



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ALEXANDRE FURTADO OLIVEIRA

***EFEITOS PLEIOTRÓPICOS DOS INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR SÓDIO-
GLICOSE 2 NO CONTEXTO DA DIABETES MELLITUS E DAS SUAS COMPLICAÇÕES***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE NEFROLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR RUI MANUEL BAPTISTA ALVES
DOUTOR NUNO MIGUEL AFONSO COELHO DE OLIVEIRA

ABRIL DE 2021

EFEITOS PLEIOTRÓPICOS DOS INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR SÓDIO-GLICOSE 2 NO CONTEXTO DA DIABETES MELLITUS E DAS SUAS COMPLICAÇÕES

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

Alexandre Furtado Oliveira¹

Nuno Miguel Afonso Coelho de Oliveira²

Rui Manuel Baptista Alves³

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

¹alex.f.oliv@hotmail.com

²Assistente hospitalar graduado do Serviço de Nefrologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

³Serviço de Nefrologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Professor Associado, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

Abril de 2021, Coimbra

Resumo

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença metabólica com uma elevada e crescente prevalência a nível mundial. Em Portugal, estima-se que 1 em cada 10 Portugueses sejam diabéticos, sendo inclusivamente um dos países da Europa e da OCDE que apresenta um cenário epidemiológico mais preocupante.

O impacto socio-económico associado à DM é bastante significativo, particularmente devido às inúmeras complicações que podem advir da DM. Estes doentes têm maior risco de mortalidade por doença cardiovascular (DCV), elevado risco de doença renal crónica (DRC), de insuficiência cardíaca (IC), de neuropatia e retinopatia diabéticas, entre muitas outras comorbilidades que agravam o prognóstico da DM.

Uma vez que o rim apresenta um papel relevante na homeostasia da glicose – particularmente pela sua capacidade de reabsorção da glicose no túbulo contornado proximal (TCP) – cedo se percebeu que seria útil considerá-lo um alvo terapêutico no contexto da DMT2. Para o processo de reabsorção de glicose no TCP, é fundamental a existência de duas proteínas: SGLT1 e SGLT2. Assim, ao desenvolver um agente farmacológico que iniba a ação de SGLT2 – a principal proteína responsável pelo processo de reabsorção de glicose – surgiu a possibilidade de diminuir a glicémia através da excreção de glicose pela urina.

Estes fármacos – inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2) – além de promoverem a glicosúria, também estimulam a natriurese. Apresentam uma ação independente da insulina, motivo pelo qual podem ser utilizados em fases avançadas da DMT2 com marcados níveis de insulinoresistência e insulinopenia.

Os iSGLT2 não têm sido, de forma alguma, uma classe farmacológica com aplicação e interesse apenas no controlo glicémico, uma vez que, desde a sua comercialização, se têm demonstrado os efeitos pleiotrópicos associados a estes fármacos. São múltiplas e notórias as vantagens a nível endócrino-metabólico, bem como um curioso e importante efeito nefroprotetor e cardioprotetor. Os iSGLT2 conseguem mitigar diversos fatores de risco cardiovasculares, como a insulinoresistência, a obesidade, a pressão arterial, a uricemia e certas proteínas pró-inflamatórias. Correlacionam-se fortemente com a diminuição da morbimortalidade cardio-vascular, com a diminuição do risco de internamento por IC e com a prevenção da progressão da DRC, curiosamente mesmo em indivíduos não diabéticos.

Relativamente ao perfil de segurança destes fármacos, a grande maioria dos estudos chega à conclusão de que os iSGLT2 são bastante seguros. Os efeitos adversos mais frequentemente descritos são as infeções genitais micóticas que, apesar de tudo, são mais frequentes nas mulheres. O risco de infeções do trato urinário (ITU), amputações, fraturas ósseas, crises hipoglicémicas e cetoacidose diabética não é estatisticamente significativo nos doentes que utilizam iSGLT2. Os efeitos adversos graves que acarretam risco de mortalidade considerável são extremamente raros e não são mais frequentes com os iSGLT2 do que com outros fármacos antidiabéticos.

Palavras-chave

DIABETES MELLITUS; DIABETES COMPLICATIONS; DIABETIC NEPHROPATHIES; HEART FAILURE; SODIUM-GLUCOSE TRANSPORTER 2 INHIBITORS.

Abstract

Diabetes Mellitus (DM) is a metabolic disease with a high and growing prevalence worldwide. In Portugal, it is estimated that 1 out of 10 citizens are diabetic, justifying why our country presents a more worrying epidemiological scenario than many other countries in Europe and OECD.

The socio-economic impact associated with DM is quite significant, particularly due to the numerous complications that can arise from DM. These patients have a higher risk of mortality from cardiovascular disease, high risk of chronic kidney disease, heart failure, diabetic neuropathy, and diabetic retinopathy, among many other comorbidities that worsen the prognosis of DM.

Since the kidney plays a relevant role in glucose homeostasis – particularly due to its ability to reabsorb glucose in the proximal convoluted tubule – it was soon realized that it would be useful to consider the kidney as a novel therapeutic target in the context of T2DM. For the glucose reabsorption process, the existence of two proteins is essential: SGLT1 and SGLT2. Thus, when developing a pharmacological agent that inhibits the action of SGLT2 - the main protein responsible for almost all the glucose reabsorption process - this possibility determined the chance to decrease blood glucose through the excretion of glucose by the urine.

These drugs – sodium-glucose transporter 2 inhibitors – besides promoting glycosuria, they also stimulate natriuresis. They have an insulin-independent action, which is why they can be used in advanced stages of T2DM with marked levels of insulin resistance and insulinopenia.

These drugs have been a pharmacological class with application and interest not only in glycemic control, because of the pleiotropic effects associated with these drugs. The endocrine-metabolic advantages are multiple and notable, as well as a curious and important nephroprotective and cardioprotective effect. These agents are able to mitigate several cardiovascular risk factors, such as insulin resistance, obesity, blood pressure, uric acid and certain pro-inflammatory proteins. They strongly correlate with the decrease in cardio-renal morbidity and mortality, with the decrease in the risk of hospitalization for HF and with the prevention of the progression of CKD, curiously even in non-diabetic patients.

Regarding the safety profile of these drugs, the majority of studies have come to the conclusion that these agents are quite safe. The most frequently reported adverse effects are mycotic genital infections which are more frequent in women. The risk of urinary tract infections (UTI), amputations, bone fractures, hypoglycemic crises and diabetic ketoacidosis is not statistically significant in patients using these agents. Serious adverse effects that carry a considerable risk of mortality are extremely rare and are not more frequent with these drugs than with other antidiabetic drugs.

Keywords

DIABETES MELLITUS; DIABETES COMPLICATIONS; DIABETIC NEPHROPATHIES; HEART FAILURE; SODIUM-GLUCOSE TRANSPORTER 2 INHIBITORS.

Introdução

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença endócrino-metabólica extremamente prevalente que se caracteriza laboratorialmente por hiperglicemia crónica.^{1,2}

Em 2019, a prevalência estimada da DM a nível mundial era de 9,3%, afetando, desta forma, cerca de 463 milhões de pessoas em todo o Mundo.^{3,4} Os estudos epidemiológicos apontam para um aumento contínuo da sua prevalência,⁴⁻⁷ perspetivando-se que aproximadamente 10,2% das pessoas, à escala mundial, sejam diabéticas em 2030.^{3,4} O cenário nacional atual é igualmente preocupante, estimando-se que 1 em cada 10 portugueses sejam diabéticos,³ sendo mesmo um dos países da Europa e da OCDE com a prevalência mais elevada de DM.^{3,7,8}

Neste artigo de Revisão, abordamos sobretudo os aspetos relativos à Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2), uma vez que este é o tipo de DM mais frequente em todo o Mundo, sendo responsável por 90% de todos os casos de DM.³⁻⁶ Quando for mencionado o termo “DM” neste artigo, entenda-se que inclui, de um modo geral, todos os tipos de DM, a não ser que seja especificado no texto qual o tipo a considerar.

Um controlo metabólico inadequado, um número significativo de pessoas que desconhecem ter DM, uma prevalência crescente da doença e o aumento global da esperança média de vida são alguns dos fatores que concorrem para aumentar o risco de complicações associadas à DM,^{3,6} quer microvasculares (como a nefropatia, retinopatia e neuropatia diabéticas), quer macrovasculares (como o enfarte agudo do miocárdio, o acidente vascular cerebral e a doença arterial periférica).^{2,3,5,9,10} Desta forma, a DM e as suas complicações são responsáveis por aumentar a morbimortalidade destes doentes, constituindo, por todos estes motivos, um enorme e grave problema de saúde pública.^{2,5,9,11} Uma das complicações mais temidas e frequentes é a nefropatia diabética (ND), a qual afeta cerca de 25% da população diabética.^{3,11} Precisamente por ser uma complicação comum da DM e por se correlacionar com a doença cardiovascular,¹¹ a ND assume um destaque particular neste artigo.

