

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

João Carlos Otoni Andrade

Lucas Perdigão

Mariana de Souza Furtado

**TERAPIAS FARMACOLÓGICAS EMERGENTES PARA O
CONTROLE GLICÊMICO NOS PACIENTES PORTADORES
DE DIABETES TIPO 2: inibidores do cotransportador de
sódio-glicose 2 (SGLT2)**

IPATINGA

2015

João Carlos Otoni Andrade

Lucas Perdigão

Mariana de Souza Furtado

**TERAPIAS FARMACOLÓGICAS EMERGENTES PARA O
CONTROLE GLICÊMICO NOS PACIENTES PORTADORES
DE DIABETES TIPO 2: inibidores do cotransportador de
sódio-glicose 2 (SGLT2)**

Trabalho de conclusão de curso realizado como requisito para obtenção do título de Graduado em Medicina pelo Instituto Metropolitano de Ensino Superior.

Orientador: Mariana de Souza Furtado

IPATINGA

2015

TERAPIAS FARMACOLÓGICAS EMERGENTES PARA O CONTROLE GLICÊMICO NOS PACIENTES PORTADORES DE DIABETES TIPO 2: inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2)

João Carlos Otoni Andrade¹, Lucas Perdigão¹ & Mariana de Souza Furtado²

1-Acadêmicos do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

2-Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/ IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientadora do TCC.

RESUMO

No diabetes tipo 2, a grande dificuldade no controle glicêmico e a necessidade frequente de associação de múltiplas classes de drogas justificam o interesse atual dos estudos acerca dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2, a mais recente classe de agentes hipoglicemiantes orais disponível. Esses fármacos reduzem a glicemia ao aumentar a depuração renal de glicose, mecanismo que pode ser aplicado como coadjuvante de terapias já estabelecidas. **Objetivo:** realizar uma revisão de literatura sobre os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 no controle dos níveis glicêmicos. **Fonte de dados:** trata-se de uma revisão de literatura utilizando-se a base de dados PubMed/MEDLINE referente ao período de 2008 a 2015. Os seguintes descritores foram usados: Diabetes Mellitus, hipoglicemiantes e Infarto do miocárdio. Foram selecionados na primeira busca 345 artigos; porém, após foco no termo Inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2, a nova seleção elencou 28 artigos que foram analisados. **Síntese dos dados:** observou-se redução dos níveis de HbA1C, redução de 2 a 3kg no peso corporal e uma diminuição média na pressão sistólica de -4,45 mmHg. Como efeito adverso mais relevante, destacou-se o aumento na incidência de infecções geniturinárias. **Conclusão:** além do principal efeito esperado, redução dos níveis de HbA1C, os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 parecem interferir em preditores do risco de eventos cardiovasculares, tais como pressão arterial, resistência vascular e níveis das lipoproteínas de baixa densidade.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus. Hipoglicemiantes. Infarto do miocárdio

INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* (DM) é um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção da insulina, na ação da insulina ou em ambas. A hiperglicemia crônica do diabetes está associada, a longo prazo, a dano, disfunção e insuficiência de diferentes órgãos, especialmente olhos, rins, coração, nervos e vasos sanguíneos (ADA, 2014; SBD, 2015).

De acordo com o Centers for Disease Control and Prevention (2014), atualmente, estima-se que 29,1 milhões de pessoas nos Estados Unidos têm diabetes, mas apenas 21,0 milhões desses casos foram diagnosticados (CDC, 2014).

No Brasil, dados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), de 2012, mostram que a prevalência de diabetes autorreferida na população com 35 anos de idade ou mais é de 11,7% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

O DM é classificado tendo como base o processo patogênico que resulta em hiperglicemia, sendo a categoria mais prevalente designada tipo 2. O diabetes tipo 2 representa a maioria dos casos de DM (~ 90-95%) e engloba indivíduos cuja hiperglicemia advém da combinação de resistência à ação da insulina com resposta secretora inadequada das células β (ADA, 2015; SBD, 2015).

Embora a resistência a determinadas ações da insulina e a secreção inadequada de insulina para o estado metabólico vigente sejam anormalidades críticas no diabetes tipo 2, vários outros fatores contribuem para o estado hiperglicêmico (FARAMARZ, 2012).

O metabolismo glicêmico é fisiologicamente regulado por mecanismos de *feedback* envolvendo as células β e os tecidos sensíveis à insulina, com os tecidos-alvo afetando a magnitude da secreção pancreática, à semelhança do que ocorre na maioria dos sistemas endócrinos humanos. Os exatos mediadores desses processos ainda não são conhecidos, mas provavelmente incluem o encéfalo e fatores humorais sistêmicos (COOPER; MARK; KAHN, 2014).

Se a resistência a insulina está presente, como ocorre frequentemente em pessoas obesas, as células β mantêm os níveis glicêmicos dentro da normalidade por aumento da secreção de insulina. Apenas quando as células β tornam-se incapazes

de secretar insulina suficiente, na presença de resistência a insulina, é que os níveis plasmáticos de glicose se elevam (COOPER; MARK; KAHN, 2014).

