 100-300 mg comparação com placebo | -0,70 (0,07) | -3,0 (0,3) |
| <p>* N = número de pacientes</p> <p>\$ Efeito na HbA1c da dose mais alta de iSGLT2 menos o efeito placebo</p> <p># Alteração de peso adicional vs. Placebo ou controlo com dose mais alta de iSGLT2</p> | | | | | |

Num estudo com indivíduos aleatorizados com DMT2 que não conseguiram atingir o controle glicêmico através da dieta e atividade física, Stenlöf et al. observaram o efeito da terapêutica farmacológica com canagliflozina em comparação ao placebo. Após 26 semanas de intervenção com Cana 100 e 300 mg a HbA1c foi reduzida em 0,91% e 1,16%, respectivamente. Como esperado nenhum efeito semelhante foi relatado com o placebo. No entanto, resultados semelhantes foram encontrados relativamente à FPG que foi reduzida em 36 e 43 mg/dL. Ainda outro biomarcador plasmático obteve uma redução, os níveis de PPG-2h, obtiveram uma redução de 48 e 65 mg/dL quando usado Cana 100 e 300 mg respectivamente (40). Esses efeitos benéficos foram sustentados a longo prazo num ensaio de 52 semanas de extensão (41).

Noutro ECA envolvendo 1284 pacientes com DMT2 e com uma terapêutica base de metformina instituída, observou-se que a Cana 100 e 300 mg reduziu significativamente a HbA1c da linha de base em comparação ao placebo na 26ª semana, demonstrou ainda não ser inferior à sitagliptina 100 mg nesse mesmo efeito decorridas 52 semanas, pelo contrário a canagliflozina 300 mg mostrou superioridade estatística relativamente à sitagliptina no efeito de redução da HbA1c (42). Uma proporção maior de participantes tratados com Cana 100 e 300mg alcançou valores de HbA1c <7,0% (53 mmol/mol) do que com placebo (45,5%; 57,8% e 29,8%, respectivamente), sendo que 54,5% dos participantes tratados com sitagliptina alcançaram esses valores. Diminuições significativas na FPG, PPG-2h, no peso corporal e na PA sistólica em relação ao placebo foram observadas ao longo das 52 semanas, assim como um aumento dos níveis de HDL (42). A canagliflozina melhorou o controle glicêmico, reduziu o peso corporal e a PA sistólica e foi geralmente bem tolerada em indivíduos mais velhos com DMT2 (55 a 80 anos) que estavam em terapia com uma variedade de agentes redutores de glucose (43).

Em termos de efeito hipoglicêmico, uma meta-análise de dois estudos, um em indivíduos sem tratamento prévio e outro em pessoas com uma monoterapia de metformina instituída não associaram a Cana 300 mg a um risco aumentado de hipoglicemia. No entanto, os eventos hipoglicêmicos foram significativamente maiores quando adicionados à insulina ou SU (44).

Embora todos estes resultados sejam estatisticamente significativos, na prática clínica de rotina podem não ser clinicamente tão relevantes. No entanto, um estudo de fase 3 em “mundo real” que foi conduzido em 140 centros e 17 países, demonstrou esta superioridade clínica através da observação de uma redução adicional de 0,37% de HbA1c, além de uma maior redução na FPG, peso corporal e PA sistólica para a canagliflozina 300 mg em relação à sitagliptina 100 mg na

52ª semana num contexto de pacientes com um esquema terapêutico de Metformina + Sulfonilureias (45).

2.1.3 Empagliflozina (Empa)

Em 2014, a empagliflozina foi aprovada, tanto pela EMA como pela FDA, sendo desenvolvida pela Boehringer Ingelheim (Alemanha) e Eli Lilly Pharmaceuticals (EUA) (36).

É um inibidor competitivo, reversível, altamente seletivo e potente do SGLT2 (5000 vezes mais seletivo para SGLT2 em comparação com o SGLT1). A empagliflozina é rapidamente absorvida, após administração oral, com os picos de concentrações plasmáticas ocorrendo no $t_{máx}$ médio 1,5 h após a dose (46).

Estudos in vitro sugerem que a via principal de metabolismo da empagliflozina em humanos é a glucuronidação pelas enzimas uridina 5'-difosfoglicuronosiltransferases (UGT). O tempo de semivida ($t_{1/2}$) da empagliflozina foi estimada em 12,4 horas. A sua excreção é feita maioritariamente através da urina (54%) nas primeiras 24 horas, com cerca de ~22% da dose administrada a ser excretada inalterada (46). Após ser filtrada no túbulo proximal, inibe o SGLT2 e aumenta a excreção glucose através de um mecanismo dose-dependente (inibe 40% da absorção de glucose com uma dose de 10 mg e 60 % com doses mais altas) (47).

A empagliflozina é comercializada sob o nome Jardiance®, que se apresenta no mercado sob a forma de comprimidos de 10 a 25 mg. A dose inicial recomendada é de 10 mg dia, podendo ser aumentada para 25 mg dia em doentes que necessitem de uma maior dose (46).

No caso da empagliflozina ser utilizada em associação com insulina ou medicamentos que levam a produção de insulina pelo organismo, a sua dose deve ser reajustada. O seu uso está desaconselhado em doentes com idade superior a 85 anos ou em doentes que sofram de insuficiência renal moderada ou grave (46).

O IMC, o género e idade não tiveram qualquer efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da empagliflozina (46).

Em ensaios clínicos aleatorizados com a Empagliflozina foi comprovada a sua eficácia quer em monoterapia, quer em esquemas de combinação através da observação dos seus efeitos sobre os níveis de HbA1c e peso corporal em comparação com o placebo e com a sitagliptina 100 mg conforme se pode verificar na [Tabela 3](#).