De forma a minimizar os riscos de complicações no decurso da DM e a melhorar o respetivo controlo metabólico, têm sido desenvolvidas múltiplas estratégias terapêuticas. Nesse contexto, um grupo de fármacos recentemente aprovado nesta área constitui a classe dos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2), os quais, genericamente, inibem a reabsorção de glicose a nível do túbulo contornado proximal,

promovendo, desta forma, a excreção de glicose pela urina – glicosúria – provocando, assim, uma diminuição dos níveis de glicémia.^{9,12,13}

Os iSGLT2 são fármacos que atuam de uma forma independente da insulina^{1,9,14,15} tendo, por isso, benefício mesmo em doentes com DM2 de longa duração e com elevados níveis de insulinoresistência ou insulinopenia.⁹ Estudos recentes evidenciaram efeitos benéficos dos iSGLT2 a nível de diversas complicações microvasculares da DM, nomeadamente no que concerne à prevenção da progressão da nefropatia diabética,^{9,13,16} bem como a nível de complicações macrovasculares, sendo dos poucos fármacos antidiabéticos que demonstraram reduzir a morbimortalidade cardiovascular.^{9,13,15}

Considerámos que havia necessidade e interesse em realizar o presente estudo uma vez que este aborda uma temática ainda bastante recente na história da Medicina e numa área onde estão a surgir novos agentes farmacológicos que têm, cada vez mais, múltiplas indicações no tratamento e prevenção de diversas entidades nosológicas, como é o caso paradigmático dos iSGLT2. Dado que nos últimos anos tem sido publicada muita informação a esse respeito, achámos que seria pertinente elaborar, de forma crítica e atualizada, um artigo de Revisão da vasta literatura disponível sobre o tema.

Objetivos do estudo:

- Compreender o impacto associado à DM e às suas complicações, quer a nível da saúde, quer a nível socio-económico;
- Destacar o papel do rim na homeostasia da glicose e as alterações renais que surgem no decurso da DM mal controlada;
- Compreender a importância da inibição dos SGLT2, destacando os benefícios a nível renal e cardiovascular;
- Conhecer o perfil de segurança dos iSGLT2, mencionando os principais efeitos adversos associados à sua utilização;
- Destacar a relevância da realização de novos estudos relativos aos iSGLT2, de forma a compreender melhor os seus benefícios nos doentes diabéticos e perceber o impacto que estes fármacos têm em outras patologias mesmo em indivíduos não diabéticos.

Metodologia

Em primeiro lugar, fizemos a investigação dos termos de pesquisa mais adequados face ao objetivo do estudo de acordo com os termos MeSH (Medical Subject Headings) da National Library of Medicine. Daí resultaram os seguintes termos de pesquisa: “Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors”; “Diabetic Nephropathies”; “Diabetes Complications”; “Diabetes Mellitus”; “Heart Failure”.

As bases de dados consultadas foram essencialmente a *PubMed* e *Index – Revistas Médicas Portuguesas*. A referida pesquisa bibliográfica decorreu entre o mês de abril de 2020 e o mês de março de 2021. Relativamente à base de dados *Index – Revistas Médicas Portuguesas*, no motor de pesquisa relativo à componente “Texto”, foi introduzido o termo “SGLT2” uma vez que os termos MeSH supramencionados não são aplicáveis nesta base de dados. Dessa pesquisa, obtivemos 26 resultados, sendo que após a aplicação do filtro de datas de publicação (entre 01/01/2015 e 15/01/2021) e a leitura atenta e criteriosa dos títulos e resumos dos respetivos artigos, seleccionámos 8 artigos nesta base de dados. No que concerne à pesquisa realizada na *PubMed*, pesquisámos o termo MeSH “Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors” e fizemos várias combinações com os restantes termos MeSH supracitados, tendo sido seleccionados 49 artigos com critério de inclusão artigos publicados a partir de 2017.

Discussão

1. Diabetes Mellitus: o cenário epidemiológico em Portugal e no Mundo

Como se sabe, a DM é uma doença metabólica crónica de etiologia multifatorial que se associa a níveis elevados de glicémia devido à incapacidade de produzir insulina em quantidade suficiente e/ou à incapacidade de utilizar devidamente a insulina produzida (como ocorre em situações de insulinoresistência).^{2,3,17,18} Dentro de todos os tipos de DM existentes, a DMT2 é a forma mais comum da doença em todo o mundo, representando cerca de 90% do total de casos de DM.^{3-6,17,18}

A grande maioria dos autores dos vários artigos e publicações que estudámos considera a DM um grave e sério problema de saúde pública.^{4,5,9,18} Os estudos epidemiológicos mais recentes conduzidos pela *International Diabetes Federation* – IDF – relativos ao ano de 2019, indicam que, à escala mundial, existem cerca de 463 milhões de pessoas diabéticas com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos.^{3,4} Estes números equivalem a dizer que 9,3% da população mundial naquela faixa etária tem DM.^{3,4} As projeções da mesma entidade para o ano de 2030 apontam para 578 milhões de pessoas a viver com DM e para 2045 um número record assustador de 700 milhões de indivíduos diabéticos, o que poderá representar uma prevalência de 10,9% à escala mundial.^{3,4} Assim, podemos concluir que existe um aumento inexorável da prevalência mundial da DM, sendo sensato e adequado concordar com a maioria dos autores quando se referem à DM como um grave problema de saúde pública. A tabela 1 pretende demonstrar a magnitude que a DM adquiriu, através da exposição de alguns dados epidemiológicos recentes e relevantes.

Tabela 1. Dados epidemiológicos relativos à DM obtidos pela IDF, 2019.

	Nº de pessoas com DM ^a (milhões)	Prevalência da DM ^a (%)
Mundial	463	9.3
Países de alto rendimento	95.2	10.4
Países de médio rendimento	353.3	9.5

Tabela 1. Dados epidemiológicos relativos à DM obtidos pela IDF, 2019. (continuação)

Países de baixo rendimento	14.5	4.0
Faixa etária de 20-24 anos*	---	1.4
Faixa etária de 65-99 anos*	135.6	19.3
Mulheres*	222.9	9.0
Homens*	240.1	9.6
Desconhecimento sobre ter DM*	231.9	50.1
Zonas urbanas*	310.3	10.8
Zonas rurais*	152.6	7.2
América do Norte e Caraíbas	48	11.1 [#]
Europa	59	6.3 [#]
Médio Oriente e Norte de África	55	12.2 [#]
Pacífico Ocidental	163	11.4 [#]
América Central e do Sul	32	8.5 [#]
África	19	4.7 [#]
Sudeste Asiático	88	11.3 [#]

Fonte: dados estatísticos obtidos a partir do IDF Diabetes Atlas, 9th edn.³ *Símbolos:* ^aengloba DM tipo 1 e tipo 2; *corresponde a dados à escala mundial; [#]corresponde à prevalência comparativa ajustada à idade (mais apropriada para comparar regiões entre si).

Consegue-se identificar o aumento da prevalência da DM com o envelhecimento,^{3,8} contudo é igualmente importante destacar que, no ano de 2019, dentro da população ativa (dos 20 aos 64 anos de idade), à escala mundial, existiam cerca de 351 milhões de pessoas com DM e, para 2045, este número poderá chegar aos 486 milhões de pessoas.³ É igualmente expectável que a prevalência de DM aumente particularmente nas zonas mais urbanas, como resultado do fenómeno de urbanização global que se tem vindo a verificar.³

A proporção de indivíduos que desconhecem ter DM é impressionante – 1 em cada 2 diabéticos desconhece ter a doença.^{3,4,6,17,18} Para estes números concorrem, em grande maioria, as pessoas com DMT2, dado que a DMT1 tende a manifestar-se mais

precocemente e de forma mais pronunciada.^{3,5} A região do globo que mais contribui para este facto é o continente Africano, havendo cerca de 59,7% de pessoas que desconhecem ser diabéticas.^{3,4} Numa doença como a DM, é fundamental fazer um diagnóstico precoce de forma a instituir medidas terapêuticas (farmacológicas e não farmacológicas) o mais cedo possível para que possam ser evitados desfechos assustadores e muito problemáticos para os diabéticos.^{3,6,17,18} Na Europa, estima-se uma proporção de DM não diagnosticada à volta de 40,7%, correspondendo a cerca de 24 milhões de Europeus que desconhecem ser diabéticos.³ Tal como o próprio estudo refere, a proporção de DM não diagnosticada é seguramente superior nos países subdesenvolvidos (cerca de 66,8% do total de casos nesses países), mas nos países desenvolvidos a proporção não deixa de ser preocupante, com valores à volta de 38,3%.³ Percebemos, assim, a necessidade urgente em facultar os países mais pobres com mais e melhores métodos de diagnóstico de DM, reconhecendo, contudo, que o problema da DM não diagnosticada é algo transversal a muitos países e que se faz sentir um pouco por todo o Mundo.

