

INIBIDORES DE SGLT2 NO TRATAMENTO DO DIABETES *MELLITUS* TIPO 2: revisão descritiva de literaturaJoubert Melo Gonçalves¹Lucas Lara Oliveira¹Lucas Sousa Salgado¹Analina Furtado Valadão^{2*}

Resumo

Introdução: Diabetes *Mellitus* é uma doença crônica multifatorial desencadeada por várias doenças genéticas e/ou fatores ambientais, tendo forte herança familiar e frequência variada entre etnias. A Organização Mundial da Saúde calcula que, em 2019, cerca de 422 milhões de pessoas vivem com a patologia, sendo que a Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2) representa cerca de 90-95% dos casos. A terapia farmacológica de primeira linha para portadores de DM2 é bem estabelecida com metformina, contudo, inibidores do co-transportador sódio-glicose 2 (SGLT2i) destacaram-se no tratamento da DM2. **Objetivo:** avaliar níveis de evidência na literatura e sumarizar os achados terapêuticos com SGLT2i, com relação à eficácia, prognóstico, fatores adversos e benefícios cardiovasculares e renais. Ademais, busca-se identificar o perfil dos pacientes que tem mais benefícios com o uso de SGLT2i, bem como ações bioquímicas e farmacológicas e fatores de risco relacionados a esta classe. **Método:** trata-se de uma revisão descritiva de literatura, incluindo artigos científicos em língua portuguesa e inglesa, publicados de 2014 a 2020, selecionados nas plataformas PubMed, SciELO, Latindex e LILACS. Guidelines da Sociedade Brasileira de Diabetes, Ministério da Saúde, American Diabetes Association, International Diabetes Federation e European Association for the Study of Diabetes também foram analisados. **Desenvolvimento:** a clínica clássica de DM2 é caracterizada por polidipsia, polifagia e emagrecimento sem explicação. Em relação aos resultados cardiovasculares, notou-se redução da HbA1c, peso, pressão arterial, redução na taxa de morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca. Nos desfechos renais, notou-se efeito renoprotetor, redução na necessidade de diálise e transplante renal, no aumento da creatinina sérica e nas complicações agudas das doenças crônicas renais. Evidenciou-se também redução de diálise crônica, transplante renal e taxa de filtração glomerular. Os principais efeitos adversos com uso de SGLT2i são balanopostites e vulvovaginites fúngicas, seguidas por infecções do trato urinário. **Conclusão:** esta revisão de literatura confirma o papel importante dos SGLT2i na redução de mortalidade e hospitalizações por causas cardiovasculares e renais em pacientes diabéticos, incluindo causas como insuficiência cardíaca, AVE, IAM, diálise crônica e doenças renais agudas.

Palavras-chave: Diabetes *Mellitus* 2. SGLT2i. Tratamento.

Abstract

Introduction: Diabetes *Mellitus* (DM) is a multifactorial chronic disease, triggered by several genetic diseases and / or environmental factors, having a strong family inheritance and varied frequency between ethnicities. The World Health Organization estimates that in 2019, approximately 422 million people lived with Type 2 Diabetes *Mellitus* (T2DM), pathology which represents about 90-95% of all cases of DM. First-line pharmacological therapy for patients with T2DM is metformin, however, inhibitors of the sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2i) stood out in the treatment of T2DM. **Objectives:** Evaluate levels of evidence in the literature and summarize therapeutic findings of SGLT2i, with respect to efficacy, prognosis, adverse factors, and cardiovascular and renal benefits. In addition, this study seeks to outline the profile of patients indicated for use, as well as biochemical and pharmacological actions and risk factors related to these drugs. **Methods:** A literature review was carried out, including scientific articles written in Portuguese and English, published from 2014 to 2020, selected on the platforms PubMed, SciELO, Latindex and LILACS. Guidelines from the Brazilian Diabetes Society, Ministry of Health, American Diabetes Association, International Diabetes Federation and European Association for the Study of Diabetes were also included. **Development:** The classical signs of T2DM are polyuria, polydipsia, polyphagia, and weight loss without explanation. Regarding cardiovascular results, it was noted that dapagliflozin reduced HbA1c, weight and blood pressure. In addition to other drugs, such as empagliflozin, it was noticed that they resulted in a lower rate of cardiovascular death and hospitalization for heart failure. In renal outcomes, canagliflozin showed a renoprotective effect, the reduction in the need for dialysis and kidney transplantation, there is no increase in serum creatinine and in acute complications of chronic kidney diseases. With regards to empagliflozin, a reduction in chronic dialysis, renal transplantation and glomerular filtration rate was evidenced. The main adverse effects with the use of SGLT2i are balanoposthitis and fungal vulvovaginitis, followed by urinary tract infections. **Conclusion:** This literature review confirms the important role of SGLT2i in reducing mortality and hospitalizations for cardiovascular and renal causes in diabetic patients, including causes such as heart failure, stroke, AMI, chronic dialysis, and acute kidney diseases.