Tabela 3- Efeitos observados nos níveis de HbA1c e no peso corporal nos principais estudos com a utilização de empagliflozina em monoterapia ou em terapias de associação (32)

| | Terapia de combinação | Linha de base* | Intervenção | Alteração da HbA1c (%)^{\$} | Alteração de peso (kg)[#] |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Empagliflozina 24 semanas (Roden et al., 2013) | Intervenção não farmacológica | N=899 HbA1c 7.9% | Empagliflozina 10-25 mg comparação com sitagliptina 100 mg comparação com placebo | -0,85 (0,07) | -2,2 (0,2) |
| Empagliflozina 24 semanas (Haring et al., 2013) | Metformina + Sulfonilureia | N= 669 HbA1c 8,1- 8,2% | Empagliflozina 10-25 mg comparação com placebo | -0,59 (0,07) | -2,0 (0,2) |
| Empagliflozina 24 semanas (Kovacs et al., 2014) | Pioglitazona +/- Metformina | N= 499 HbA1c 8,1- 8,2% | Empagliflozina 10-25 mg comparação com placebo | -0,61 (0,09) | -1,8 (0,3) |
| <p>* N = número de pacientes \$ Efeito na HbA1c da dose mais alta de iSGLT2 menos o efeito placebo # Alteração de peso adicional vs. Placebo ou controlo com dose mais alta de iSGLT2</p> | | | | | |

Um ensaio publicado recentemente examinou a eficácia da Empa quando adicionada a indivíduos tratados com liraglutida, um análogo da GLP1 (48). Após 52 semanas de intervenção, os indivíduos tratados com Empa 10 e 25 mg obtiveram uma redução de HbA1c em 0,55% e 0,71%, respetivamente, e de FPG em 32,5 e 36 mg/dL. (48). O tratamento combinado com a empagliflozina e um agonista do recetor de GLP1 proporcionou benefício clínico em termos de controle glicémico, redução no peso corporal e na pressão arterial sistólica e diastólica (48).

Por outro lado, Rosenstock et al, investigaram à cerca dos efeitos provocados pela empagliflozina na HbA1c, FPG e no peso corporal, quando esta é adicionada a pacientes previamente tratados sob um esquema terapêutico de insulina (49). Decorridas 78 semanas de tratamento com empagliflozina 10 e 25 mg a ser tomada uma vez por dia, observaram-se melhorias no que diz respeito ao controle glicémico (HbA1c foi reduzida em 0,5% e 0,6%), o

risco de hipoglicemia foi semelhante ao observado no placebo e ainda se obtiveram efeitos benéficos na redução do peso corporal, pressão arterial e redução da dose de insulina (49).

2.1.4 Ertugliflozina (Ertu)

A ertugliflozina foi aprovada pela FDA em dezembro de 2017 e pela EMA em março de 2018, sendo o titular da AIM a Merck Sharp & Dohme B.V.(Países Baixos) (50).

Foi a mais recente molécula pertencente à classe de inibidores de SGLT2 a ser aprovada, com uma estrutura diferente das demais, demonstrou uma elevada capacidade de inibição e seletividade in vitro (>2000 vezes) para recetores SGLT2 através de um mecanismo competitivo e reversível (51).

A ertugliflozina é rapidamente absorvida, após administração oral, com os picos de concentrações plasmáticas a ocorrerem no tmáx médio 1 h após a dose em jejum. A biodisponibilidade oral após administração de uma dose de 15 mg é de aproximadamente 100% (50).

O seu metabolismo ocorre essencialmente por processos de O-glucuronidação mediados por UGT1A9 e UGT2B7, dando origem a dois glucurónidos farmacologicamente inertes. O tempo de semivida ($t_{1/2}$) da ertugliflozina foi estimado em 17 horas. A sua excreção é feita maioritariamente através da urina (50%) e fezes (41%), com cerca de 1,5% e 34 % da dose administrada a ser excretada inalterada na urina e nas fezes, respetivamente (50).

A ertugliflozina é comercializada como substância ativa do medicamento Steglatro®, que se apresenta no mercado sob a forma de comprimidos de 5 a 15 mg. A dose inicial recomendada é de 5 mg dia, podendo ser aumentada para 15 mg dia em doentes que necessitem de uma maior dose (50).

Com base numa análise de farmacocinética populacional, a idade, peso corporal, género e raça não têm um efeito clinicamente significativo na farmacocinética da ertugliflozina (50).

A eficácia e a segurança da ertugliflozina tem sido avaliada através do seu uso em monoterapia e em associação com metformina e/ou um inibidor da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4). Tendo sido demonstrados numa série de ECAs os seus efeitos sobre os valores de HbA1c e peso corporal em comparação com o placebo e com a sitagliptina 100 mg conforme descrito na [Tabela 4](#).