De acordo com a American Diabetes Association (2015), o diagnóstico de diabetes tipo 2 pode ser baseado no nível de hemoglobina glicada (HbA1C) ou em critérios glicêmicos, sejam eles a glicemia de jejum ou a glicemia 2 horas após 75 g de glicose oral – teste oral de tolerância à glicose (ADA, 2015).

O diagnóstico de diabetes é definido como o grau de hiperglicemia no qual ocorrem complicações específicas do diabetes (retinopatia). Com base nisso, chegou-se aos pontos de corte de HbA1C $\geq 6,5\%$, glicemia de jejum ≥ 126 mg/dℓ e glicemia de 2 horas pós-sobrecarga de 75 g de glicose ≥ 200 mg/dℓ (ADA, 2015; SBD, 2015).

A Sociedade Brasileira de Diabetes não reconhece a utilização da hemoglobina glicada como critério diagnóstico até o presente momento. A alegação é a de que são necessários mais estudos para se alcançar um nível de evidência convincente que justifique sua aplicabilidade como critério diagnóstico (SBD, 2015).

O diagnóstico de diabetes comporta profundas implicações para o indivíduo, tanto do ponto de vista médico quanto do financeiro. Por conseguinte, as anormalidades nos testes para diabetes devem ser repetidas antes de se estabelecer um diagnóstico definitivo.

Em pacientes com sintomas clássicos (poliúria, pilidipsia, polifagia e perda de peso), uma glicemia plasmática casual ≥ 200 mg/dℓ também estabelece o diagnóstico e não requer confirmação. Compreende-se por glicemia casual aquela realizada a qualquer hora do dia, independentemente do horário das refeições (ADA, 2015; SBD, 2015; INZUCCHI, 2012).

Os dados mais recentes do Centers for Disease Control and Prevention (2014) sugerem que, nos Estados Unidos, cerca de 1 em 4 pessoas com diabetes desconhece que sofre deste distúrbio, com um total estimado de 8,1 milhões de norte-americanos (CDC, 2014).

O diabetes tipo 2 apresenta uma fase assintomática razoavelmente longa, durante a qual alguns pacientes desenvolvem complicações precoces da doença, como retinopatia e microalbuminúria (VIJAN *et al.*, 2015).

Dados do United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) indicam que a terapia anti-hiperglicêmica precoce e agressiva reduz significativamente o risco de complicações microvasculares a longo prazo (UKPDS 33, 1998).

Embora os efeitos do controle rigoroso da glicemia sobre as complicações macrovasculares sejam pouco claros, o diagnóstico de diabetes provê a oportunidade de se aplicar no paciente estratégias baseadas em evidência que reduzem o risco cardiovascular, como o manejo da pressão arterial e dos níveis lipídicos (INZUCCHI, 2012).

Baseados nesta premissa, a American Diabetes Association, a Sociedade Brasileira de Diabetes, o Ministério da Saúde do Brasil e outros grupos recomendam a triagem para o diabetes tipo 2 em indivíduos assintomáticos (ADA, 2015; MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2013; SBD, 2015)

A American Diabetes Association (2015) recomenda iniciar a triagem para o diabetes tipo 2 aos 45 anos de idade. Este órgão adverte e orienta a realização da triagem mais precocemente em indivíduos adultos com sobrepeso ou obesidade e outro fator de risco adicional (ADA, 2015).

A assistência integral ao portador de diabetes tipo 2 abrange o controle glicêmico, o tratamento das comorbidades associadas, como a hipertensão arterial sistêmica e a dislipidemia, e a triagem e o tratamento das complicações associadas.

A metformina constitui o tratamento de primeira linha de consenso e deve ser iniciada por ocasião do diagnóstico. Esse fármaco reduz a gliconeogênese hepática por estimulação da AMPK. A incapacidade de atingir o alvo glicêmico, geralmente $HbA1C \leq 7\%$ em 3 a 4 meses, deve levar a adição de um segundo agente (ADA, 2015; SBD, 2015).

Os avanços na terapia farmacológica do diabetes tipo 2 geraram agentes redutores de glicose que possuem como alvos os diferentes processos patológicos que atuam no diabetes tipo 2. A mais recente classe de agentes hipoglicemiantes orais disponível, intitulada inibidores do cotransportador sódio-glicose 2, destina-se a reduzir a hiperglicemia ao aumentar a depuração renal de glicose. O foco deste estudo será sobre essa nova classe de fármacos, cujo novo mecanismo pode ser aplicado como coadjuvante de uma ampla variedade de outras terapias.

O diabetes tipo 2 é um agravo considerado indicador sensível da qualidade da atenção à saúde de uma comunidade. Apesar das variáveis atribuíveis às populações, os indicadores em relação ao diabetes tipo 2 no Brasil distam das metas alcançadas por países desenvolvidos.

Acreditamos que a importância de se estudar essa nova classe de drogas justifica-se pela grande dificuldade em atingirmos um controle glicêmico ideal em diabéticos e a necessidade frequente de associação de múltiplas classes de drogas.

Pela alta prevalência da doença, mesmo um médico generalista deve estar familiarizado com todas as classes disponíveis no mercado para o tratamento do DM tipo 2, pois com frequência precisará delas na prática clínica.