Keywords: Diabetes Mellitus 2. SGLT2i. Treatment

1. Acadêmicos do curso de Medicina da União Educacional do Vale do Aço - Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

2. Graduação em Farmácia pela Universidade Federal de Ouro Preto (1996), Mestrado e Doutorado em Bioquímica e Imunologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (1998) e (2002). Professora Adjunto do curso de Medicina da UNIVACO União Educacional do Vale do Aço - Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

Autor Correspondente:

*Rua João Patrício Araújo, 179, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35164-251. analina.valadao@univaco.edu.br

Introdução

O Diabetes *Mellitus* (DM) é uma doença crônica multifatorial desencadeada por alterações genéticas e/ou fatores ambientais (SUN; YU; HU, 2014; KAUL; ALI, 2016). De fato, essa patologia é caracterizada por uma forte herança familiar e tem maior prevalência em etnias como negros e hispânicos. O Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2) é a doença metabólica heterogênea mais comum, sendo caracterizada por hiperglicemia acompanhada de distúrbio no metabolismo de proteínas, lipídios e carboidratos (BELETE, 2020). Além disso, a síntese aumentada de glicose hepática, comprometimento da liberação de insulina e aumento da resistência tecidual periférica à insulina são os principais fatores que contribuem para desenvolvimento da DM2.

O DM2 representa cerca de 90-95% de todos os casos de diabetes do mundo, sendo atribuído a alta prevalência deste subtipo ao aumento da obesidade populacional (BELETE, 2020). O relatório global da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre diabetes mostra que o número de adultos vivendo com a patologia quase quadruplicou, desde 1980, saindo de 102 milhões para 422 milhões de adultos (WHO, 2019). Além disso, é esperado aumentar para 693 milhões até 2045 (CHO *et al.*, 2018). Até o momento, não há cura para o diabetes, mas pode ser tratado e controlado. Terapias farmacológicas associadas a uma mudança na dieta e no estilo de vida podem ser necessárias para manter o nível de glicose no sangue o mais próximo possível do normal e atrasar ou possivelmente impedir o desenvolvimento de comorbidades associadas à patologia de base (ADA, 2018).

Em relação ao tratamento farmacológico, a metformina é bem estabelecida como primeira linha para pacientes com DM2 devido suas propriedades farmacológicas como segurança, eficácia, baixo custo e proteção cardiovascular (GURGLEY; WHITE; MCADAM-MARX, 2016). Contudo, nos últimos 10 anos, uma nova classe de medicamento chamou atenção dos pesquisadores para o tratamento da DM2, os inibidores de SGLT2 (SGLT2i). Os SGLT2i inibem a reabsorção de glicose pelo rim, aumentando sua excreção na urina e melhorando os efeitos da glicotoxicidade nas células beta pancreáticas (GIORGINO *et al.*, 2016; KALRA *et al.*, 2016; CASTELLANA *et al.*, 2019). Além disso, esta classe contribui para redução de peso e da pressão arterial, sendo ainda conhecida por seu baixo risco de hipoglicemia (DEFRONZO, 2017).

Em 2018, American College of Endocrinology (ACE), a European Association for the Study of Diabetes (EASD) e a American Diabetes Association (ADA) publicaram alterações no consenso internacional referente ao uso desta classe de medicação. De fato, ela mostrou ser protetiva em pacientes com DM2 classificados como de alto risco cardiovascular (SCHEEN, 2018; ZELNIKER *et al.*, 2019). Desde então, as diretrizes recomendam que, para pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica deve-se adicionar algum SGLT2i. Vale ressaltar também que em 2020, a ACE passa a recomendar o uso dos SGLT2i para pacientes que vão iniciar o tratamento de DM2 com uma HbA1c > 7,5%. Considerando as suas propriedades farmacológicas, alguns autores demonstraram que o SGLT2i resulta em uma grande diminuição da HbA1c sem risco adicional de hipoglicemia, grande perda de peso e comprovada proteção cardiovascular

e renal (CASTELLANA *et al.*, 2019; DEFRONZO, 2017; SCHEEN, 2018; ZELNIKER *et al.*, 2019; DAVIES *et al.*, 2018).