Tabela 4 - Efeitos observados nos níveis de HbA1c e no peso corporal nos principais estudos com a utilização de ertugliflozina em monoterapia ou em terapias de associação (51)

| | Terapia de combinação | Linha de base* | Intervenção | Alteração da HbA1c (%)^{\$} | Alteração de peso (kg)[#] |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Ertugliflozina 26 semanas (Dagogo-Jack et al., 2017) | Metformina (≥1500mg/d) e Sitagliptina 100 mg | N=462 HbA1c 8,0% | Ertugliflozina 5-15 mg comparação placebo | -0,8 (0,1) | -1,7 (0,7) |
| Ertugliflozina 26 semanas (Rosenstock et al., 2017) | Metformina (≥1500mg/d) | N=621 HbA1c 8,1% | Ertugliflozina 5-15 mg comparação placebo | -0,88 (0,1) | -1,6 (0,1) |
| Ertugliflozina 26 semanas (Miller et al., 2018) | Intervenção não farmacológica | N=291 HbA1c 8,9% | Ertugliflozina 5-15 mg + Sitagliptina 100 mg comparação placebo | -1,2 (0,2) | -2,1 (0,7) |
| Ertugliflozina 26 semanas (Pratley et al., 2018) | Metformina (≥1500mg/d) | N=291 HbA1c 8,5-8,6% | E15+S100 vs. S100 vs. E15 | -0,5(0,1)S -0,4(0,2)E | -2,3(0,7)S |
| E15-Ertugliflozina 15mg S100-Sitagliptina 100mg * N = número de pacientes \$ Efeito na HbA1c da dose mais alta de iSGLT2 menos o efeito placebo # Alteração de peso adicional vs. Placebo ou controle com dose mais alta de iSGLT2 | | | | | |

Primeiramente, um estudo levado a cabo por Dagogo-Jack et al em 2017 examinou os efeitos do Ertu sobre a glicemia, durante 26 semanas, quando adicionado a pacientes inadequadamente controlados com Metformina (≥1500mg/d) e Sitagliptina 100mg (52). Na 26ª semana foram observadas reduções estatisticamente significativas dos biomarcadores: FPG, HbA1c, peso corporal e PAS, sendo que esses efeitos foram sustentados por até 52 semanas (53). As

observações na redução da PAS foram especialmente interessantes, na medida em que mais de 70% dos pacientes deste estudo estavam sob um esquema terapêutico com anti-hipertensores, sendo que os valores da PAS se mantiveram bem controlados ao longo do decurso do estudo (PAS média de 130 mm Hg). Esta redução na pressão arterial pode ser explicada pelas características diuréticas leves dos iSGLT2, embora outros mecanismos possam influenciar neste processo (52).

Noutro ensaio clínico aleatorizado de fase III (VERTIS MONO), envolvendo indivíduos com DMT2 e inadequado controlo da glicémia com terapêutica não farmacológica (dieta e exercício físico), foi demonstrado que a ertugliflozina 5mg e 15mg em monoterapia resultava numa redução significativa da HbA1c (-0,99% e -1,16%, respetivamente) em relação ao placebo, sendo que essa redução foi mais evidente em indivíduos com um índice de HbA1c > 8%. Esta redução também se verificou noutros biomarcadores, nomeadamente FPG e 2h-PPG (51).

Quando a ertugliflozina foi comparada com a glimeperida no estudo (VERTIS SU) ao longo de 52 semanas, em indivíduos com DMT2 inadequadamente tratados com metformina, a mudança observada na HbA1c foi de -0,6 %; -0,6 %; -0,7 % nos grupos Ertu 15mg, Ertu 5mg e glimeperida, respetivamente. A conclusão deste estudo foi que a ertugliflozina não é inferior à glimeperida no controlo glicémico. Além disso a incidência de hipoglicémia foi maior com glimeperida o que favorece a escolha da Ertugliflozina (53).

Como era esperado, os benefícios clínicos da ertugliflozina são obtidos sem efeitos colaterais significativos, seguindo assim um perfil farmacológico muito semelhante aos restantes medicamentos da sua classe (51).

2.2 Benefícios Cardiovasculares dos inibidores SGLT2

Em três grandes ECAs, nomeadamente o ensaio EMPA-REG OUTCOME, o programa CANVAS, e o ensaio DECLARE-TIMI 58, na qual foram incluídos um total de 34.322 pacientes com DMT2, sendo estes o tipo de ensaio clínico que mais perto se aproxima daquilo que acontece na prática clínica de rotina e nos estudos observacionais do mundo real, foram mostrados os benefícios específicos de três i-SGLT2, a empagliflozina, a canagliflozina e a dapagliflozina, respetivamente, em doentes com eventos cardiovasculares prévios (60%-doença cardiovascular), quer a nível macrovascular (cardiovascular), quer a nível microvascular (renovascular). Foram também corroborados os seus efeitos no controlo da glucose, redução do peso corporal, diminuição da pressão arterial (PAS e PAD) e aumento da HDL (54). A nível

macrovascular, uma meta-análise incorporando estes três estudos mostrou que os i-SGLT2 diminuíam significativamente o risco de ocorrerem eventos cardiovasculares major (MACE), além da redução da mortalidade cardiovascular, da mortalidade global e dos internamentos por insuficiência cardíaca em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) estabelecida. No entanto, esses resultados não foram significativos em indivíduos que apresentavam fatores de risco, mas sem DCVA estabelecida (53). No ensaio DECLARE-TIMI 58, que contrariamente aos outros, incluía um número significativo de doentes sem DCVA (~60%) não foi demonstrado uma redução significativa da taxa MACE (mortalidade CV, EAM e AVC não fatais), apesar de ter sido demonstrado que a dapagliflozina levava a uma redução das hospitalizações por insuficiência cardíaca e da mortalidade CV. Isto gerou alguma incerteza em relação ao benefício CV inicialmente demonstrado, especialmente em pacientes sem DCVA estabelecida (54,55). No entanto um 4º ensaio, o CREDENCE, que se propôs a observar o efeito da canagliflozina nos eventos CV e renais em pacientes diabéticos com nefropatia estabelecida (N=4401), demonstrou uma redução significativa do MACE inclusive naqueles com HbA1c tão baixa quanto 6,5% e pacientes com uma TFG entre 30 e 45 mL/min/1,73m², o que levou à hipótese de que a inconsistência dos resultados MACE pudesse ser provocada pelas diferenças de risco Renal e CV inicial dos pacientes, devido aos díspares critérios de inclusão dos estudos (54). As TFGs médias iniciais dos estudos foram 85,2; 76,5; 74; 56,2 mL/min. e as taxas de DCVA prévia foram 40,6; 65,6; 99,2 e 50,40% para DECLARE-TIMI 58, CANVAS, EMPA-REG e CREDENCE, respetivamente. Logo, a população do estudo DECLARE-TIMI 58 apresentava um risco cardiorenal inicial significativamente menor e isso pode explicar a menor redução da taxa MACE entre eventos ocorridos com o tratamento e com o placebo (54).