Para tentar explicar o aumento contínuo da prevalência da DM a nível mundial, vários fatores podem ser incluídos: aumento da incidência de DMT1, aumento da incidência de DMT2 na população mais jovem, aumento da incidência de DMT2 na população adulta e idosa, envelhecimento global da população, melhores cuidados de saúde, entre muitos outros fatores difíceis de serem avaliados.^{3,4,6} Apesar de se verificar este aumento da prevalência, existem, contudo, alguns estudos, realizados em certos países, que demonstraram uma incidência de DM estável ou mesmo decrescente nos últimos anos.^{3,5} Ainda assim, é de salientar que a incidência de DMT2 está rapidamente a crescer na população com idade inferior a 35 anos, o que nos deve alertar a todos para a grande possibilidade de, no futuro, estes indivíduos virem a manifestar complicações relacionadas com a DMT2.⁵ O aumento de incidência neste grupo etário faz-nos pensar que possa estar fortemente correlacionado com o ambiente obesogénico que se tem vindo a tornar rotina, particularmente nos países ditos desenvolvidos. Também na faixa etária acima dos 75 anos se tem constatado um aumento da incidência de DMT2, o que, em parte, poderá ser explicado pelo aumento da esperança média de vida.⁵

O aumento da prevalência e incidência de DMT2 na população em idade pediátrica está associado ao elevado número de crianças e adolescentes obesos que atualmente existe em muitos países. Este assunto, em particular, tem um enorme potencial de se tornar um problema de saúde pública,⁶ se é que já não o é nos dias de

hoje. O diagnóstico de DM2 ainda em idade pediátrica está associado a uma maior probabilidade de complicações em idades mais precoces, o que tem todo o potencial de se tornar um fardo ainda maior para a sociedade e para as famílias destes indivíduos.⁶

O panorama nacional da DM é também muito preocupante, sendo sobejamente reconhecido que a DM é uma doença crónica cuja prevalência, no nosso país, é elevada.^{7,8} Não só é elevada, como também é reconhecida uma curva ascendente neste indicador, constituindo uma forte preocupação da Direção-Geral da Saúde.⁷ Estima-se que atualmente 1 em cada 10 portugueses sejam diabéticos, o que significa que, em Portugal, existem cerca de 1 milhão de pessoas com DM.^{7,8} Ainda assim, um estudo recente conduzido pela IDF veio demonstrar que 1 em cada 7 adultos portugueses (na faixa etária entre 20 e 79 anos) são diabéticos.³ O Estudo Prevadiab, em 2009, apurou que 44% da população desconhecia ser diabética – o que é compatível com outros estudos realizados com base em amostras ainda mais representativas. Contudo, em 2015, o Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico revelou que apenas 13% das pessoas com DM desconheciam o seu diagnóstico.⁷ Estudos ainda mais recentes revelaram que a proporção de portugueses que desconheciam o diagnóstico de DM ronda os 43,6%.³

Portugal é um dos países da OCDE e da Europa que apresenta uma das prevalências de DM mais elevada.^{3,8} Os estudos mais recentes são concordantes relativamente a essa prevalência, variando entre 9,8%³ e 9,9%.⁸ Estima-se que a média da prevalência dos países pertencentes à OCDE seja de 7%, sendo Portugal um dos países que se situa acima deste patamar. De facto, o nosso país ocupa o 7º lugar no grupo dos países da OCDE com maior prevalência de DM.⁸

2. A DM está associada a um impacto socio-económico muito significativo: será mito ou veredito?

O estudo mais recentemente publicado pela IDF revela que, em 2019, cerca de 4,2 milhões de adultos com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos vieram a falecer como resultado da DM e das suas complicações.³ De uma forma mais prática, estes números significam que a cada dia que passa cerca de 11 500 pessoas morrem em todo o Mundo devido à DM e às suas complicações. Estima-se que a DM seja responsável por 11,3% da mortalidade por todas as causas, naquele grupo etário e a nível mundial.³ De realçar, ainda, que quase metade do número de mortes associadas à DM diz respeito a indivíduos que pertenciam à população ativa (idade inferior a 60 anos).³ Apesar de existir mais homens com DM a nível mundial, este mesmo estudo revelou que a mortalidade é superior nas mulheres quando comparada com a dos homens (2,3 milhões nas mulheres vs. 1,9 milhões nos homens).³

A região do globo que mais contribui para estes níveis de mortalidade associada à DM corresponde ao continente Asiático, onde aproximadamente 2,5 milhões de pessoas faleceram no ano de 2019, perfazendo mais de metade do número total de mortes nesse mesmo ano a nível mundial.³ Por outro lado, o continente Africano é a região do globo onde a mortalidade associada à DM na faixa etária abaixo dos 60 anos é maior – cerca de 73% do total de mortes nesse continente ocorre em pessoas com menos de 60 anos de idade.³ Já no continente Europeu, aproximadamente 31% do total de mortes relacionadas com a DM ocorre nessa faixa etária.³ Ainda assim, consideramos que é uma percentagem significativa de mortalidade em idades precoces.

Apesar destes números assustadores, a mesma entidade, no seu relatório de 2015, estimou que ocorreram 5 milhões de mortes devido à DM e às suas complicações nesse mesmo ano.⁶ Deste modo, entre 2015 e 2019 parece que se verificou uma diminuição de 16% na mortalidade associada a esta patologia. Tal facto poderá, eventualmente, ser explicado pelo facto de a qualidade dos serviços de saúde ter melhorado, ou pela maior consciencialização da população para a DM e as comorbilidades que lhe estão associadas, ou ainda pelo facto de terem surgido novas modalidades terapêuticas que têm benefício no controlo metabólico e previnem a progressão de diversas complicações da DM. Assim sendo, parece-nos necessário e pertinente a realização de um estudo para tentar esclarecer quais os fatores mais preponderantes nessa diminuição da mortalidade.

A incidência de incapacidades causadas pelo decurso da DM tem aumentado de forma significativa desde 1990, particularmente na faixa etária entre os 15 e 69 anos.⁶ Como já foi referido, a DM associa-se a diversas possíveis complicações, as quais ocorrem com maior probabilidade nos indivíduos que apresentam um controlo metabólico não otimizado.^{3,6} De um modo geral, estas complicações associadas à DM são fatores que concorrem para aumentar a morbimortalidade destes doentes, sendo muitas vezes responsáveis por uma diminuição da qualidade de vida e uma deterioração importante do estado de saúde dos indivíduos diabéticos.^{2,5,11,17,18}

Um doente com DM apresenta um risco de desenvolver doença cardiovascular (DCV) duas vezes superior relativamente à população não diabética, havendo um risco relativo particularmente maior entre os indivíduos mais novos e entre a população do sexo feminino.³ A par disto, sabe-se que a DM2, em muitos doentes, não é uma patologia solitária, pois associa-se frequentemente à hipertensão arterial, obesidade, dislipidemia, entre outras patologias que concorrem, no seu todo, para aumentar o risco de complicações da DM.^{3,17,18} Alguns estudos prospetivos revelaram que a DM era responsável pela perda de 5,8 anos de vida num homem com 50 anos de idade e uma perda de 6,4 anos de vida numa mulher com a mesma idade.³

Os doentes diabéticos acarretam também um risco acrescido de retinopatia diabética, sendo em muitos países uma das principais causas de diminuição da acuidade visual ou, no seu extremo, de cegueira total no grupo da população ativa, o que acarreta consequências pessoais e socio-económicas devastadoras.³

Uma outra consequência da DM está relacionada com o envolvimento renal, conduzindo a uma entidade nosológica conhecida por nefropatia diabética (ND), sendo que um diabético tem aproximadamente o dobro do risco de ter Doença Renal Crónica (DRC) do que um não diabético, havendo um risco ainda maior em certas regiões do globo.⁵ Caso não haja um controlo metabólico adequado, o desfecho deste problema irá, muito provavelmente, culminar na Doença Renal Terminal (DRT), um estadio crítico do ponto de vista Nefrológico, no qual a única opção que podemos oferecer ao doente é uma terapêutica de substituição da função renal.^{3,5} Naturalmente, estas terapêuticas acarretam riscos para o doente e para a sociedade, estando associadas a custos muito significativos: diabéticos em programas de diálise associam-se a um custo anual para o sistema de saúde de cerca de 2,8 vezes superior quando comparados com aqueles com Doença Renal Terminal que não estão em diálise.³ Além disso, é de salientar que um doente com DM que já tenha desenvolvido ND tem um risco acrescido de ter doença cardiovascular e níveis mais elevados de morbimortalidade.^{3,5}

A amputação do membro inferior (ou de parte deste) em pessoas com DM é 10 a 20 vezes mais frequente quando comparada com pessoas não diabéticas. De facto, alguns estudos indicam que 1 em cada 100 diabéticos irá sofrer uma amputação do membro inferior em alguma fase do desenvolvimento da doença.³ Deste modo, será fácil entender que também esta complicação se associa a uma importante causa de morbilidade, de significativa redução na qualidade de vida e de maior risco de morte prematura.³

Além dos pontos mencionados, a DM tem demonstrado ter um impacto negativo em outros domínios, nomeadamente na Psiquiatria. Alguns estudos evidenciaram que, dentro da amostra de doentes com DMT2, 41% destes reportaram uma falta de bem-estar psicológico.¹⁹ Adicionalmente, médicos e enfermeiros estimaram que 62% a 72% dos seus doentes com DMT2 sofriam de depressão, ansiedade, stress e *burnout*.¹⁹ Múltiplos estudos internacionais têm evidenciado que a DMT2 se associa a uma importante redução da qualidade de vida relacionada com a saúde, quer no domínio físico, quer no domínio mental.^{6,19}

Do ponto de vista económico, a DM em conjunto com as diversas complicações que lhe estão associadas configuram também um cenário impactante, tal como a tabela 2 pretende demonstrar.