Apesar de ser uma opção terapêutica relativamente nova dentro da comunidade científica, é extremamente relevante que os profissionais se atualizem quanto a essa classe. Com o objetivo de avaliar os níveis de evidências disponíveis na literatura e sumarizar os achados quanto à eficácia, prognóstico e efeitos adversos das terapias com SGLT2i, essa revisão de literatura foi conduzida.

Método

Para a elaboração desta revisão de literatura, realizou-se uma busca nas bases de dados do PubMed, SciELO, Latindex e LILACS utilizando os seguintes descritores: Diabetes *Mellitus* type 2, treatment e SGLT2i. Como critérios de inclusão, foram selecionados artigos científicos em língua portuguesa e língua inglesa, publicados entre os anos de 2014 a 2020, com qualis superior ou igual a B2 e que passaram por processo de peer review. Para confirmar se a revista utiliza o peer review como forma de aprovar seus artigos, visitou-se o site de todas elas, conferindo nas instruções para autores a forma de avaliação.

Para complementar a revisão, guidelines de órgãos de importância na área como a Sociedade Brasileira de Diabetes, Ministério da Saúde, American Diabetes Association, International Diabetes Federation e European Association for the Study of Diabetes foram consultados. Foram excluídos artigos publicados antes de 2014, que não cumpriram com todos os critérios de inclusão ou que estavam incompletos.

Encontraram-se 61 artigos no PubMed usando os descritores citados com os seguintes filtros: Ensaios clínicos, Meta-análises, Ensaios Clínicos Randomizados e o filtro de artigos publicados a partir de 2014. Nas demais plataformas encontraram-se 6 artigos sendo que nenhum foi encontrado na Latindex. Para a exclusão dos artigos duplicados, utilizou-se o software Mendeley reference manager versão gratuita. Por fim, 28 artigos foram selecionados para compor esta revisão.

Desenvolvimento

Epidemiologia

A Diabetes *Mellitus* se caracteriza como uma variedade de distúrbios metabólicos consequentes da hiperglicemia, ao ponto que, se mal controlada, pode levar a complicações micro e macrovasculares, como insuficiência renal, cegueira, amputação, e doença cardiovascular. Não obstante, a medicina aumentou o espectro de opções de tratamento para diabetes e, assim, houve melhora de resultados para muitos indivíduos (KLEINBERGER; POLLIN, 2015).

No entanto, a diabetes ainda é uma doença prevalente na população. Estima-se que, em todo mundo, cerca de 415 milhões de pessoas possuem a doença e 193 milhões possuem diabetes, porém ainda não diagnosticado. O DM2 é responsável por mais de 90% dos casos de pessoas com diabetes, doença que causa danos físicos e psicológicos para os pacientes e seus cuidadores, além de sobrecarregar parte do sistema de saúde (CHATTERJEE; KHUNTI; DAVIES, 2017).

Segundo a diretriz de 2019-2020 da Sociedade Brasileira de Diabetes, o Brasil foi apontado, em 2017, como o quarto

país com maior prevalência de pessoas com Diabetes Mellitus, tendo cerca de 12,5 milhões de portadores da doença. Calcula-se, ainda, que, em 2045, o número de indivíduos com a patologia será em torno de 18,6 a 22,1 milhões, colocando o Brasil na quinta posição entre as nações com maior incidência de diabetes. (SBD, 2019-2020).

Um estudo feito no Brasil estimou os anos de vida perdidos e/ou anos de vida ajustados por incapacidade pela Diabetes Mellitus 2 e suas complicações em 2008. Tal estudo demonstrou que a Diabetes tipo 2 ficou entre as 10 causas mais importantes no ranking de anos de vida ajustados por incapacidade (3ª posição em mulheres e 6ª em homens). Tal ocorrência demonstra a magnitude da DM2 no Brasil, especialmente devido ao aumento na prevalência dos fatores de risco, tais como obesidade e sedentarismo (COSTA *et al.*, 2017).

Fisiopatologia da Diabetes Mellitus tipo 2

A DM2 tem como característica a insuficiência das células β , resistência dos hepatócitos a insulina e alteração nas incretinas, elevando assim, a produção de glicose pelo fígado, assim como a filtração renal e hidrólise dos lipídios. Em jovens, a resistência insulínica é mais grave, levando a perda da capacidade de estímulo para secreção de insulina pelos níveis de glicose, e, assim, perda gradual da função das células β , duas a quatro vezes mais rápida do que a retratada em adultos. Ademais, o histórico familiar é de suma importância na ocorrência de DM2, sendo que estes pacientes têm pelo menos um parente de primeiro ou segundo grau afetados pela doença (SBD, 2019-2020).