2.3 Benefícios Renais dos inibidores SGLT2

Apesar da eficácia na redução da glicémia dos i-SGLT2 diminuir com o comprometimento da função renal, estão comprovados os seus efeitos benéficos renais.

No decurso dos estudos enunciados anteriormente foram detetados efeitos benéficos nos biomarcadores secundários renais, nomeadamente no que diz respeito à progressão da DRC (54). A microalbuminúria como é sabido é um fator de risco para a mortalidade e progressão de doenças cardiovasculares e renais e os ensaios EMPA-REG e CANVAS mostraram que os i-SGLT2 reduzem a progressão da albuminúria (54). O CREDENCE, por sua vez demonstrou que o risco composto de doença renal em estágio final, a duplicação do nível de creatinina ou morte por causas renais foi menor em 34% e o risco relativo de doença renal em estágio final

foi menor em 32%. Os mecanismos por de trás dessa observação são provavelmente devido ao facto dos i-SGLT2 terem um profundo efeito hemodinâmico renal ao aumentarem o tónus da arteríola aferente, o que leva a diminuição do fluxo renal, aumento da resistência vascular renal e redução da hiperfiltração (12). Além disso os efeitos osmóticos e diuréticos dos i-SGLT2 levam a uma redução ainda maior do volume plasmático e das PAS e PAD, o que melhora a hemodinâmica cardiorenal (54).

Numa meta-análise que reuniu todos os resultados e dados destes quatro estudos e os analisou de forma independente do estado inicial de DCVA, foi demonstrado que os i-SGLT2 conduzem a uma redução global significativa não apenas dos resultados de MACE como também da mortalidade CV, hospitalizações por insuficiência cardíaca, mortalidade por todas as causas e incidência ou progressão da nefropatia (progressão para macroalbuminúria, duplicação da creatinina sérica, início de terapêutica de substituição renal ou morte por doença renal) como é demonstrado nas figuras (3,4) (54).

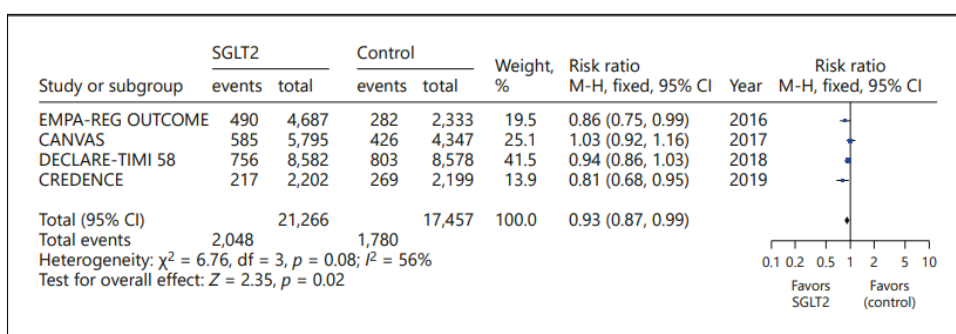


Figura 3- Forest Plot para resultado cardiovascular composto em pacientes com DMT2 com DCVA estabelecida ou fatores de risco cardiovasculares (54).

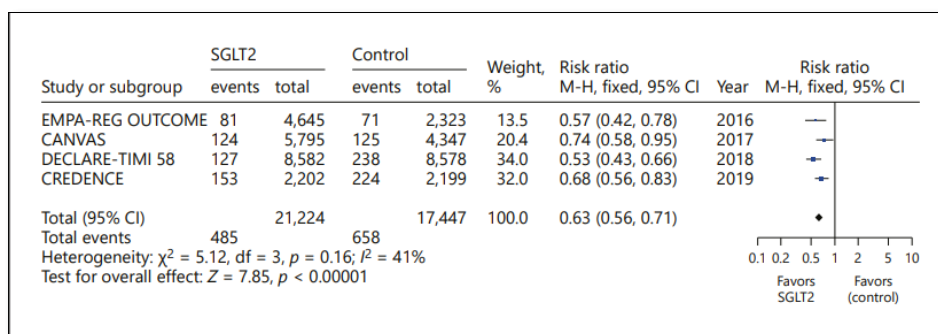


Figura 4- Forest Plot para resultado renal composto em pacientes com DMT2 com DCVA estabelecida ou fatores de risco cardiovasculares (54).

2.4 Efetividade dos inibidores de SGLT2 (dados do “mundo real”)

De modo a dissipar as dúvidas e incertezas que existiam devido ao EEG (Efficacy-Effectiveness Gap) e às diferenças existentes entre os ECAs e a prática clínica de rotina, foram publicados estudos com dados de mundo real com intuito de esclarecer se os efeitos cardioprotetores dos i-SGLT2 também se verificavam em um ambiente clínico de mundo real.