A expectativa é a de que a presente iniciativa possa efetivamente auxiliar os futuros profissionais de saúde e os já nessa atuação no atendimento adequado aos pacientes portadores de diabetes tipo 2 e, com isso, impactar o atual cenário do qual a doença participa.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão da literatura. Foi realizada uma revisão da literatura por meio da base de dados PubMed/MEDLINE, em que selecionamos os artigos mais atuais e representativos do tema (2008-2015). As palavras-chave para a pesquisa bibliográfica foram as seguintes: Diabetes Mellitus, hipoglicemiantes e Infarto do miocárdio. Foram selecionados na primeira busca 345 artigos; porém, após foco no termo Inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2, a nova seleção elencou 28 artigos que foram analisados. Nossa prioridade foi identificar ensaios clínicos (controlados ou não controlados), revisões sistemáticas e diretrizes publicados nos últimos 8 anos. Também utilizaremos artigos que já são do nosso conhecimento.

INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR SÓDIO-GLICOSE 2

MECANISMO DE AÇÃO

Cotransportadores de sódio-glicose (SGLT) e transportadores de glicose (GLUT) são as duas principais famílias de transportadores de glicose até agora descritas. Os 12 membros da família dos SGLT estão localizados na borda em escova do epitélio intestinal e na membrana apical das células tubulares renais (HIRAYAMA; LOO; WRIGHT, 2011).

Dentre esses diferentes membros, os SGLT1 são os transportadores mais importantes nos enterócitos e cotransportam sódio e glicose na estequiometria de 2:1. Nos rins, desempenham um papel secundário. Expressos na porção reta do segmento S3 do túbulo contorcido proximal, os SGLT1 representam apenas 10% da reabsorção tubular de glicose (HUMMEL *et al.*, 2011).

Em contraste, os SGLT2 são abundantemente expressos na porção inicial do túbulo contorcido proximal (segmento S1), local onde cotransportam sódio e glicose na estequiometria de 1:1 e respondem pela absorção de 90% da glicose filtrada no glomérulo (VON LEWINSKI *et al.*, 2011).

Uma vez dentro da célula tubular, a glicose sai através da membrana basolateral para o interstício via difusão facilitada pelos GLUT2 e retorna ao plasma (LOO; HIRAYAMA; WRIGHT, 2011).

Em pessoas normais, virtualmente toda a glicose filtrada é reabsorvida. Ocorrerá glicosúria quando se excede a capacidade de reabsorção tubular de glicose. A capacidade reabsortiva renal é sobrecarregada quando os níveis de glicemia alcançam cerca de 180 mg/dℓ. Em pessoas com DM, a reabsorção renal de glicose é mais potente devido ao *upregulation* dos SGLT2 produzido pela hiperglicemia crônica (MARK, 2013).

A ideia de se induzir glicosúria como forma de controlar a glicemia em pacientes com DM é uma extensão do papel fisiológico da reabsorção renal máxima de glicose no controle da hiperglicemia. Pacientes com glicosúria renal familiar (causada por mutações específicas no gene que codifica o SGLT2) têm glicosúria e são saudáveis (CALADO *et al.*, 2010).

O primeiro inibidor natural do SGLT2, phlorizin, isolado em 1835 a partir da raiz da árvore de maçã *Malus sp.*, não pode ser usado como agente antihiperglicemiante devido à sua rápida degradação pela lactase-phlorizin hidrolase e a sua pobre reabsorção gastrointestinal. Outros glicídios derivados da estrutura básica do phlorizin foram subsequentemente desenvolvidos (MARK, 2013).

REPRESENTANTES E POSOLOGIA

O grupo dos C-aryl glicosídeos, descobertos por Ellsworth *et al.*, inclui a dapagliflozina (Forxiga®), canagliflozina (Invokana®) e empagliflozina (Jardiance®),

as quais são caracteristicamente resistentes à degradação pelas enzimas β -glucosidases no trato gastrointestinal e são cerca de 1.200 vezes mais seletivas na inibição do SGLT2 em comparação ao SGLT1 (MARK, 2013; CALADO *et al.*, 2010).

Os inibidores do SGLT2 foram estudados como monoterapia e em combinação com a metformina, sulfonilureias, pioglitazona, sitagliptina e insulina. Dapagliflozina, canagliflozina e empagliflozina estão disponíveis nos Estados Unidos e Europa, e vários outros inibidores estão em desenvolvimento. No Brasil, o Forxiga® já está à venda desde o início de 2014.

A canagliflozina é tomada por via oral antes da primeira refeição do dia. A dose inicial é de 100 mg uma vez por dia, e pode ser aumentada para 300 mg/dia para atingir alvos glicêmicos. A dapagliflozina (10 mg uma vez por dia) pode ser feita a qualquer hora do dia, com ou sem alimentos. A dose inicial da empagliflozina é 10 mg uma vez ao dia. Esses agentes podem ser usados como monoterapia ou em adição a todos os outros fármacos anti-hiperglicemiantes, incluindo a insulina (U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2015).