Os principais órgãos incluídos no desenvolvimento da DM2 são pâncreas (células β e células α), fígado, tecido músculo esquelético, rins, cérebro, intestino delgado e tecido adiposo. Com isso, o efeito da incretina, mudanças no cólon e microbioma, desequilíbrio imunológico e inflamação são importantes fatores que cursam com a fisiopatologia da doença, sendo esses, alvos potenciais para metas terapêuticas (CHATTERJEE; KHUNTI; DAVIES, 2017).

Sintomatologia

A DM2 surge ao decorrer da idade em indivíduos com predisposição genética e epigenética, componentes que promovem acumulação de tecido adiposo no abdômen, músculo, fígado e pâncreas (LEAN; MORENGA, 2016). Em grande parte dos casos, a DM2 é assintomática ou oligossintomática por muito tempo. Todavia alguns pacientes com DM2 podem apresentar a clínica clássica da hiperglicemia após muitos anos convivendo com a doença, caracterizada por polidipsia, polifagia e emagrecimento sem explicação. Cetoacidose da diabetes raramente é encontrada como manifestação inicial do paciente diabético (SBD, 2019-2020).

As manifestações clínicas de um paciente com DM2 tem como base a hiperglicemia, ou seja, uma alta concentração de glicose do sangue, sendo, no entanto, apenas uma desordem entre muitas do curso da doença. Além disso, se não houver tratamento adequado, algumas complicações clássicas do DM2 podem se instalar, sendo as principais o pé diabético,

lesões renais, retinopatias, neuropatias periféricas e infecções oportunistas (LEAN; MORENGA, 2016).

Transportadores de glicose e metabolismo

Em condições normais, a homeostase da glicose sistêmica é rigorosamente regulada para manter o sangue em estado de jejum em níveis de glicose <100 mg / dl ($<5,5$ mM), níveis de hemoglobina glicada A1c (HbA1c) $<5,7\%$ e níveis de glicose sanguínea <140 mg / dl ($<7,8$ mM) 2 horas após teste oral de tolerância à glicose (TOTG). Diversos tecidos regulam sistematicamente os níveis de glicose no sangue, cujo papel tecidual varia de acordo com o estado de alimentação ou jejum. Em jejum, o fígado condiciona a homeostase da glicose sistêmica via glicogenólise e gliconeogênese. Com a alimentação a glicose é liberada do sistema digestivo na corrente sanguínea, provocando um aumento na produção e liberação de insulina pelas células β pancreáticas. A elevação da insulina no sangue desencadeia inibição da glicogenólise hepática, gliconeogênese e secreção de glicose, além de estimular a captação de glicose pelo tecido adiposo e pelo músculo esquelético (EVANS *et al.*, 2019).

A glicose é, pois, a principal fonte energética para a vida, tendo, também, papel na precursão da síntese de biomoléculas e na sinalização celular. Os carboidratos da dieta têm grande quantidade de glicose em forma de mono, oligo e polissacarídeos, como maltose, amido e glicogênio. O cérebro humano, que constitui, em geral, 2% da massa de um adulto, consome cerca de 25% do suprimento de glicose. Três famílias de transportadores de soluto com distintas funções fisiológicas e mecanismos de ação têm sido associadas ao transporte da glicose, incluindo os GLUT's – mais profundamente estudados –, que transportam por meio da difusão facilitada, os SGLT's, que aproveitam da energia do influxo de sódio para conduzir a glicose por transporte ativo contra o gradiente de concentração através da membrana e os SWEET's, que realizam efluxo e tráfego intracelular de açúcares em plantas (DENG; YAN, 2016).