O primeiro foi o programa de estudos CVD-REAL, desenhado para estudar os efeitos dos i-SGLT2 em resultados CV, nomeadamente AVC, EAM, hospitalizações por IC e mortalidade por todas as causas, num contexto de mundo real. Este estudo foi conduzido na Alemanha, Dinamarca, Noruega, Suécia, Reino Unido e EUA e incluiu um total de 309.056 pacientes com DMT2 com diferentes níveis de risco CV (56). Neste programa o seguimento dos pacientes foi feito desde o início do tratamento e mostrou-se que os i-SGLT2 (dapagliflozina-53%, canagliflozina-43%, e em menor grau empagliflozina-5%) como classe estavam associados a taxas significativamente reduzidas de hospitalizações por insuficiência cardíaca (HIC) (HR 0,61, IC95% 0,51-0,73) e de morte por todas as causas (HR 0,49, IC95% 0,41-0,57) comparado com outros agentes antidiabéticos (57), o que sugere que os benefícios relatados anteriormente com os i-SGLT2 no contexto de ECAs podem ser aplicáveis a uma ampla população de pacientes com DMT2 na prática clínica de rotina. Além disso 87% dos pacientes não tinham DCVA, o que também revela o possível efeito benéfico nesta subpopulação específica (56).

Um segundo estudo CVD-REAL 2 levado a cabo por alguns dos mesmos autores do programa anterior tinha como objetivo examinar uma série de eventos CV em pacientes iniciando SGLT2 versus outros agentes antidiabéticos em 6 países da Ásia, Pacífico, Médio Oriente e regiões da América do Norte (Austrália, Canadá, Israel, Japão, Singapura e Coreia do Sul). O estudo envolveu mais de 235.064 pacientes com DMT2 em qualquer nível de risco CV, nestas regiões uma gama mais ampla de inibidores SGLT2 está disponível, incluindo ipragliflozina, luseogliflozina e tofogliflozina (56). Foi confirmada a associação da classe de i-SGLT2 com taxas significativamente reduzidas de HIC (HR 0,64, IC95% 0,50-0,82) e mortalidade por todas as causas (HR 0,51, IC95% 0,37-0,70) (56). Além disso foram associados a uma redução significativa de risco de enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, sendo que nenhuma diferença foi observada entre os pacientes com e sem DCVA para qualquer parâmetro de avaliação como se pode verificar na Figura 5.

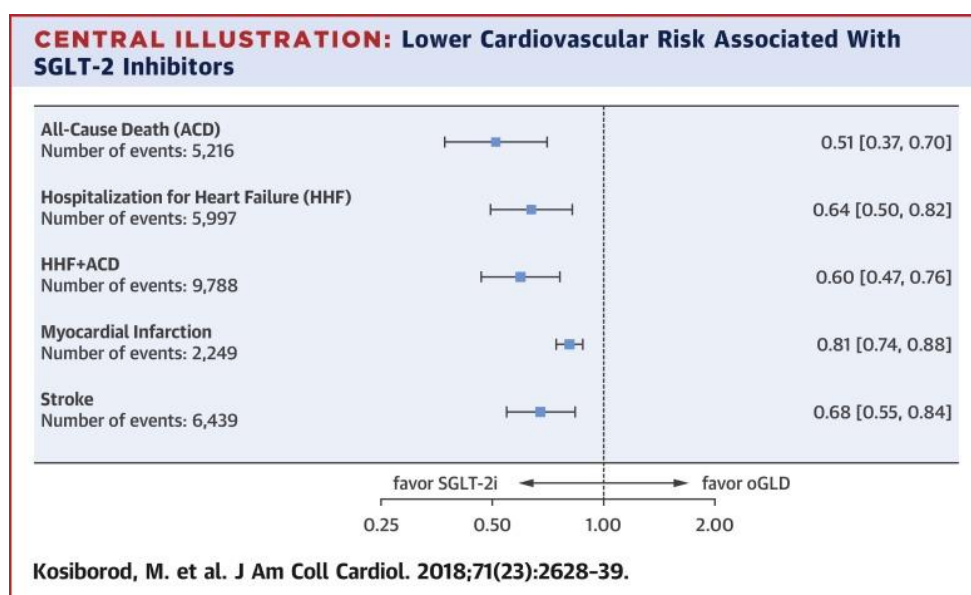


Figura 5- Resultados em subgrupos de pacientes com e sem DCVA na linha de base para todos os 5 endpoints (58).

Complementarmente ao programa CVD-REAL, um estudo de coorte populacional (EASEL) envolvendo 25.258 pacientes com DMT2 e DCVA estabelecida, relatou que a iniciação da terapêutica com i-SGLT2 estava associada a uma taxa mais baixa de mortalidade por todas as causas ou HIC (HR: 0.57; 95% CI: 0.50, 0.65) e MACE (HR: 0.67; 95% CI: 0.60, 0.75) quando comparada a outros agentes antidiabéticos (56).

O mais recente estudo observacional (EMPRISE) que visa avaliar a efetividade, segurança e o impacto nos cuidados de saúde da utilização da empagliflozina através de dados do mundo real, mostrou que em comparação com a sitagliptina (i-DPP4), a empagliflozina estava associada a uma redução do risco de HIC (HR: 0.42; 95% CI: 0.35, 0.50) em pacientes com e sem DCVA (59).

Estes relatos complementam os resultados do estudo EMPA-REG OUTCOME e consolidam a noção de que a empagliflozina previne a hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes na prática clínica de rotina, com um benefício observado em todo o espectro de pessoas com DMT2, com e sem DCVA (59).