EFICÁCIA GLICÊMICA

Quando o SGLT2 é bloqueado pelos inibidores do SGLT2, ocorre glicosúria com níveis plasmáticos de glicose de apenas 70 a 90 mg/dL. Essa perda renal de glicose, de cerca de 60 a 80 g por dia, resulta em uma redução na glicemia de jejum e pós-prandial, com uma redução de cerca de 0,7 a 0,9% nos níveis de HbA1C (DESPOINA *et al.*, 2014; ROSENSTOCK *et al.*, 2012).

Em um ensaio duplo-cego de 24 semanas conduzido por Strojek *et al.*, 597 pacientes portadores de diabetes tipo 2 com controle glicêmico inadequado (HbA1C de 7-10%) em uso de sulfonilureia foram randomizados e receberam dapagliflozina (2,5, 5 ou 10 mg) ou placebo. A redução média na HbA1C foi maior com a dapagliflozina (-0,58, -0,63 e -0,82% com as três doses de dapagliflozina, respectivamente, *versus* -0,13% com placebo) (STROJEK *et al.*, 2011).

No ensaio duplo-cego de 52 semanas conduzido por Nauck *et al.*, 814 pacientes portadores de diabetes tipo 2 com controle glicêmico inadequado (HbA1C média de 7,7%) em uso de metformina foram randomizados atribuindo-se dapagliflozina ou glipizida. A redução média na HbA1C foi similar em ambos os grupos

(-0,52%). Dapagliflozina reduziu peso (-3,2 *versus* +1,2 com glipizida) e produziu menos hipoglicemia (3,5 *versus* 40,8% com glipizida) (NAUCK *et al.*, 2011).

Em um outro ensaio, conduzido por Wilding *et al.*, 808 pacientes portadores de diabetes tipo 2 com inadequado controle glicêmico em uso de insulina e outros dois agentes orais foram randomizados atribuindo-se dapagliflozina (2,5, 5 ou 10 mg) ou placebo. Após 24 semanas, verificou-se uma redução de 0,79 a 0,96% na HbA_{1c} com dapagliflozina comparado com 0,39% com placebo (diferença média de -0,4 a -0,57% nos grupos com 2,5 a 10 mg). Houve redução na dose diária de insulina de 0,63 a 1,95 UI com dapagliflozina e aumento de 5,65 UI no grupo placebo (WILDING, 2012).

Em um ensaio duplo-cego conduzido por Rosenstock *et al.*, 451 pacientes com diabetes tipo 2 foram randomizados atribuindo-se canagliflozina (várias doses), sitagliptina 100 mg/dia ou placebo. Após 12 semanas, a redução na HbA_{1c} alcançou de -0,7 a -0,95% no grupo da canagliflozina *versus* -0,74% e -0,22% com sitagliptina e placebo, respectivamente. Em um outro ensaio duplo-cego, esses mesmos pesquisadores randomizaram 755 pacientes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlado com metformina em associação com sulfonilureia (média de HbA_{1c} de 8,1%) atribuindo-se canagliflozina (300 mg/dia) ou sitagliptina (100 mg/dia). Usando essa dose de canagliflozina, a redução média na HbA_{1c} foi significativamente superior com canagliflozina do que com sitagliptina (redução média de -1,03 e -0,66%, respectivamente). Embora a incidência de efeitos adversos no geral tenha sido similar com ambas as drogas, a frequência de infecções genitais fúngicas foi quase seis vezes maior com canagliflozina. Os resultados gerais desse estudo devem ser examinados com cautela, já que quase 40% dos indivíduos não completaram um ano de estudo (ROSENSTOCK *et al.*, 2012).

Em um outro ensaio duplo-cego de 52 semanas conduzido por Cefalu *et al.*, 1452 pacientes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlado com metformina (média de HbA_{1c} de 7,8%) foram randomizados atribuindo-se glimepirida (tratados de acordo com o grau de hiperglicemia) ou canagliflozina (100 ou 200 mg/dia). A redução média na HbA_{1c} basal foi similar entre os grupos da glimepirida e da canagliflozina em baixas doses (-0,81 e 0,82%, respectivamente) e superior no grupo da canagliflozina em doses altas (-0,93%). A proporção de pacientes que atingiram as metas de HbA_{1c} < 7 ou < 6,5 foi similar entre os grupos (aproximadamente 56 e 31% dos pacientes, respectivamente) (CEFALU *et al.*, 2013).

Em uma revisão sistemática e meta-análise recente, Despoina *et al.* selecionaram 49 ensaios randomizados e 9 extensões. Os inibidores do SGLT2 foram comparados com placebo em 45 estudos ($n = 11.232$) e ativamente em 13 estudos ($n = 5175$). Comparados com placebo, os inibidores do SGLT2 reduziram os níveis de HbA1C quando usados em monoterapia (média de diferença comparados ao placebo de -0,66%) ou em terapia combinada (média da diferença entre o placebo de -0,61%). Comparados com outros agentes hipoglicemiantes, os inibidores do SGLT2 tiveram eficácia glicêmica similar quando usados em monoterapia ou em associação (diferença média na HbA1C entre os grupos de -0,06 e -0,16%, respectivamente) (DESPOINA *et al.*, 2014).