Em relação aos transportadores da glicose, pode-se dizer que os GLUT's, codificados pelo gene SLC2, são separados em três grupos, no qual o grupo 1 comporta o GLUT14 e o GLUT1-4, sendo os mais rigorosamente investigados. Nesse sentido, o GLUT1 foi um dos primeiros transportadores de membrana a ser clonado, e, muito estudado na última metade do século. Tal transportador é onipresente em todos os tecidos, no entanto realiza sua função majoritariamente em eritrócitos e na barreira hematoencefálica. O GLUT2 é um transportador de glicose expresso no fígado, rins, intestino e células β pancreáticas. Já o GLUT3 se encontra principalmente em neurônios, sendo chamado também de "transportador neuronal de glicose". O GLUT4 se expressa em grande número no tecido adiposo e músculo esquelético, conhecido também como "transportador de glicose responsivo a insulina", sendo que o defeito na regulação de GLUT4 está relacionado a obesidade e DM2. Por último, o GLUT5 é responsável principalmente pela absorção de frutose nas células epiteliais do intestino, sendo expresso em outros órgãos também como rim e cérebro (GIORGINO *et al.*, 2016).

Sobre os SGLT's, seis proteínas foram identificadas em humanos, das quais SGLT1 e SGLT2 foram amplamente estudadas nos últimos anos. O SGLT1 se encontra

principalmente no intestino e transporta preferencialmente glicose e galactose, enquanto o SGLT2 se localiza preferencialmente no córtex renal e é mais específico para a glicose. Curiosamente, o SGLT3 não tem atividade transportadora de glicose, todavia adequa-se a sensor de glicose no sistema nervoso entérico. O SGLT4 tem maior afinidade para a manose se comparada a glicose, e pode funcionar como transportador de manose. Por sua vez, o SGLT5 também tem mais afinidade para manose, mas se expressa principalmente no córtex renal. O SGLT6 ou SMIT2 (mioinositol: simportador de Na⁺) transporta inositol em vez de glicose (DENG; YAN, 2016).

Propriedades farmacológicas dos inibidores de SGLT2

Inibidores do co-transportador sódio-glicose 2 têm sido propostos como uma nova classe terapêutica para o manejo da diabetes. O SGLT2, que é expresso no segmento proximal S1 do túbulo renal, medeia a reabsorção de glicose no túbulo proximal inicial e quase 90% da reabsorção de glicose pelo rim. Os SGLT2i reduzem a reabsorção da glicose renal no túbulo contorcido proximal por inibir a atividade de SGLT2, levando a um aumento da excreção urinária de glicose (WIVIOTT *et al.*, 2019). Muitos medicamentos da classe dos SGLT2i estão, atualmente, em variados estágios de desenvolvimento clínico, sendo a canagliflozina, empagliflozina e dapagliflozina drogas já aprovadas na Europa (WU *et al.*, 2016).

A dose inicial recomendada de canagliflozina, na Europa, é de 100 mg uma vez ao dia, a média de biodisponibilidade oral absoluta é de aproximadamente 65%, o pico de concentração plasmática ocorre dentro de 1 a 2 horas e a meia-vida é de 10,6 horas. A dose de empagliflozina de início é de 10mg uma vez ao dia, na Europa, após administração oral, com pico plasmático alcançado após 1,5 horas e meia-vida de 12,4 horas. Já a dose inicial recomendada de dapagliflozina na Europa é de 10 mg uma vez ao dia, enquanto nos EUA e na China é de 5 mg, sendo rapidamente absorvida após administração oral, atingindo pico plasmático dentro de 2 horas, tendo biodisponibilidade oral de 78% após uma administração de 10 mg e meia-vida média de 12,9 horas (FENG *et al.*, 2019). No Brasil, a dose recomendada de canagliflozina é de 100 a 300 mg, empagliflozina é de 10 a 25 mg e dapagliflozina é de 5 a 10, sendo a posologia uma vez ao dia em qualquer horário para as 3 drogas (SBD, 2019-2020). O mecanismo de ação dos SGLT2i complementa a atividade de outras classes de agentes hipoglicemiantes, permitindo dessa forma o uso dos SGLT2i como terapia combinada com outros medicamentos, incluindo a insulina (DHILLON, 2019).

A eliminação de glicose pela urina na terapia com SGLT2i desencadeia diversas vias de compensação. Ocorre um acréscimo rápido e precoce do glucagon plasmático após o uso do SGLT2i, provavelmente resultante da queda da sinalização parácrina inibitória nas ilhotas pancreáticas, bem como sinais centrais decorrentes da diminuição da glicose. Os SGLT2i podem, também, agir diretamente nas células alfa do pâncreas, ao menos *in vitro* e em doses elevadas, para reduzir a captação da glicose dependente de SGLT1 e promover a liberação de glucagon. A consequente redução da razão entre insulina e glucagon incita um aumento da produção hepática de glicose por meio da glicogenólise, seguida da

gliconeogênese. Com o tempo, a demanda pelo aumento da produção de glicose é substituída por outras vias compensatórias e o glucagon, o glicogênio hepático e a produção hepática de glicose voltam ao normal (WIVIOTT *et al.*, 2019).