Conclusões

Os resultados dos ensaios clínicos aleatorizados realizados até à data comprovam que os inibidores de SGLT2 representam uma estratégia eficaz no controlo dos níveis de glucose, quer em monoterapia, quer em terapias combinadas, e são, por isso, uma classe de fármacos a ter em conta no arsenal terapêutico no que à DMT2 diz respeito. Apresentam ainda outros efeitos benéficos adicionais que abonam a seu favor, tais como a perda de peso corporal, restauro da sensibilidade à insulina, melhoria da pressão arterial e prevenção de complicações vasculares. Além disso, o risco observado de hipoglicemia nestes fármacos é mínimo, uma vez que o seu mecanismo de ação é independente da insulina, o que torna exequível a sua associação a outros fármacos. No geral o perfil de segurança dos i-SGLT2 é bom, sendo que o único aumento de reação adversa relatado de forma consistente nos ECAs e estudos observacionais foram as infeções micóticas genitais, com um aumento marginal nas infeções do trato urinário. Outras reações adversas raras foram descritas como relatos de casos, incluindo, cetoacidose diabética (CAD), amputações de membros inferiores, risco de fraturas ósseas e gangrena de Fournier que levaram a advertências específicas por parte das agências reguladoras.

A existência de estudos observacionais é indispensável para estreitar a lacuna de conhecimento que existe entre a prática clínica de rotina e o ambiente de ECA. Neste trabalho os resultados dos estudos observacionais serviram para corroborar aquilo que já havia sido demonstrado nos ensaios clínicos aleatorizados. No futuro identificar os fatores contextuais que têm um impacto significativo nas estimativas do efeito de medicamentos, deve ser prioridade de modo a permitir melhorar as estimativas sobre a efetividade dos medicamentos, além da sua eficácia.

A população de diabéticos é habitualmente afetada por outras comorbilidades, nomeadamente, obesidade, hipertensão e dislipidemia que por si só constituem fatores de risco CV e como é sabido a doença cardiovascular é a principal causa de morte nos pacientes com DMT2. Por esse motivo, a procura de fármacos antidiabéticos que conferem proteção a nível cardiovascular é e será, cada vez mais, um foco para os clínicos e entidades reguladoras. Os i-SGLT2 parecem encaixar perfeitamente nesse perfil de “fármaco ideal”, uma vez que além de terem demonstrado serem eficazes na redução dos níveis de glucose, peso corporal e da pressão arterial, também se mostraram eficazes e efetivos na prevenção global de eventos cardiovasculares major (MACE), hospitalizações por insuficiência cardíaca (HIC), mortalidade por todas as causas e progressão da doença renal crónica (DRC) , quer em doentes com e sem

DCVA estabelecida, aumentando assim o seu espectro de ação. Posto isto, existem mesmo alguns autores que sugerem que os i-SGLT2 possam vir a substituir a metformina como o tratamento único de primeira linha na DMT2. No entanto, ECAs e estudos observacionais comparando os i-SGLT2 com a metformina serão necessários para ilações de modo a esclarecer se i-SGLT2 podem substituir com segurança a metformina como um agente de primeira linha no tratamento da DMT2.

Embora os i-SGLT2 tenham revolucionado o tratamento da DMT2, algumas questões permanecem sem resposta. Primeiro os mecanismos fisiopatológicos exatos que podem explicar os benefícios CV e Renais dos i-SGLT2 ainda não foram totalmente elucidados. Além disso, os efeitos benéficos CV e Renais foram demonstrados principalmente em indivíduos com HbA1c acima de 7% e não se sabe se isso também se verifica em indivíduos com HbA1c abaixo de 7%. Depois há informações limitadas no que diz respeito à população pediátrica, geriátrica, de gestantes/lactentes e população com DMT1.

Uma vez que se cogita que os mecanismos envolvidos nos benefícios de proteção cardiovascular e renal dos i-SGLT2 não são mediados por meio da ação redutora de glucose, existe a hipótese da sua utilização poder vir a ser estendida a pacientes sem diabetes. Existem neste momento dois ensaios clínicos em marcha envolvendo a dapagliflozina (NCT03036150) e a empagliflozina (NCT03594110) que visam avaliar os desfechos renais quer em pacientes com e sem DMT2 que apresentam DRC. Estes estudos irão permitir aferir acerca dos benefícios renais da utilização dos i-SGLT2 independentemente de os pacientes terem ou não diabetes. Estão também dois estudos em andamento com a empagliflozina (NCT03057977 e NCT03057951) e um estudo com a dapagliflozina (NCT03619213) que estão a avaliar os efeitos a longo prazo desses agentes no desfecho composto de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes com IC com ou sem DMT2. Dependendo dos resultados obtidos neste tipo de estudos o espectro de ação da classe de i-SGLT2 poderá num futuro próximo vir a ser alargado também a pacientes sem DMT2 que apresentem outras condições médicas, nomeadamente obesidade, doença cardiovascular, doença renal crónica e hipertensão.