REDUÇÃO DO PESO CORPORAL E DA PRESSÃO ARTERIAL

A redução no peso corporal é outro efeito benéfico associado ao inibidor do SGLT2. A excreção urinária de cerca de 60 a 80g de glicose por dia equivale à perda de 240 a 320 kcal perdidas na urina por dia, e os ensaios com dapagliflozina, canagliflozina e empagliflozina reportaram uma redução de 2 a 3 kg no peso corporal (CHRISTINE *et al.*, 2012).

A inibição do SGLT2 causa natriurese. Mudanças na concentração sérica de sódio não são usuais com a administração crônica do inibidor do SGLT2. Em nível tubular, a menor reabsorção de sódio no segmento proximal do néfron aumenta o aporte de sódio no aparelho justaglomerular, com inibição subsequente do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Em ratos diabéticos alimentados com dieta rica em sal, a inibição do SGLT2 mostrou prevenir o aumento na pressão arterial. Os estudos em humanos evidenciaram uma redução modesta nos níveis pressóricos, sem aumento na frequência cardíaca (OSORIO *et al.*, 2010).

Em uma meta-análise de três longos ensaios clínicos (48 a 52 semanas), comparando dapagliflozina (10 mg/dia) versus placebo, houve uma redução significativa do peso no grupo da dapagliflozina (diferença média -2,36 kg em 95%, intervalo de confiança de -2,85 a -1,88). A redução no peso corporal aparentemente se mantém ao longo do tempo (CHRISTINE *et al.*, 2012).

Em uma revisão sistemática de ensaios com a dapagliflozina usada em terapia dupla ou tripla em portadores de diabetes tipo 2, Christine *et al.* concluíram que houve

redução na pressão sistólica em todas as doses (-1,3 a -7,3 mmHg comparado a +0,2 a -0,11 mmHg nos grupos controle) (CHRISTINE *et al.* 2012).

O ensaio duplo-cego de 24 semanas conduzido por Strojek *et al.*, em que 597 pacientes portadores de diabetes tipo 2 com controle glicêmico inadequado (HbA1C de 7-10%) em uso de sulfonilureia foram randomizados e receberam dapagliflozina (2,5, 5 ou 10 mg) ou placebo, a dapagliflozina foi associada à redução de peso corporal (-1,18 a -2,26 kg comparado com -0,72 kg no grupo placebo) (STROJEK *et al.*, 2011).

O ensaio duplo-cego em que Rosenstock *et al.* randomizaram 755 pacientes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlado com metformina em associação com sulfonilureia (média de HbA1C de 8,1%) atribuindo-se canagliflozina (300 mg/dia) ou sitagliptina (100 mg/dia), a canagliflozina reduziu peso (redução de -2,5 versus -0,3% do basal) e pressão arterial sistólica (-5,1 versus 0,99 mmHg, respetivamente) comparada à sitagliptina (ROSENSTOCK *et al.*, 2012).

Na revisão sistemática e meta-análise recente, em que Despoina *et al.* selecionaram 49 ensaios randomizados e 9 extensões, os inibidores do SGLT2 foram comparados com placebo em 45 estudos (n = 11.232) e ativamente em 13 estudos (n = 5175), comparados com outros agentes, os inibidores do SGLT2 reduziram peso corporal (diferença média -1,8 kg) e pressão sistólica (diferença média -4,45 mmHg) (DESPOINA *et al.*, 2014).

A glicosúria é acompanhada por diurese osmótica. O aumento da diurese é comumente detectado na administração aguda do inibidor do SGLT2. Com a administração crônica do fármaco, o volume urinário excedido alcança aparentemente cerca de 200 a 600 mL por dia. Consistentemente, ocorre aumento no hematócrito, mas apenas leve, ao passo que sinais clínicos de depleção volumétrica, como taquicardia e hipotensão ortostática, são incomuns (BAILEY *et al.*, 2010; FERRANNINI *et al.*, 2010).

CONTRAINDICAÇÕES E EFEITOS ADVERSOS

Tipicamente, não ocorre hipoglicemia com o uso do inibidor do SGLT2, seja em portadores de diabetes tipo 2, seja em não-diabéticos. Ocorre aumento do efluxo

hepático de glicose em resposta à glicosúria. Os mecanismos que medeiam essa resposta não foram claramente elucidados.

Clinicamente, o efeito adverso mais relevante dos inibidores do SGLT2 é o aumento na incidência de infecções geniturinárias. Essas infecções são mais comuns em mulheres do que em homens, e ocorrem especialmente em pacientes suscetíveis, como em mulheres pós-menopausadas e indivíduos com história de infecções urinárias e higiene precária.

Em dois ensaios duplo-cegos (de 12 e 24 semanas), Paul *et al.* e Clifford *et al.* reportaram um aumento na incidência de candidíase vulvovaginal em 10 a 15% das mulheres. Em pacientes mais idosos ou em doentes que utilizam diuréticos, inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores dos receptores da angiotensina, os inibidores de SGLT2 podem causar hipotensão sintomática (CLIFFORD *et al.*, 2013; PAUL *et al.*, 2012).