A depleção de glicogênio hepático e outros sinais que crescem a produção hepática de glicose após uso de SGLT2i modula a captação e utilização de glicose na periferia, priorizando para uso cerebral. Neste cenário, a inibição induz um estado de pseudo-jejum, em que o uso desnecessário de glicose é restrito pelo aumento da oxidação periférica de gordura, devido aumento da lipólise e da captação de ácidos graxos livres não esterificados (NEFA) circulantes, sendo NEFA usados pelo fígado para gerar cetonas, que podem constituir um substrato de energia eficiente. A inibição de SGLT2 está associada, também, a mudanças na utilização de aminoácido como substrato de energia alternativo e no catabolismo de proteína (THOMAS; CHERNEY, 2018).

Efeitos cardiovasculares dos inibidores de SGLT2

Os SGLT2i têm demonstrado em diversos estudos um efeito protetivo em pacientes com DM2 classificados como de alto risco cardiovascular (SCHEEN, 2018). Dessa maneira, instituições como a European Association for the Study of Diabetes (EASD) e a American Diabetes Association (ADA) passaram a recomendar que pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica, após falha da metformina como monoterapia, associem um SGLT2i.

O ensaio clínico randomizado DECLARE-TIMI 58, publicado em 2019, analisou os desfechos cardiovasculares em pacientes com DM2 em uso de dapagliflozina. Um total de 17.160 pacientes participaram desse estudo, sendo os principais resultados a redução da HbA1c, do peso e da pressão arterial nos pacientes que fizeram uso do SGLT2i. Os autores chamam atenção para o fato que o grupo da dapagliflozina teve menor taxa de morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca quando comparado ao placebo (4,9% vs. 5,8%; RR: 0,83; IC 95%, 0,73 a 0,95; P = 0,005). Contudo, o estudo mostrou que a dapagliflozina não foi superior ao placebo em relação a eventos adversos cardiovasculares maiores, como morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral isquêmico (WIVIOTT *et al.*, 2019).

Ressalta-se, também, os resultados obtidos em uma meta-análise publicada em 2016 na revista The Lancet onde analisaram-se os dados de 33.385 participantes com DM2 em uso de algum SGLT2i, como canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina (a apuração da eficácia foi guiada por esta droga), ipragliflozina, luseogliflozina, tofogliflozina ou ertugliflozina. Observou-se forte indício de que os SGLT2i protegem contra o risco de eventos cardiovasculares maiores (RR 0.84; IC 95% 0.75– 0.95; p = 0. 006), morte cardiovascular (RR 0.63; IC 95% 0.51– 0.77; p <0.0001) e insuficiência cardíaca (p = 0.02) – dados disponíveis apenas para empagliflozina. Também se constatou a redução de casos de AVE não fatais (p = 0.049). Para desfechos não cardiovasculares, não foram notadas evidências de que os diversos medicamentos tiveram ação distinta comparada entre si (WU *et al.*, 2016).

De uma maneira geral, os SGLT2i têm um importante efeito protetivo quando o assunto é morbimortalidade por eventos cardiovasculares. Diversos estudos buscam entender e apontar qual medicamento desta classe é o melhor, ou digamos, o mais protetor. Zannad (2020) afirma que a empaglifozina e a dapaglifozina possuem importante função na redução de hospitalizações por insuficiência cardíaca e morte cardiovascular.

Efeitos renais dos inibidores de SGLT2

O principal mecanismo de ação dos SGLT2i é a redução de reabsorção de aproximadamente 50% da glicose nos túbulos contorcidos proximais, sendo assim, é esperado um desfecho renal benéfico para os seus usuários. Como esperado, diversos grupos de pesquisa ao redor do mundo passaram então a investigar de perto esse efeito. Destaca-se como um dos ensaios-clínicos randomizados (ECR) de maior sucesso no mundo sobre o assunto, o CANVAS (PERKOVIC *et al.*, 2019).

Este ECR estudou especificamente os efeitos da canaglifozina em pacientes com DM2 com pelo menos 30 anos de idade e portadores de doença renal crônica. Os desfechos primários indicaram um efeito renoprotetor ao comparar com o placebo, percebendo-se uma redução de quase 30% na necessidade de diálise, transplante renal, no aumento da creatinina sérica e nas complicações agudas das doenças crônicas renais.