Referências Bibliográficas

1. Diabetes [Internet]. WHO/A. Loke; 2020 Jun 08. Diabetes; [consultado em 26/06/2020]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
2. Emerging Risk Factors C, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215–22.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2020 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2020 Jan;38(1):10-38.
4. International Diabetes Federation[Internet]. IDF Diabetes Atlas 9th edition 2019; 2019 [consultado em 05/06/2020]. Disponível em: <https://www.diabetesatlas.org/en/>.
5. Observatório Nacional da Diabetes. Diabetes: Factos e Números - O Ano de 2015. Lisbon; 2016 [consultado em 13/06/2020];(8ª edição) Disponível em: <https://www.spd.pt/images/bolsas/dfn2015.pdf>.
6. Diabetes [Internet]. EUA: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2016. Symptoms & Causes of Diabetes; [consultado em 02/05/2020]; Disponível em: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/symptoms-causes>.
7. Causes of Diabetes [Internet]. Diabetes.co.uk, editor. Inglaterra; 2019 [atualizado em 15/01/2019]; [consultado em 09/05/2020]. Disponível em: <https://www.diabetes.co.uk/diabetes-causes.html>.
8. Duarte R, Silva JN, Dores J, Medina JL, pelo Grupo de Trabalho para as Recomendações Nacionais da SPD sobre a Terapêutica da Diabetes Tipo 2. Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2 (com base na Posição Conjunta ADA/EASD). *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2013; 8 (1): 4-29
9. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018 Dez; 61(12): 2461-2498.

10. Sá AB, Oliveira C, Carvalho D, et al. A Diabetes Mellitus em Portugal: Relevância da Terapêutica Farmacológica Adequada. Reuniões de Reflexão da Revista Portuguesa de Farmacoterapia. 2016 Mar 12; 8:44-53
11. Direção-Geral da Saúde. Norma 052/2011: Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus Tipo 2 no Adulto. 2011. [consultado em 12/06/2020] Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0522011-de-27122011-atualizada-a-30072013-jpg.aspx>
12. Duarte R, Melo M, Silva JN, Melo PC, Raposo JF, Carvalho D, pelo Grupo de Trabalho para as Recomendações Nacionais da SPD sobre a Terapêutica da Diabetes Tipo 2- Atualização 2018/2019 com Base na Posição Conjunta ADA/EASD. Revista Portuguesa de Diabetes. 2018; 13 (4):154-180
13. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2013;34(39):3035–87.
14. International Diabetes Federation Guideline Development Group. Global guideline for type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2014 Abr;104(1):1-52.
15. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Lipscombe L, Butalia S, Dasgupta K, Eurich DT, MacCallum L, Shah BR, Simpson S, Senior PA. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults: 2020 Update. Can J Diabetes. 2020 Out;44(7):575-591
16. Vallon V, Platt KA, Cunard R, Schroth J, Whaley J, Thomson SC, Koepsell H, Rieg T. SGLT2 mediates glucose reabsorption in the early proximal tubule. J Am Soc Nephrol. 2011 Jan;22(1):104-12.
17. Simes BC, MacGregor GG. Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Clinician's Guide. Diabetes Metab Syndr Obes. 2019 Out 14;12:2125-2136.
18. Calado J, Nunes JS. Empagliflozina: Uma Nova Arma Farmacológica na Terapêutica da Diabetes Tipo 2. Rev Port Diab 2015;10(3):118-126
19. Ghezzi C, Loo DDF, Wright EM. Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. Diabetologia. 2018 Out;61(10):2087-2097.

20. Kalra S. Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Review of Their Basic and Clinical Pharmacology. *Diabetes Ther.* 2014;5(2):355–66.
21. SGLT2 inhibitors (previously canagliflozin) [Internet]. European Medicines Agency; 2017 Fev 24. SGLT2 inhibitors: information on potential risk of toe amputation to be included in prescribing information; [consultado em: 11/07/2020]; Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/sglt2-inhibitors-previously-canagliflozin>
22. Pittampalli S, Upadyayula S, Mekala HM, Lippmann S. Risks vs Benefits for SGLT2 Inhibitor Medications. *Fed Pract.* 2018 Jul;35(7):45-48.
23. Human regulatory [Internet]. European Medicines Agency; 2012 Apr 16. Clinical trials in human medicines; [consultado em: 25/07/2020]; Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials-human-medicines>
24. Learn About Drug and Device Approvals [Internet]. EUA: Food and Drug Administration; 2018 Abr 01. The Drug Development Process; [consultado em: 25/07/2020]; Disponível em: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process>
25. Faraoni D, Schaefer ST. Randomized controlled trials vs. observational studies: why not just live together? *BMC Anesthesiol.* 2016;16(1):102.
26. Singal AG, Higgins PD, Waljee AK. A primer on effectiveness and efficacy trials. *Clin Transl Gastroenterol.* 2014 Jan 2;5(1):e45.
27. Nordon C, Karcher H, et al. The “Efficacy-Effectiveness Gap”: Historical Background and Current Conceptualization: Comparative Effectiveness Research/Health Technology Assessment (HTA). *Value in Health.* 2016 Jan 01;19:75-81.
28. Chao EC. Dapagliflozin: an evidence-based review of its potential in the treatment of type-2 diabetes. *Core Evid.* 2012;7:21-8.
29. Kasichayanula, S., Liu, X., LaCreta. F. et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dapagliflozin, a Selective Inhibitor of Sodium-Glucose Co-transporter Type 2. *Clin Pharmacokinet.* 2014 Jan;53(1):17-27