Da mesma forma, em meta-análises de ensaios com dapagliflozina (10 mg), houve uma maior taxa de infecções vulvovaginais por *Candida* (9,5 contra 2,6% nos grupos controle). Além disso, houve um pequeno, mas significativo, aumento na taxa de infecções do trato urinário (8,8 contra 6,1%) (CHRISTINE *et al.*, 2012; MUSSO *et al.*, 2012).

A revisão sistemática e meta-análise recente, em que Despoina *et al.* selecionaram 49 ensaios randomizados e 9 extensões, os inibidores do SGLT2 foram comparados com placebo em 45 estudos (n = 11.232) e ativamente em 13 estudos (n = 5175), as infecções urinárias e genitais foram mais frequentes com os inibidores (odds ratios de 1,42 e 5,06, respectivamente). O risco de hipoglicemia foi similar ao dos outros agentes orais não-sulfonilureias (DESPOINA *et al.*, 2014).

No ensaio duplo-cego de 52 semanas conduzido por Cefalu *et al.*, em que 1452 pacientes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlado com metformina (média de HbA1C de 7,8%) foram randomizados atribuindo-se glimepirida (tratados de acordo com o grau de hiperglicemia) ou canagliflozina (100 ou 200 mg/dia), o grupo da canagliflozina teve menor frequência de hipoglicemia grave (< 1% comparado com 3%), mas foi associada com maior frequência de infecções genitais fúngicas (mulheres: 11 a 14% versus 2% com glimepirida) (CEFALU *et al.*, 2013).

Cetoacidose diabética euglicêmica (geralmente com glicose plasmática < 250 mg/dℓ) tem sido relatada em pacientes com diabetes tipo 2 em uso de inibidores de

SGLT2. Nestes indivíduos, a ausência substancial de hiperglicemia retarda o reconhecimento do problema por pacientes e médicos. Cetonas plasmáticas devem ser obtidas em qualquer paciente com náuseas, vômitos ou mal-estar em uso de inibidores de SGLT2; e a administração do fármaco inibidore deve ser interrompida se a acidose for confirmada. O uso *off-label* no diabetes tipo 1 é desencorajado, na ausência de dados suficientes que estabelecem uma terapia segura (OSORIO *et al.*, 2015).

Em pacientes com insuficiência renal moderada (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] de 45-59 mL/min), a dose da canaglifozina não deve exceder 100 mg por dia. Ela também não deve ser administrada a pacientes com TFGe < 45 mL/min ou em doentes com insuficiência hepática grave. Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com insuficiência hepática ligeira ou moderada (U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2015).

A dapagliflozina não é recomendada para utilização em doentes com taxa de filtração glomerular < 60 mL/min. Para doentes com função hepática gravemente reduzida, recomenda-se uma dose inicial de 5 mg. Existe uma experiência limitada com qualquer um dos fármacos em doentes com insuficiência hepática grave (U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2015).

A empagliflozina é tomada por via oral uma vez ao dia, pela manhã, com ou sem alimentos. A dose inicial é de 10 mg por dia, e pode ser aumentada para 25 mg uma vez por dia para atingir o alvo glicêmico. A empagliflozina não deve ser iniciada em pacientes com taxa de filtração glomerular < 45 mL/min. Interromper seu uso em doentes que têm uma queda persistente na taxa de filtração glomerular para menos de 45 mL/min. A empagliflozina pode ser utilizada em pacientes com insuficiência hepática (U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2015).

SEGURANÇA CARDIOVASCULAR

O diabetes tipo 2 é um fator de risco substancial para a doença aterosclerótica, a principal causa de morbidade, mortalidade e de gastos nos pacientes com diabetes. Evidências científicas de que o controle glicêmico reduz o risco de morte e de eventos cardiovasculares não foram convincentemente demonstradas, embora um modesto

benefício cardiovascular possa ser observado após um prolongado período de acompanhamento (ANGELYN *et al.*, 2008).

Em contrapartida, resultados cardiovasculares adversos estão associados à redução rigorosa nos níveis glicêmicos e ao uso de agentes anti-hiperglicemiantes específicos, tais como a rosiglitazona e a pioglitazona, fármacos da classe das tiazolidinedionas. Portanto, é necessário estabelecer a segurança cardiovascular dos agentes redutores da glicemia.

Em adição aos efeitos farmacológicos previamente descritos, os inibidores do SGLT2 interferem em preditores determinantes do risco de eventos cardiovasculares, daí a preocupação e a necessidade de se estabelecer o seu impacto cardiovascular.

Os inibidores do SGLT2 estão associados à redução do peso corporal e da pressão arterial, sem aumento da frequência cardíaca. Também têm efeitos favoráveis sobre a adiposidade visceral, resistência vascular e níveis das lipoproteínas de alta densidade. Entretanto, estão associados à elevação nos níveis das lipoproteínas de baixa densidade, de maior potencial aterogênico (BLUHMK *et al.*, 2015; DESPOINA *et al.*, 2014; ROSENSTOCK *et al.*, 2012).