Outros autores, como Zannad (2020), também evidenciaram a redução de um desfecho renal negativo como diálise crônica, transplante renal e redução sustentada de taxa de filtração glomerular (TFG) $\geq 50\%$ em pacientes que fizeram uso de empaglifozina.

De uma maneira geral, já está bem consolidado na literatura a excelência desta droga quando se trata de efeitos renais. Zheng (2018) publicou na JAMA a maior meta-análise e revisão sistemática já feita no mundo sobre a droga, onde incorporou-se dados de 170.000 indivíduos e demonstrou-se que os SGLT2i de fato reduzem a mortalidade por eventos renais em pacientes com DM2. Assim, os SGLT2i passaram a receber mais atenção e status terapêutico na prática clínica do que qualquer outra droga.

Principais efeitos adversos

Como qualquer droga, os SGLT2i podem causar efeitos adversos. Os principais são balanopostites e vulvovaginites fúngicas seguidas por infecções do trato urinário (WU *et al.*, 2016). Em relação a desidratação e insuficiência renal aguda, Perkovic (2019) afirma não haver risco aumentado, contudo sugere cautela em pacientes com altas doses de diuréticos ou propensão a depleção volêmica.

O perfil de segurança da dapaglifozina e empaglifozina demonstrou que não há aumento na incidência de depleção de volume, eventos renais adversos, fraturas ósseas, amputação de membro inferior e cetoacidose diabética ao serem comparados com o placebo, sendo está última considerada rara no que tange a efeito adverso dos SGLT2i (ZANNAD *et al.*, 2020). Além disso, é importante destacar que os SGLT2i, apesar de resultarem em uma diminuição

importante na HbA1c, não aumentam o risco de hipoglicemia (DEFRONZO, 2017).

Conclusão

Esta revisão de literatura estabelece uma base de evidência sólida, confirmando um papel importante dos SGLT2i na redução de mortalidade por causas cardiovasculares e renais em pacientes diabéticos. De uma forma geral, as drogas desta classe são capazes de reduzir a morbimortalidade de pacientes com DM2 por insuficiência cardíaca, AVE, infarto agudo do miocárdio, diálise crônica e doenças renais agudas.

Apesar de se tratar de um medicamento de alto potencial benéfico ao paciente, sabe-se que para o Brasil, um país em desenvolvimento, as vezes torna-se distante da realidade do sistema público devido ao alto custo destas drogas. Ampliações das Políticas públicas devem ser consideradas para que os SGLT2i façam parte da farmácia popular. É de suma importância que o governo entenda tratar-se de um investimento, e não que comprovadamente reduzirão os encargos ao sistema público ao reduzir mortalidade e hospitalizações.

Referências

- AACE/ACE. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2020 Executive Summary. **Endocrine Practice**, v. 26, p. 107-139, 2020.
- ADA. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in Diabetes-2018. **Diabetes Care**, v. 41, p. 13–27, 2018.
- BELETE, T. M. A Recent Achievement In the Discovery and Development of Novel Targets for the Treatment of Type-2 Diabetes Mellitus. **J Exp Pharmacol**, v. 12, p. 1-15, 2020.
- CASTELLANA, M.; CIGNARELLI, A.; BRESCIA, F.; PERRINI, S.; NATALICCHIO, A.; LAVIOLA, L. *et al.* Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists as add-on to SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. **Sci Rep.**, v. 9, 2019.
- CHATTERJEE, S.; KHUNTI, K.; DAVIES, M. J. Type 2 diabetes. **Lancet**, v. 389, p. 2239-2251, 2017.
- CHO, N.H.; SHAW, J. E.; KARURANGA, S.; HUANG, Y.; FERNANDES, J.D.R.; OHLROGGE, A. *et al.* IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. **Diabetes Res. Clin. Pract.**, v. 138, p. 271–281, 2018.
- COSTA, A. F. *et al.* Carga do diabetes mellitus tipo 2 no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, n. 2, 2017.
- DAVIES, M. J.; D'ALESSIO, D. A.; FRADKIN, J.; KERNAN, W. N.; MATHIEU, C.; MINGRONE, G. *et al.* 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**, v. 61, p. 2461–2498, 2018.

DEFRONZO, R. A. Combination therapy with GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor. **Diabetes Obes Metab.**, v. 19, p. 1353–1362, 2017.

DENG, D.; YAN, N. GLUT, SGLT, and SWEET: Structural and mechanistic investigations of the glucose transporters. **Protein Sci.**, v. 25, p. 546–558, 2016.