30. European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: Forxiga: dapagliflozin [Internet] London: EMA; 2018 [consultado em 2020 Ago 22] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pt.pdf
31. Filippatos TD, Liberopoulos EN, Elisaf MS. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2015 Fev;6(1):29-41.
32. Peene B, Benhalima K. Sodium glucose transporter protein 2 inhibitors: focusing on the kidney to treat type 2 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2014 Out;5(5):124-36.
33. Goring S, Hawkins N, Wygant G, Roudaut M, Townsend R, Wood I, Barnett AH. Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to metformin monotherapy: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Mai;16(5):433-42.
34. Scheen AJ. SGLT2 Inhibitors as Add-On Therapy to Metformin for People with Type 2 Diabetes: A Review of Placebo-Controlled Trials in Asian versus Non-Asian Patients. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020 Ago 5;.
35. Tentolouris A, Vlachakis P, Tzeravini E, Eleftheriadou I, Tentolouris N. SGLT2 Inhibitors: A Review of Their Antidiabetic and Cardioprotective Effects. *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Ago 17;16(16):2965.
36. Jung CH, Jang JE, Park JY. A Novel Therapeutic Agent for Type 2 Diabetes Mellitus: SGLT2 Inhibitor. *Diabetes Metab J.* 2014 Ago;38(4):261-73.
37. Sokolov V, Yakovleva T, Chu L, Tang W, Greasley PJ, Johansson S, Peskov K, Helmlinger G, Boulton DW, Penland RC. Differentiating the Sodium-Glucose Cotransporter 1 Inhibition Capacity of Canagliflozin vs. Dapagliflozin and Empagliflozin Using Quantitative Systems Pharmacology Modeling. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2020 Abr;9(4):222-229.
38. European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: Invokana: Canagliflozin [Internet] London: EMA; 2018 [consultado em 2020 Set 05] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/invokana-epar-product-information_pt.pdf

39. Wilding JP. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Metabolism*. 2014 Out;63(10):1228-37.
40. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, Alba M, Usiskin K, Tong C, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Abr;15(4):372-82.
41. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, Jodar E, Alba M, Edwards R, Tong C, Canovatchel W, Meininger G. Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: findings from the 52-week CANTATA-M study. *Curr Med Res Opin*. 2014 Fev;30(2):163-75.
42. Lavalle-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, Tong C, Qiu R, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia*. 2013 Dez;56(12):2582-92.
43. Bode B, Stenlöf K, Sullivan D, Fung A, Usiskin K. Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Hosp Pract (1995)*. 2013 Abr;41(2):72-84.
44. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Ago;18(8):783-94.
45. Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J, Guarisco M, Fu M, Yee J, Kawaguchi M, Canovatchel W, Meininger G. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care*. 2013 Set;36(9):2508-15.
46. European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: *Jardiance: Empagliflozin [Internet]* London: EMA; 2018 [consultado em 2020 Set 19] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_pt.pdf

47. Kedia R, Kulkarni S, Ross M, Shivaswamy V. Spotlight on empagliflozin/metformin fixed-dose combination for the treatment of type 2 diabetes: a systematic review. *Patient Preference Adherence*. 2016 Set 30;10:1999-2006.
48. Terauchi Y, Utsunomiya K, Yasui A, Seki T, Cheng G, Shiki K, Lee J. Safety and Efficacy of Empagliflozin as Add-On Therapy to GLP-1 Receptor Agonist (Liraglutide) in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomised, Double-Blind, Parallel-Group Phase 4 Study. *Diabetes Ther*. 2019 Jun;10(3):951-963.
49. Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ; EMPA-REG BASAL™ trial investigators. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Oct;17(10):93648.
50. European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: Steglatro: Ertugliflozin [Internet] London: EMA; 2018 [consultado em 2020 Set 26] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/steglatro-epar-product-information_pt.pdf
51. Cinti F, Moffa S, Impronta F, Cefalo CM, Sun VA, Sorice GP, Mezza T, Giaccari A. Spotlight on ertugliflozin and its potential in the treatment of type 2 diabetes: evidence to date. *Drug Des Devel Ther*. 2017 Out 3;11:2905-2919.
52. Dagogo-Jack S, Liu J, Eldor R, Amarin G, Johnson J, Hille D, Liao Y, Huyck S, Golm G, Terra SG, Mancuso JP, Engel SS, Lauring B. Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: The VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Mar;20(3):530-540.
53. Hollander P, Liu J, Hill J, Johnson J, Jiang ZW, Golm G, Huyck S, Terra SG, Mancuso JP, Engel SS, Lauring B. Ertugliflozin Compared with Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin: The VERTIS SU Randomized Study. *Diabetes Ther*. 2018 Fev;9(1):193-207.
54. Lo KB, Gul F, Ram P, Kluger AY, Tecson KM, McCullough PA, Rangaswami J. The Effects of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular and Renal Outcomes in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiorenal Med*. 2020;10(1):1-10.

55. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Bansilal S, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JP, Gause-Nilsson IA, Langkilde AM, Johansson PA, Sabatine MS. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial. *Am Heart J*. 2018 Jun;200:83-89.
56. Giorgino F, Vora J, Fenici P, Solini A. Cardiovascular protection with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes: Does it apply to all patients? *Diabetes Obes Metab*. 2020 Sep;22(9):1481-1495.
57. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, Norhammar A, Birkeland KI, Jørgensen ME, Thuresson M, Arya N, Bodegård J, Hammar N, Fenici P; CVD-REAL Investigators and Study Group*. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*. 2017 Jul 18;136(3):249-259.
58. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, Kim DJ, Karasik A, Shaw J, Tangri N, Goh SY, Thuresson M, Chen H, Surmont F, Hammar N, Fenici P; CVD-REAL Investigators and Study Group. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jun 12;71(23):2628-2639.
59. Patorno E, Pawar A, Franklin JM, Najafzadeh M, Déruaz-Luyet A, Brodovicz KG, Sambevski S, Bessette LG, Santiago Ortiz AJ, Kulldorff M, Schneeweiss S. Empagliflozin and the Risk of Heart Failure Hospitalization in Routine Clinical Care. *Circulation*. 2019 Jun 18;139(25):2822-2830.