Em um estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego, com duração de 3 anos, conduzido por BLUHMK *et al.*, foram avaliados os desfechos cardiovasculares com o uso de empaglifozina em adultos portadores de diabetes tipo 2 de alto risco para eventos cardiovasculares e que não atingiram o controle glicêmico recomendado. Adicionou-se empagliflozina (10 ou 25 mg uma vez ao dia) ou placebo ao tratamento padrão numa população de 7020 pacientes. A análise primária de dados demonstrou que não houve diferença significativa nas taxas de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico entre os grupos, mas o grupo da empagliflozina teve menor incidência de morte por causas cardiovasculares (3,7% *versus* 5,9% no grupo placebo), hospitalização por insuficiência cardíaca (2,7% e 4,1%, respectivamente) e morte por outras causas (5,7% e 8,3%, respectivamente) (BLUHMK *et al.* 2015).

Um outro estudo ensaio randomizado, duplo-cego e multicêntrico, com 4411 pacientes portadores de diabetes tipo 2 inscritos, atribuindo-se canagliflozina ou placebo, objetiva avaliar o risco de eventos cardiovasculares maiores (infarto agudo do miocárdio, morte súbita ou acidente vascular encefálico) com esse fármaco. O estudo está em fase 3 e com estimativa de análise primária de dados em abril de 2017 (NEAL *et al.*, 2013)

CONCLUSÃO

O diabetes tipo 2 é uma doença progressiva devido à redução contínua da capacidade de síntese de insulina pelas células- β das ilhotas pancreáticas. Como consequência, os pacientes necessitam frequentemente de um segundo agente para o controle glicêmico, em adição à abordagem universalmente recomendada – metformina e modificação do estilo de vida.

O tratamento inicial de pacientes com diabetes tipo 2 inclui medidas não-farmacológicas, com ênfase na modificação do estilo de vida (dieta, exercício físico e redução de peso). A monoterapia com metformina é indicada para a maioria dos pacientes; insulina pode ser indicada para o tratamento inicial em alguns.

Os inibidores do SGLT-2 foram estudados como monoterapia e em combinação com vários outros agentes hipoglicemiantes, mostrando-se eficazes em reduzir os níveis de HbA1C. Outros benefícios bem estabelecidos, porém modestos, foi a redução no peso corporal e da pressão arterial.

Os benefícios e riscos da utilização de uma combinação entre inibidores do SGLT2 e outro anti-hiperglicemiante oral a longo prazo são desconhecidos. Há uma escassez de ensaios de alta qualidade de comparação droga *versus* desfechos clínicos importantes. Entretanto, esses novos fármacos são incluídos no tratamento do diabetes tipo 2 não somente com a prerrogativa exigida pela FOOD AND DRUG ADMINISTRATION FDA dos EUA de se mostrarem seguros do ponto de vista cardiovascular, mas com potencial efeito cardioprotetor e nefroprotetor a ser comprovado em estudos em andamento.

Os resultados do EMPA-REG OUTCOME precisam ser mantidos em perspectivas. A grande vantagem da empagliflozina, embora impressionante, foi estabelecida em uma população de muito alto risco para doença cardiovascular. Além disso, a diferença na glicemia entre os grupos tratados foi mínima, sugerindo que os efeitos extra-glicêmicos do fármaco foram responsáveis pelo resultado no desfecho cardiovascular. Embora se especule, permanece desconhecido se a empagliflozina (ou outros inibidores de SGLT2) tem efeitos cardioprotetores similares na maioria das pessoas com diabetes tipo 2 sem doença cardiovascular estabelecida.

A carência de dados acerca da segurança cardiovascular desses fármacos e a disponibilidades de outros com eficácia similar ou superior com segurança conhecida

não nos permitem recomendar o uso rotineiro dos inibidores do SGLT-2 como agentes de primeira linha para o controle glicêmico no diabetes tipo 2.

EMERGING THERAPIES PHARMACOLOGICAL FOR GLYCEMIC CONTROL IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2)

ABSTRACT

In type 2 diabetes, the great difficulty in glycemic control and the need for frequent association of multiple classes of drugs justify the current interest of studies on the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, a newer class of oral hypoglycemic agents available. These drugs reduce blood glucose by increasing renal clearance of glucose, a mechanism that can be applied as an adjuvant therapy of established. **Objective:** To conduct a literature review on the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the control of blood glucose levels. **Data source:** it is a literature review using the database PubMed / MEDLINE for the period from 2008 to 2015. The following descriptors were used: diabetes mellitus, hypoglycemic and myocardial infarction. They were selected in the first search 345 articles, though, after focusing on completion of inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2, the new selection has listed 28 items that were analyzed. **Summary of the findings:** there was reduction in HbA1c levels, reduction of 2 to 3 kg in body weight and an average decrease in systolic blood pressure of -4.45 mmHg. As more material adverse effect noted was an increase in the incidence of genitourinary infections. **Conclusion:** besides the main effect expected, reduction of HbA1c levels, inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2 appear to interfere with predictors of risk for cardiovascular events such as blood pressure, vascular resistance and levels of low density lipoproteins.

Key words: Diabetes Mellitus. Hypoglycemic. Myocardial infarction.