Tabela 2. Impacto económico da DM.

	2007	2017	2019	2030	2045
Custos totais relacionados com a DM*	232	727	760	825	845
Custos totais relacionados com a DM, <i>por região:</i>					
América do Norte e Caraíbas			324.5		
Pacífico Ocidental			162.2		
Europa			161.4		
África			10		
Sudeste Asiático			8		
Custos totais relacionados com a DM, <i>por faixa etária:</i>					
70-79 anos			171.5		

Tabela 2. Impacto económico da DM. (continuação)

60-69 anos	177.7
50-59 anos	173
Custos totais relacionados com a DM, por sexo:	
Feminino	382.6
Masculino	377.6

Fonte: dados estatísticos obtidos a partir do IDF Diabetes Atlas, 9th edn.³ *Símbolos:* *corresponde aos custos totais a nível mundial. *Nota:* Todos os custos aqui apresentados correspondem a biliões de Dólares Americanos.

Da análise dos dados expostos na tabela 2, podemos constatar que os custos totais associados à DM, à escala mundial, têm vindo a aumentar ao longo do tempo, o que pode significar que vários esforços têm sido feitos para tentar controlar os efeitos prejudiciais da DM e também pode significar que os diabéticos têm necessitado, cada vez mais, de ajuda médica devido às várias complicações relacionadas com a doença. De qualquer forma, parece-nos relevante destacar que se verificou um *boom* significativo nos custos associados à DM entre 2007 e 2017 – no espaço de 10 anos, os custos triplicaram. Além disso, é importante referir que a região do Sudeste Asiático, apesar de ser uma das regiões que apresenta maior número de doentes diabéticos em todo o mundo, é uma das que está associada a menores custos relacionadas com a DM, o que sugere que há falta de investimento na saúde dos doentes residentes nos países desta região do globo. A faixa etária dos 70-79 anos, surpreendentemente, não é aquela onde os custos associados à DM são mais elevados; os custos são mais elevados nos doentes com idades entre os 50 e 59 anos, o que sugere que, mesmo em idades precoces, a DM apresenta frequentemente várias complicações e consequências, as quais conduzem, no seu todo, a um maior impacto económico. Apesar de existirem mais diabéticos do sexo masculino do que do sexo feminino, verifica-se que os custos da DM são mais elevados entre as mulheres, o que poderá, eventualmente, estar relacionado com o facto de a esperança média de vida da população do sexo feminino ser superior à do sexo masculino, implicando no total maiores custos para uma população com maior longevidade média.³

Vários estudos têm demonstrado que os custos associados à DM são superiores no grupo de doentes que apresentam complicações da doença, comparativamente ao grupo de doentes que têm DM sem complicações.²⁰ Tal facto reforça a importância de um controlo metabólico otimizado nestes doentes, nomeadamente com recurso a

agentes farmacológicos de forma a mitigar os efeitos nefastos das complicações da DM, quer a nível da saúde dos doentes, quer a nível económico.

De todos os fatores que contribuem para aumentar os custos associados à DM, os internamentos (em que a DM aparece como diagnóstico associado) têm sido o fator dominante a nível de gastos para a saúde, sendo inclusivamente superior aos custos associados à compra de antidiabéticos insulínicos e não-insulínicos em ambulatório.^{7,20} Aliás, alguns estudos indicam que os custos relativos aos internamentos de doentes diabéticos representam, no seu todo, cerca de 50% dos custos totais associados à DM.^{7,20} Assim sendo, parece-nos imperativo atuar no sentido de reduzir a taxa de internamentos dos doentes diabéticos, uma vez que isso representaria um significativo impacto para a economia nacional e mundial, bem como para o bem-estar físico e psíquico dos doentes com DM.

3. A DM como ponto de partida para múltiplas complicações: o caso particular da Nefropatia Diabética

As complicações associadas à DM são muito comuns. Um estudo observacional que incluiu 28 países verificou que metade dos doentes com DM2 apresentava complicações microvasculares e 27% apresentava complicações macrovasculares.⁶ Estudos de coorte provenientes de países desenvolvidos identificaram que os diabéticos têm 10 a 20 vezes maior risco de desenvolver uma complicação microvascular quando comparados com indivíduos não diabéticos.⁶ Outros autores indicam que, por cada 4 novos casos de DM2, um destes já terá pelo menos uma complicação da DM.¹¹

São vários os fatores que têm contribuído para a elevada taxa de complicações nos diabéticos, nomeadamente: controlo metabólico não otimizado, elevada proporção de doentes que desconhecem ter DM, aumento da esperança média de vida, prevalência elevada e crescente da DM, entre outros.^{3,6}

Classicamente, as complicações associadas à DM são divididas em 2 grandes grupos: macrovasculares e microvasculares. No grupo das complicações macrovasculares podemos incluir a doença coronária, a doença cerebrovascular e a doença arterial periférica. Por outro lado, o grupo das complicações microvasculares é constituído pelas seguintes patologias: retinopatia, neuropatia e nefropatia diabéticas, amputação de membro inferior, entre outras.⁹⁻¹¹ A maioria destas complicações são entendidas como complicações crónicas da DM; no entanto, também existem complicações agudas e diretamente relacionadas com a doença, como é o caso da cetoacidose diabética, o síndrome hiperglicémico hiperosmolar e as crises hipoglicémicas.¹⁰

Quanto às complicações macrovasculares, globalmente também conhecidas por complicações cardiovasculares, sabe-se que o risco destas ocorrem é tanto maior quanto maiores forem os níveis de glicémia de um indivíduo.²¹ O estudo prospetivo internacional *EpiDREAM* concluiu que um aumento de 18 mg/dL na glicémia de jejum está associado a um aumento de 17% no risco de ter um evento cardiovascular (fatal ou não fatal), particularmente quando os níveis de glicémia de jejum se encontram acima de 126 mg/dL.²¹ Diferentes mecanismos fisiopatológicos têm sido propostos para explicar a forte associação entre DM e DCV: a hiperglicemia crónica exerce um efeito direto na função das células endoteliais, bem como na indução e progressão do fenómeno de aterosclerose; a hiperinsulinemia e insulinoresistência estão associadas à ativação de várias vias de sinalização da inflamação, as quais promovem o

desenvolvimento e a progressão da aterosclerose; a dislipidemia, frequentemente associada à DMT2, é responsável pela disfunção mitocondrial com consequente alteração da respiração aeróbia e do ganho energético intracelular, culminando mais rapidamente em morte celular.²¹ Aliás, estes mecanismos de doença são também aplicáveis à fisiopatologia das complicações microvasculares.²¹ De facto, pacientes com diagnóstico de complicações microvasculares têm risco aumentado de desenvolver complicações macrovasculares,²² o que sugere uma base etiológica e de progressão comum entre as várias complicações.