DHILLON, S. Dapagliflozin: A Review in Type 2 Diabetes. **Drugs**, v. 79, p. 1135–1146, 2019.

EVANS, P. L.; MCMILLIN, S. L.; WEYRAUCH, L. A.; WITCZAK, C. A. Regulation of Skeletal Muscle Glucose Transport and Glucose Metabolism by Exercise Training. **Nutrients**, v. 11, 2019.

FENG, M.; LV, H.; XU, X.; WANG, J.; LYU, W.; FU, S. Efficacy and safety of dapagliflozin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Medicine**, v. 98, 2019.

GIORGINO, F.; BONADONNA, R. C.; GENTILE, S.; VETTOR, R.; POZZILLI, P. Treatment intensification in patients with inadequate glycemic control on basal insulin: rationale and clinical evidence for the use of short-acting and other glucagon-like peptide-1 receptor agonists. **Diabetes Metab Res Rev.**, v. 32, p. 497–511, 2016.

GURGLE, H. E.; WHITE, K.; MCADAM-MARX, C. SGLT2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists as second-line therapy in type 2 diabetes: patient selection and perspectives. **Vasc Health Risk Manag.**, v. 12, p. 239–249, 2016.

KALRA, S.; BARUAH, M. P.; SAHAY, R. K.; UNNIKRISHNAN, A. G.; UPPAL, S.; ADETUNJI, O. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: Past, present, and future. **Indian J Endocrinol Metab.**, v.20, p. 254–267, 2016.

KAUL, N.; ALI, S. Genes, Genetics, and Environment in Type 2 Diabetes: Implication in Personalized Medicine. **DNA Cell Biol.**, v. 35, p. 1–12, 2016.

KLEINBERGER, J. W.; POLLIN, T. I. Personalized medicine in diabetes mellitus: current opportunities and future prospects. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1346, p. 45–56, 2015.

LEAN, M. E. J.; MORENGA, L. T. Sugar and Type 2 diabetes. **British Medical Bulletin**, v. 120, p. 43–53, 2016.

PERKOVIC, V.; JARDINE, M. J.; NEAL, B.; BOMPOINT, S.; HEERSPINK, H. J. L.; CHARYTAN, D. M. *et al.* Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. **N Engl J Med**, v. 380, p. 2295–2306, 2019.

SCHEEN, A. J. Cardiovascular outcome studies in type 2 diabetes: comparison between SGLT2 inhibitors and GLP-1

receptor agonists. **Diabetes Res Clin Pract.**, v. 143, p. 88–100, 2018.

SBD. 2019-2020. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZ-ES-COMPLETA-2019-2020.pdf>. Acesso em: 02, março de 2021.

SUN, X.; YU, W.; HU, C. Genetics of type 2 diabetes: Insights into the pathogenesis and its clinical application. **BioMed Res. Int.**, 2014.

THOMAS, M. C.; CHERNEY, D. Z. I. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. **Diabetologia**, v. 61, p. 2098–2107, 2018.

WIVIOTT, S. D.; RAZ, I.; BONACA, M. P.; MOSENZON, O.; KATO, E. T.; CAHN, A. *et al.* Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. **N Engl J Med**, v. 380, p. 347–357, 2019.

WHO. Diabetes Programme. **WHO**. 2019. Available online: <https://www.who.int/diabetes/en/>. Acesso em: 27, janeiro de 2021.

WU, J. H. Y.; FOOTE, C.; BLOMSTER, J.; TOYAMA, T.; PERKOVIC, V.; SUNDSTROM, J. *et al.* Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Diabetes Endocrinol.**, v. 4, p. 411–419, 2016.

ZANNAD, F.; FERREIRA, J. P.; POCOCCO, S. T.; ANKER, S. D.; BUTLER, J.; FILIPPATOS, G. *et al.* SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. **Lancet**, v. 396, p. 819–829, 2020.

ZELNIKER, T. A.; WIVIOTT, S. D.; RAZ, I.; IM, K.; GOODRICH, E. L.; FURTADO, R. H. M. *et al.* Comparison of the effects of glucagonlike peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type2 diabetes mellitus. **Circulation**, v. 139, p. 2022–2031, 2019.

ZHENG, S.L.; RODDICK, A.J.; AGHAR-JAFFAR, R.; SHUN-SHIN, M.J.; FRANCIS, D.; OLIVER, N. *et al.* Association between use of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **JAMA**, v. 319, p. 1580–1591, 2018.