REFERÊNCIAS

ANGELYN, B. *et al.* 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. **N Engl J Med**, EUA, p. 1577-1589, 9 out. 2008.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, EUA, Suppl. 1: p. 81-90, 1 jan. 2014.

BLUHMK *et al.* Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. **N Engl J Med**, EUA, p. 1-12, 17 set. 2015.

BOLEN, S. *et al.* Comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. **Ann Intern Med**, EUA, p. 386-392, 16 ago. 2007.

CALADO, J. *et al.* Familial renal glucosuria: SLC5A2 mutation analysis and evidence of salt-wasting. **Kidney Int.**, EUA, p. 852-855, 17 jul. 2010.

CEFALU, W.T. *et al.* Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. **LANCET**, EUA, p. 941-950, 12 jul. 2013.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. National Diabetes Statistics Report, 2014. Disponível em <<http://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics/2014StatisticsReport.html>>. Acesso em 8 set 2015.

CLIFFORD, J. B. The challenge of managing coexistent type 2 diabetes and obesity. **BMJ**, Inglaterra, p. 342-346, 13 abr. 2011.

COOPER, M. E.; KAHN, S.E.; PRATO, S. T. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. **Lancet**, EUA, p. 127-130, 3 dez. 2014.

CHRISTINE, C. *et al.* Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. **BMJ Open Diabetes and endocrinology**, Inglaterra, p. 13-21, 18 out 2012.

DESPOINA, V. *et al.* Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. **Ann Intern Med.**, EUA, p. 262-274, 20 ago. 2013.

EIJI, K.; HIDEAKI, O. Dapagliflozin and other sodium–glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: Preclinical and clinical data. **Pharmacology & Therapeutics**, EUA, p. 51-59, 1 jul. 2013.

FARAMARZ, I. B. Glycemic Management of Type 2 Diabetes Mellitus. **N Engl J Med**, EUA, p. 1319-1327, 5 abr. 2012.

FERRANNINI, E; SOLINI, A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rational and clinical prospects. **Nature Reviews Endocrinology**, EUA, p. 495-502, 12 ago. 2012.

GAEDE, P.; LUND-ANDERSON, H.; PARVING, HH. Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. **N Engl J Med**, EUA, p. 580-591, 7 fev. 2008.

GERSTEIN, H. C. *et al.* Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. **N Engl J Med**, EUA, p. 2545-2549, 12 jun. 2008.

JULIO, R. *et al.* Dose-ranging effects of Canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to Metformin in subjects with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, EUA, p. 1232-1238, 16 jun. 2012.

MARK, E. M. Glycemic Management in a Patient with Type 2 Diabetes. **N Engl J Med**, EUA, p. 1370-1372, 3 out. 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância de Fatores de Risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico, Brasília, 2012. Disponível em <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/vigitel/vigteldescr.htm>>. Acesso em 21 ago. 2015.

NAUCK, M. A. *et al.* Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. **Diabetes Care**, EUA, p. 2015-2022, 4 set. 2011.

NEAL, B. *et al.* Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS): A randomized placebo-controlled trial. **American Heart Journal**, EUA, p. 217-223, 27 jun. 2013

HIRAYAMA, B. A.; LOO, D. D.; WRIGHT, E. M. Biology of human sodium glucose transporters. **Physiol. Rev.**, EUA, p. 733-794, 7 jun 2011.

HUMMEL, C. S. *et al.* Glucose transport by human renal Na⁺/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. **Am. J. Physiol. Cell Physiol.**, EUA, p. 14-21, 5 ago 2011.

OSORIO, H. *et al.* Effect of phlorizin on SGLT2 expression in the kidney of diabetic rats. **Journal of Nephrology**. EUA, p. 541-546, 23 mar. 2010.

ROSENSTOCK, J. *et al.* Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, EUA, p. 1232–1238, 9 abr. 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2014-2015**, Brasil, p. 5-18, 18 fev. 2015.

STROJEK *et al.* Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. **Diabetes Obes Metab.**, EUA, p. 928-38, 13 out. 2011.

TAHRANI, A. A.; Bailey, C. J.; Prato, S. T. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. **Lancet**, EUA, p. 378-382, 25 jun. 2011.

U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Briefing Document. Invokana (Canagliflozin). FDA approves Invokana to treat type 2 diabetes [news release]. Disponível em <<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM334550.html>>. Acesso em 21 ago. 2015.

U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Briefing Document. Forxiga (dapagliflozin). FDA approves Forxiga to treat type 2 diabetes. Disponível em <<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM334550.html>>. Acesso em 21 ago. 2015.

VON LEWINSKI, D. *et al.* Glucose transporter mediated positive inotropic effects in human myocardium of diabetic and nondiabetic patients. **Metabolism**, Canadá, p. 1020-1028, 3 ab. 2010.

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

WILDING, J. P. *et al.* Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, EUA, p. 124-136, 29 ago. 2013.

WILLIAM, H. H.; AMY, E. R. Prevalence of and Trends in Diabetes Among Adults in the United States, 1988-2012. **JAMA**, EUA, p. 1005-1007, 8 set. 2015.