As pessoas com DM desenvolvem, mais frequentemente, doença coronária de forma clinicamente silenciosa, o que conduz à deteção desta complicação em estadios mais avançados e potencialmente mais irreversíveis de isquémia miocárdica.²¹ Já a doença arterial periférica constitui a manifestação inicial de doença cardiovascular mais frequente na população de diabéticos, sendo considerada um claro fator de risco para úlceras e amputações dos membros inferiores, bem como um verdadeiro sinal de alarme para a evidência de doença aterosclerótica presente em outros leitos vasculares.²¹ A DM é um fator de risco independente para o acidente vascular cerebral, havendo estudos que indicam uma incidência deste evento até 3,5 vezes superior nos grupos de diabéticos comparativamente aos não diabéticos.²¹

Além das complicações mencionadas, uma panóplia de estudos publicados nas últimas décadas levou ao reconhecimento de uma outra entidade nosológica que surge, com frequência, entre a população diabética – a Insuficiência Cardíaca (IC) – a qual é também responsável por aumentar a morbimortalidade dos pacientes com DM.²³ De facto, observam-se diabéticos com disfunção miocárdica na ausência de doença coronária, valvular ou hipertensiva, o que sugere a evidência de uma entidade conhecida por cardiomiopatia diabética, que está na base de progressão para a IC nos diabéticos.^{21,23} No *Framingham Heart Study* já se tinha apurado que o risco de desenvolver IC era 2,4 vezes superior em homens diabéticos face a não diabéticos e 5 vezes superior em mulheres diabéticas face a não diabéticas.^{21,24} Outros estudos, como o *Heart and Soul*, demonstraram que a incidência de IC é duas vezes superior nos doentes com DM comparativamente aos não diabéticos.²³ A prevalência da DM em pacientes com IC varia entre 25% e 40%, dependendo da população estudada,²³ o que significa que a DM e a IC são duas patologias que andam, frequentemente, de mãos dadas. De facto, uma meta-análise recente concluiu que um incremento de 20 mg/dL na glicémia estava associado a um aumento de 23% no risco de desenvolver IC.²⁵

A cardiomiopatia diabética resulta de mecanismos fisiopatológicos complexos que incluem disfunção microvascular e distúrbios metabólicos, os quais irão ser responsáveis por induzir alterações estruturais e funcionais no miocárdio²¹ que, em última análise, irão culminar em IC. Classicamente, podemos distinguir 2 fenótipos de IC – com fração de ejeção reduzida (ICFEr) ou com fração de ejeção preservada (ICFEp) – sendo esta última o tipo mais comum de IC na DMT2 atualmente.²¹ De forma a explicar os mecanismos fisiopatológicos da IC no decurso da DMT2,²²⁻²⁶ construímos o esquema que se encontra na figura 1.

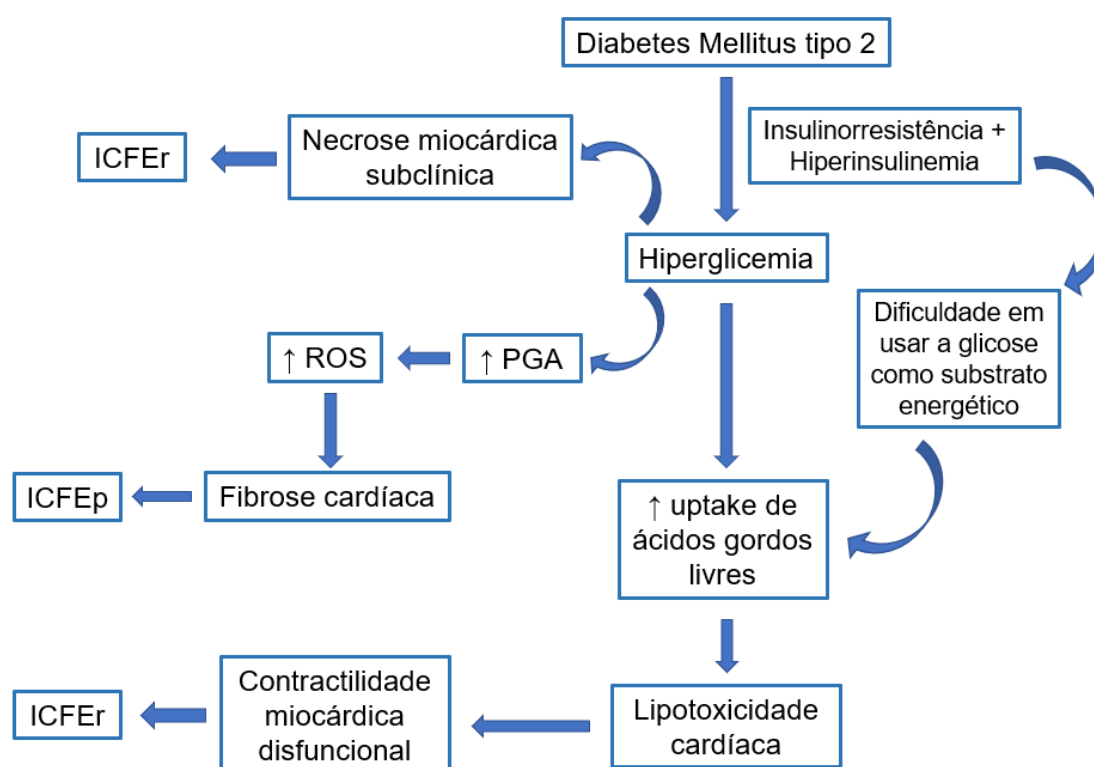


Figura 1. A DMT2 e a progressão para a IC: mecanismos fisiopatológicos. *Legenda:* PGA – produtos finais da glicosilação avançada; ROS – espécies reativas de oxigénio; ICFEp – Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICFEr – Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

Também os doentes com DMT1 desenvolvem IC mais frequentemente associada a disfunção diastólica do que sistólica, sendo também mais comum encontrar, neste grupo, ICFEp mesmo nos estadios iniciais de DMT1.²⁴ Uma meta-análise sugere que a DMT1 está associada a um risco de ter IC de 3,6 vezes superior face à população em geral.²⁵ Alguns estudos sugerem que a disfunção diastólica e a progressão para uma IC clinicamente significativa é inclusivamente independente do controlo glicémico,

tensional e lipídico,²⁴ o que indica que apenas a utilização de fármacos com intuito exclusivo anti-hiperglicémico, anti-hipertensor ou antidislipidémico não é suficiente para prevenir a progressão para a IC nestes doentes, reforçando a necessidade de instituir terapêutica com eficácia comprovada na prevenção e tratamento da IC, quer com fração de ejeção preservada, quer com fração de ejeção reduzida.

Como referido, a DM associa-se igualmente a complicações microvasculares. No que concerne à retinopatia diabética, um estudo evidenciou que a um aumento de 1% na HbA1c estava associado um incremento superior a 30% no risco de se desenvolver retinopatia, superior a 20% no risco desta progredir para estadios mais avançados e a quase 15% de aumento no risco de cegueira.²⁷ Esta complicação está associada a um aumento do risco de surgimento de outras complicações como a DCV,²⁷ sugerindo a ideia de que a retina deve ser vista como um espelho que reflete o espectro de eventuais complicações associadas à DM num determinado indivíduo. Quanto à neuropatia diabética, cerca de um terço dos doentes com DM apresentam um certo grau de polineuropatia distal simétrica – a forma mais comum de neuropatia diabética – que predispõe estes doentes para úlceras do pé não dolorosas e amputações de membro inferior (ou de parte deste).²⁷ Um outro estudo chega a dizer que 1 em cada 2 diabéticos com pelo menos 10 anos de doença apresenta neuropatia diabética, sendo a complicação microvascular mais comum da DM.¹¹

O diagnóstico de DRC é definido pela presença persistente de albuminúria (rácio albumina/creatinina – RAC – ≥ 30 mg/g por pelo menos 3 meses) ou pela diminuição da taxa de filtração glomerular estimada – TFG_e – para valores < 60 mL/min/1.73 m² ou, ainda, uma combinação de ambas as alterações.^{5,6,11} A DRC de etiologia diabética apresenta exatamente estes mesmos critérios de diagnóstico, uma vez que estes são universais para qualquer etiologia de DRC.⁵ A nefropatia diabética (ND) é a entidade responsável por conduzir, no doente diabético, à DRC. São fatores de risco não modificáveis para esta entidade os seguintes: genética, duração da diabetes e idade do doente;^{5,28} os fatores de risco modificáveis podem incluir os seguintes: controlo glicémico não otimizado, hipertensão arterial, dislipidemia, tabagismo, obesidade, insulinoresistência, sedentarismo, entre outros.^{5,28}

A DM confere um risco aumentado em 2 vezes de desenvolver DRC face à população não diabética; em certas regiões do globo, o risco de ter DRC chega a ser de quase 5 vezes superior nos diabéticos, particularmente se tiverem também hipertensão arterial.⁵ A prevalência da ND entre os doentes diabéticos tem demonstrado ser muito variável, dependendo grandemente da região do globo e da amostra estudada. Contudo,

de uma forma genérica, podemos concluir que a prevalência da ND é de cerca de 25%,^{3,11} mas é importante mencionar que em certos estudos verificou-se que quase todos os diabéticos apresentam um certo grau de ND,⁵ comprovando a elevada prevalência da DRC nos doentes diabéticos. Alguns autores indicam inclusivamente que a prevalência de DRC em doentes não diabéticos é bastante mais baixa: 12,1% em indivíduos com pré-diabetes e 9,8% em indivíduos com glicémia normal. Num estudo realizado na Alemanha, verificou-se que quase 1 em cada 2 doentes com DMT2 tinham desenvolvido ND.⁵

Como se sabe, a progressão da DRC conduz à Doença Renal Terminal (DRT). Vários estudos apontam que 80% de todos os casos de DRT são causados pela DM, hipertensão ou uma combinação de ambas as patologias.^{3,5,10} Nos Estados Unidos da América, cerca de 24% dos casos de DRC²⁹ e quase 50% dos novos casos de DRT⁵ são atribuídos à DM e destes quase 91% surgem em doentes com DMT2.¹⁰

Os mecanismos fisiopatológicos relacionados com a ND são, em grande medida, semelhantes aos que aqui já foram expostos: baseiam-se na hiperglicemia e no excesso de produtos finais da glicosilação avançada que lhe está associada, sendo que estes conduzem, por seu turno, à formação de grandes quantidades de espécies reativas de oxigénio e mediadores inflamatórios.^{30,31} No seu todo, estes mecanismos são os responsáveis pelas alterações renais que surgem no decurso da DM, a destacar as seguintes: hiperfiltração glomerular, hipertensão glomerular, hipertrofia renal e composição glomerular modificada, as quais serão responsáveis pelas alterações clínicas nos doentes diabéticos com ND – albuminúria e hipertensão arterial.^{30,31} Para melhor elucidar os aspetos inerentes à evolução para ND, elaborámos o esquema que se encontra representado na figura 2.

Devido ao processo de inflamação e fibrose renais, na ND o tamanho e peso dos rins tende a aumentar em 15% e o seu tamanho tende a manter-se assim mesmo quando a função renal está bastante diminuída, i.e. em estadios avançados da DRC.³¹

Salientamos, ainda, o facto de em inúmeros ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e retrospectivos, concluírem que a ND constitui um importante fator de risco para DCV, particularmente associado aos níveis de albuminúria persistente – RAC >30 mg/g confere um aumento no risco de hospitalização por IC em cerca de 41% e se tiver um RAC >300 mg/g, esse risco aumenta em 88%.²⁷ Assim sendo, é fundamental conhecer o RAC e a TFG_e dos nossos doentes diabéticos, uma vez que estes dados permitem-nos, não só estadiar a DRC e avaliar a sua progressão

ao longo do tempo, como também avaliar o prognóstico e risco cardiovascular dos doentes. Por estes motivos, está recomendado realizar, anualmente, o rastreio da ND em todos os diabéticos através da avaliação do RAC e, sempre que possível, com obtenção da TFG_e.^{27,28}

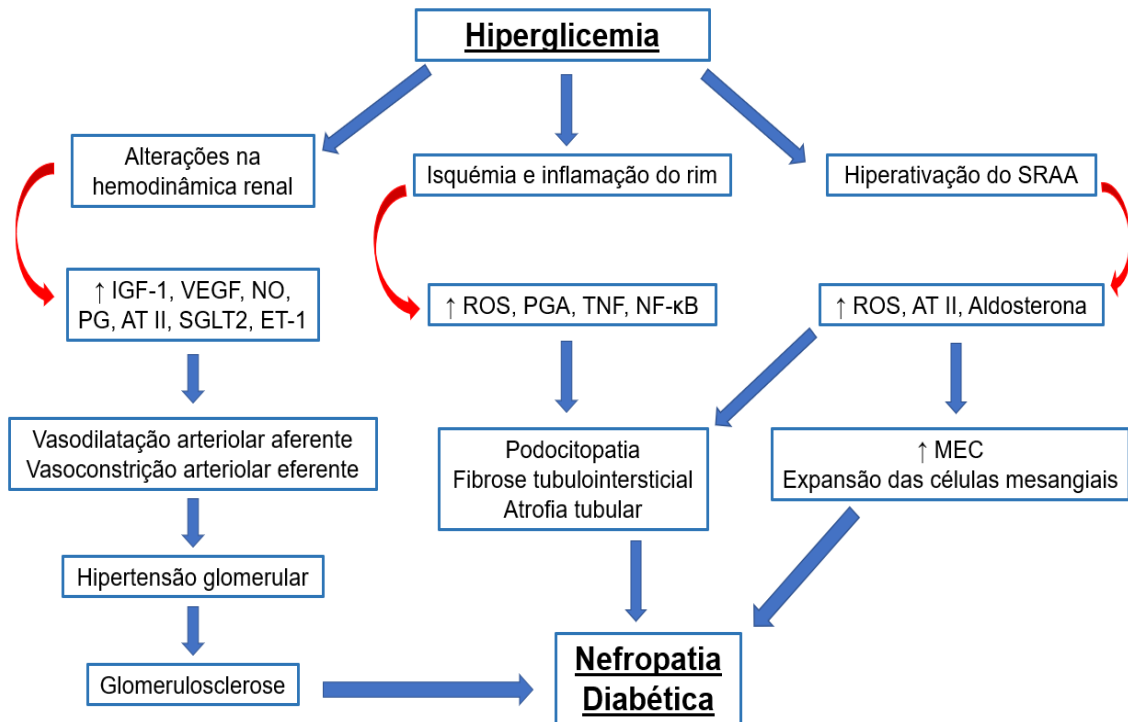


Figura 2. A relação entre a hiperglicemia e o rim: alterações renais provocadas pela Diabetes Mellitus. *Legenda:* IGF-1 – *insulin-like growth factor 1*; VEGF – *vascular endothelial growth factor*; NO – óxido nítrico; PG – prostaglandinas; AT II – angiotensina II; SGLT2 – cotransportador sódio-glicose 2; ET-1 – endotelina-1; ROS – espécies reativas de oxigénio; PGA – produtos finais da glicosilação avançada; TNF – fator de necrose tumoral; NF-kB – *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*; SRAA – sistema renina-angiotensina-aldosterona; MEC – matriz extracelular.

4. O papel do rim na homeostasia da glicose

O rim é um órgão que desempenha um papel fundamental na homeostasia da glicose.^{13,14} Esse papel é desempenhado por intermédio de 3 formas distintas: neoglicogénese; utilização da glicose sistémica para suprir as próprias necessidades energéticas; reabsorção de glicose a partir do filtrado glomerular. Esta última via é, de longe, a forma mais importante da participação renal na homeostasia da glicose.³²

A taxa de produção de glicose endógena após um período de jejum de 14 a 16 horas é equivalente a cerca de 2 mg/Kg/min. Deste valor, cerca de 50% é obtido através do processo de glicogenólise, que ocorre no fígado, e os restantes 50% por processos de neoglicogénese, que ocorrem no fígado e no rim.³² A nível da neoglicogénese estima-se que o fígado e o rim desempenham um papel com o mesmo peso – cerca de 50% em cada órgão. Deste modo, no balanço geral estima-se que 75-80% da glicose que entra em circulação num período de jejum é proveniente do fígado e entre 20-25% provém do rim.^{13,32}

Por outro lado, no período pós-prandial, a insulina que é libertada pelo pâncreas assume também um papel fundamental a nível renal: é responsável pela diminuição da libertação de glicose produzida pelo rim, uma vez que inibe a neoglicogénese, além de que estimula o *uptake* de glicose pelas células renais.^{13,32} Já as catecolaminas são responsáveis por estimular a neoglicogénese renal, tal como ocorre em situações de maior stress. O glucagon é uma hormona que aparentemente não tem efeito no papel do rim no metabolismo da glicose.¹³ Outras hormonas como a tiroxina, hormona de crescimento e hormona paratiroideia demonstraram estimular a neoglicogénese renal em modelos não humanos,³² pelo que achamos pertinente a realização de estudos em humanos nesse domínio de investigação.

Como referido, os rins também necessitam de utilizar a glicose sistémica para suprir as suas necessidades energéticas; assim, os dois rins são responsáveis por utilizar 10% de toda a glicose utilizada pelo organismo num período de jejum. Após uma refeição, o *uptake* de glicose é maior devido ao efeito preponderante da insulina.³²

Por último, mas necessariamente mais importante, surge o contributo renal a nível da reabsorção da glicose que, como foi dito, representa a via renal mais relevante no que toca à homeostasia da glicose. Em condições normais, o rim filtra cerca de 180 litros de plasma diariamente.^{13,32} Num indivíduo sem DM com esta taxa de filtração glomerular e com uma glicémia média diária de 100 mg/dL, o rim filtra cerca de 180

gramas diariamente.¹³ Em indivíduos sem DM, toda a glicose filtrada (180g) é reabsorvida pelo túbulo contornado proximal (TCP) do rim,¹² pelo que não se deteta glicosúria.¹³ A glicose é livremente filtrada no aparato glomerular e à medida que os níveis de glicémia aumentam, de uma forma linear, a quantidade de glicose filtrada também aumenta. A par deste processo, sabe-se que também a reabsorção da glicose filtrada aumenta linearmente.³² No entanto, como surge então a glicosúria nos doentes diabéticos, se a taxa de reabsorção da glicose aumenta com o incremento da glicémia? A glicosúria surge porque existe uma capacidade reabsortiva máxima de glicose (T_{max}) que equivale a cerca de 375 mg/min que, sendo ultrapassada em casos de hiperglicemia, irá provocar glicosúria.¹³ O T_{max} pode ser entendido como uma espécie de válvula de segurança renal que previne a hiperglicemia extrema.¹² Numa pessoa sem DM, a taxa de filtração da glicose é de 180 g/dia, que equivale a 125 mg/min, a qual é consideravelmente menor do que a T_{max} , pelo que toda a glicose é reabsorvida pelo rim, sem surgir glicosúria.¹³ Aliás, num indivíduo saudável apenas começa a surgir glicosúria se os níveis de glicémia forem superiores a 180 mg/dL¹³ ou 200 mg/dL,³² sendo este patamar de glicémia conhecido por *threshold* da glicosúria.

Em suma, num período de 24h, os rins são responsáveis por produzir 15-55 g de glicose através da neoglicogénese e por metabolizar 25-35 g de glicose, o que perfaz um balanço final de glicose próximo de zero (entre estes 2 processos). Assim, o mecanismo principal através do qual o rim influencia a homeostasia da glicose é pela reabsorção de 180 g de glicose no TCP, pelo que alterações nesse processo são responsáveis por influenciar substancialmente a homeostasia da glicose.³²

A reabsorção de glicose no TCP requer a participação de, pelo menos, 3 intervenientes: Bomba $Na^+ - K^+ - ATPase$; SGLT 1 e 2; GLUT 1 e 2. A energia necessária para que esse processo ocorra é da responsabilidade da bomba $Na^+ - K^+ - ATPase$ que está localizada na membrana basolateral das células epiteliais do TCP e que promove o efluxo de sódio em troca de potássio. Assim, a concentração de sódio intracelular diminui o que provoca a difusão passiva, através dos SGLT 1 e 2, de sódio acoplado à glicose (cotransporte) do lúmen do TCP para o interior da célula epitelial. Uma vez no interior da célula, a glicose move-se passivamente, segundo o seu gradiente de concentração, através dos GLUT 1 e 2 para a corrente sanguínea, de forma a aumentar os níveis de glicémia.^{12,13}

Aproximadamente 90% da glicose é reabsorvida pelo SGLT2, um cotransportador de sódio e glicose de alta capacidade e baixa afinidade localizado na membrana apical das células epiteliais dos segmentos S1 e S2 do TCP. Neste

cotransportador, o transporte de sódio e glicose ocorre num rácio de 1:1. A restante quantidade de glicose (10%) é reabsorvida pelo SGLT1, um cotransportador de sódio e glicose de baixa capacidade e alta afinidade localizado na membrana apical das células epiteliais do segmento S3 do TCP, sendo que aqui o rácio sódio:glicose é de 2:1.³² SGLT2/GLUT2 representa um par de transportadores da glicose relacionados, na medida em que ambos existem em S1 e S2 do TCP e o par SGLT1/GLUT1 existe em S3 do TCP.^{13,32}

E que alterações renais ao nível da reabsorção de glicose surgem num indivíduo diabético com níveis persistentemente elevados de glicémia? Nestes doentes, a glicosúria surge quando se atingem níveis de glicémia mais elevados do que em indivíduos sem DM – isso ocorre devido ao aumento do T_{max} , havendo maior quantidade de glicose que é reabsorvida no TCP. Um estudo indicou que, num grupo de doentes com DM, o T_{max} passou a ser de 420 mg/min. Além disso, alguns estudos demonstraram que, em doentes com DMT2, existe um aumento da expressão de SGLT2, o que explica a maior capacidade de reabsorção de glicose existente neste grupo de doentes. Tanto a hiperglicemia persistente, como a albumina e a angiotensina II demonstraram ser responsáveis pela sobre-expressão de SGLT2 na DMT2, sendo a insulina um importante agonista fisiológico para este efeito.^{12,32}

O aumento do T_{max} em resposta à hiperglicemia persistente da DM muito provavelmente corresponde a uma adaptação evolucionária para prevenir a perda de glicose pela urina, conservando substrato energético – glicose – para eventuais futuros períodos de jejum. Contudo, este processo tem-se revelado maladaptativo, no mundo atual com elevada prevalência de DMT2, uma vez que ao evitar, a todo o custo, que ocorra glicosúria, constitui uma alteração fisiopatológica que contribui, ainda mais, para a manutenção da hiperglicemia em doentes com DM.¹³

Uma vez que existe sobre-expressão de SGLT2 nos doentes com DMT2 e este cotransportador é responsável pela difusão, em simultâneo, de sódio e glicose (estando aumentada essa reabsorção de sódio-glicose na DMT2), alguns autores referem que existe um aumento da quantidade total de sódio no organismo, o que, na verdade, é suportado pelo facto de 60-70% dos doentes com DMT2 vir a desenvolver hipertensão arterial.¹³ Como já foi referido neste artigo, a associação entre a DMT2 e a hipertensão arterial é bastante forte e este é mais um argumento a favor do facto de estas entidades andarem sempre intimamente relacionadas.

5. De uma anomalia genética rara até aos iSGLT2: quando a partir de um problema surge uma solução

Em 1927, foi descrito pela primeira vez uma condição hereditária rara que ficou conhecida por glicosúria renal familiar. Descobriu-se que esta entidade estava associada a mutações nos transportadores da glicose a nível renal, razão pela qual estes indivíduos apresentavam níveis de glicosúria que variavam entre 1 e 150 g/dia. Atualmente, já se conhecem cerca de 50 mutações distintas no gene *SLC5A2* que codifica esses transportadores – os SGLT2.¹²

Apesar de, nestes indivíduos, poderem existir níveis consideráveis de glicosúria (devido à incapacidade na reabsorção de glicose no TCP), verifica-se que a grande maioria não apresenta quaisquer sinais ou sintomas de doença, fazendo-se o diagnóstico maioritariamente de forma acidental.³² Não apresentam hipoglicemia, desequilíbrios hidro-eletrolíticos ou risco aumentado de infeções urinárias.^{32,33} Contudo, outros autores referem que pode existir poliúria, polidipsia, polifagia, enurese noturna e infeções urinárias, mencionando, porém, que por ser uma condição rara, não se encontra muito bem estudada,¹² referindo-se globalmente que o prognóstico é bastante favorável.^{12,32} Esta descoberta desencadeou interesse em desenvolver agentes farmacológicos capazes de mimetizar o efeito das mutações no gene *SLC5A2* – através de inibidores SGLT2 – que poderiam ser usados como fármacos anti-hiperglicémicos com bom perfil de segurança dado que as referidas mutações não condicionavam patologia clinicamente relevante aos portadores das mesmas.^{12,33}

Nesse contexto, a florizina, que é um flavonóide extraído da casca de diversas árvores de fruto,³³ é responsável por causar glicosúria através do bloqueio da reabsorção renal da glicose, sendo que este efeito é conhecido há cerca de um século.^{33,34} Vários estudos sugeriam que este composto inibia a ação dos SGLT 1 e 2, reduzindo os níveis da glicémia de jejum e pós-prandial,³⁴ mas apenas em 1987, Rossetti, DeFronzo e colegas foram os responsáveis por concluir que a florizina conseguia inibir os SGLT 1 e 2, tornando-se num potencial alvo terapêutico para o tratamento da hiperglicemia da DM.¹³ Apesar destes resultados animadores, uma vez que o SGLT1 é responsável pela reabsorção de glicose no trato gastro-intestinal e é amplamente expresso em vários órgãos, a administração de florizina era acompanhada de diversos efeitos adversos extra-renais, nomeadamente diarreia,³³ e estava associada a uma biodisponibilidade muito baixa.¹³ Desta forma, pensou-se que seria benéfico desenvolver um fármaco derivado da florizina que inibisse, de forma mais seletiva, o

SGLT2, apresentando menos efeitos adversos gastro-intestinais, maior biodisponibilidade oral e com uma posologia adequada.³³

Nesse seguimento, a 11 de novembro de 2012 foi aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) o primeiro fármaco da classe iSGLT2 em todo o mundo – a Dapagliflozina.^{9,35,36} O primeiro iSGLT2 a ser aprovado pela FDA – *Food and Drug Administration* – foi a Canagliflozina em março de 2013.^{9,36} Entretanto, atualmente já estão aprovados, quer na Europa, quer nos E.U.A., a Dapagliflozina, a Canagliflozina, a Empagliflozina e a Ertugliflozina.^{9,13,33,36} No Japão estão aprovados: Ipragliflozina, Luseogliflozina e Tofogliflozina.^{9,13,36}

Atualmente, a classe farmacológica dos iSGLT2 representa um grupo numeroso de fármacos, apesar de ainda terem uma história na Medicina de curta duração, mas que têm provado ser eficazes como terapêutica da DMT2 (em monoterapia ou em associações). Além disso, outras indicações têm surgido associadas a certos fármacos desta classe, como foi o caso da Dapagliflozina que também pode ser usada em doentes com DMT1 que usam insulina (em que esta não é suficiente para um bom controlo glicémico), sendo o primeiro antidiabético oral aprovado na DMT1. Os iSGLT2 têm sido recentemente associados a diversos outros benefícios que transcendem o domínio exclusivo do controlo glicémico: têm demonstrado apresentar um efeito nefroprotetor e cardioprotetor, benefícios amplamente úteis na população de doentes diabéticos, que se encontra cada vez mais numerosa.^{9,13,33–35}

6. Farmacodinâmica e farmacocinética dos iSGLT2

Os efeitos farmacodinâmicos dos iSGLT2 baseiam-se na indução de glicosúria através da diminuição do T_{max} e do *threshold* da glicosúria.^{13,36} A título de exemplo, a Dapagliflozina provou que reduzia, em doentes com DMT2, o T_{max} em 56% (de 420 mg/min para 184 mg/min); curiosamente, ensaios clínicos realizados em pessoas saudáveis sem DM demonstraram que o mesmo fármaco era responsável por provocar glicosúria apesar dos níveis normais de glicémia – tal facto foi explicado pela importante redução no *threshold* da glicosúria que se verifica com esta classe farmacológica (de 180 mg/dL para 40–80 mg/dL).^{13,36} Ou seja, podemos dizer que estes fármacos conseguem exercer o seu efeito mesmo quando os doentes já atingiram um adequado controlo glicémico, tornando-se bastante úteis para a manutenção deste estadió de euglicemia.

Desta forma, podemos dizer que os iSGLT2 causam uma “abertura” mais precoce da referida válvula de segurança renal, permitindo que mais fácil e rapidamente grandes quantidades de glicose possam ser impedidas de ser reabsorvidas para o organismo, melhorando, assim, os níveis de glicémia destes doentes.¹²

A respeito da grande variedade de doentes com DMT2, sabe-se que quanto mais altos forem os níveis de glicémia, maior será a quantidade de glicose a ser filtrada pelo glomérulo (desde que a TFG_e o permita) e, assim, maior quantidade de glicose pode ser excretada pela urina com a utilização dos iSGLT2.³³ Tal como referem Vallon e Thomson, os iSGLT2 têm maior eficácia quando é desejável que exista uma grande eficácia,³³ como ocorre no tratamento da DM mal controlada.

O mecanismo de ação destes fármacos é independente da secreção e ação da insulina.^{1,14,33} Como consequência, a sua ação e eficácia não diminui com a progressiva disfunção das células β pancreáticas nem com a insulinoresistência.^{14,33} Por este motivo, os iSGLT2 são frequentemente usados com outros agentes antidiabéticos, atuando de uma forma sinérgica.³³ Contudo, pelo seu mecanismo de ação dependente da disponibilidade de glicose no TCP e, por isso, igualmente dependente da filtração glomerular de glicose, os iSGLT2 necessitam de níveis adequados de TFG_e para conseguirem atuar eficazmente. Assim, quando a TFG_e é inferior a 45 ml/min/1.73m² não devem ser utilizados estes fármacos; com a Empagliflozina e a Canagliflozina, por exemplo, se a TFG_e está entre 45 e 60 ml/min/1.73m², a dose do fármaco deve ser reduzida.³⁷

Como já foi referido, embora a proteína SGLT2 seja responsável por 90% da reabsorção da glicose no TCP, os iSGLT2 são responsáveis por aumentar a excreção de glicose pela urina numa taxa de 80 g/dia (menos de 50% do total da glicose filtrada diariamente – 180 g). Este paradoxo, na verdade, é explicado pela presença e ação da proteína SGLT1, a qual apresenta uma localização mais distal no TCP relativamente à proteína SGLT2. A inibição dos SGLT2 resulta no aparecimento de grandes quantidades de glicose nos segmentos S2 e S3 do TCP – onde se encontram os SGLT1 – que, agora, podem atuar na sua capacidade total de reabsorção de glicose (80 a 100 g/dia), o que explica o facto de menos de 50% da glicose filtrada aparecer na urina.^{13,36} Em suma, apesar de os SGLT2 absorverem 90% da glicose filtrada, os SGLT1 conseguem reabsorver até 40% dessa glicose filtrada caso se utilize um iSGLT2.³⁶ Este é um dos motivos que explicam o facto de os iSGLT2 estarem associados a um baixo risco de crises hipoglicémicas. Além deste motivo, devemos também considerar que estes fármacos mantêm íntegro o mecanismo de contra-regulação metabólica, aumentando os níveis séricos de glucagon e a neoglicogénese hepática em doentes com DMT2 tratados com iSGLT2.^{12,33} Desta forma, crises de hipoglicemia foram documentadas em doentes que usavam iSGLT2 em associação com outros fármacos antidiabéticos, mas não em monoterapia.³³

Em termos de características farmacocinéticas, existem algumas diferenças entre os vários iSGLT2. Uma vez que são muitos fármacos, cada um com as suas particularidades, optámos por realçar as características mais importantes de alguns iSGLT2.

A Dapagliflozina existe na dose de 5 mg e 10 mg; é um fármaco 1200 vezes mais seletivo para a proteína SGLT2 do que para SGLT1. Apresenta uma biodisponibilidade de 78%, a qual não é alterada pelos alimentos. É rapidamente absorvida após administração por via oral, atingindo o seu pico plasmático ao fim de 1-1,5 horas; tem uma semivida de 13 horas, o que torna possível uma única toma diária; tem uma excreção maioritariamente renal (75%). Não têm sido descritas interações com outros fármacos usados no tratamento da DM. Contudo, não deve ser utilizada se a TFG_e for inferior a 60 ml/min/1.73m² ou se o doente estiver em diálise. Não está recomendada nas grávidas ou nas mulheres que amamentam.^{36,37}

A Empagliflozina é o iSGLT2 que apresenta maior seletividade para a proteína SGLT2 – inibe o SGLT2 com uma seletividade superior a 2500 vezes face ao SGLT1. A dose mais usada é de 10 mg, mas pode ser titulada até 25 mg. É também uma única toma diária, de preferência de manhã, com ou sem alimentos. Apresenta uma

biodisponibilidade de 75%, é rapidamente absorvida após administração oral, com um pico plasmático ao fim de 1,5 horas e apresenta uma semivida de 13 horas. É excretado pelo rim (55%) e pelas fezes (40%). Com uma TFG_e inferior a 45 ml/min/1.73m² e em doentes dialisados, a sua toma deve ser descontinuada. Não está recomendada em grávidas ou em mulheres que amamentam.^{36,37}

Por outro lado, a Canagliflozina é um dos iSGLT2 que apresenta uma seletividade para SGLT2 mais baixa (é 250 vezes mais seletivo para SGLT2 do que para SGLT1). A dose inicial é de 100 mg, mas pode ser titulado até 300 mg diariamente. Apresenta uma biodisponibilidade de 65% (na dose de 300 mg), tem pico plasmático ao fim de 1 a 2 horas após a administração oral e uma semivida de 11 horas e 13 horas nas doses de 100 mg e 300 mg, respetivamente; tem uma excreção renal de 33%. Não está recomendada se a TFG_e for inferior a 45 ml/min/1.73m² e na população idosa deve ser considerada a dose de 100 mg por dia como a dose máxima.^{36,37}

Relativamente à Sotagliflozina, um fármaco recente, destacamos o facto de ser considerado por muitos autores o primeiro inibidor SGLT1/SGLT2, uma vez que apresenta uma seletividade apenas ligeiramente superior para SGLT2 face a SGLT1 (só 20 vezes mais seletivo). Devido a essa dupla inibição, surgem mais efeitos adversos aquando da sua utilização, como náuseas e diarreia, contudo está atualmente aprovado pela EMA no âmbito da DMT1 como terapêutica adjuvante da insulina, nos casos em que o controlo glicémico não se encontra otimizado.^{36,38,39}

7. Os múltiplos benefícios associados à utilização dos iSGLT2

7.1. Efeitos a nível do controlo endócrino-metabólico

Como já foi mencionado, os iSGLT2 exercem a sua função independentemente da insulina, razão pela qual podem ser usados em qualquer estadió da DMT2 (mesmo com marcados níveis de insulinoresistência e insulinopenia) desde que a função renal do doente o permita. Aliás, este é um dos motivos que justifica o baixo risco de hipoglicemia associado aos iSGLT2.⁴⁰

Uma meta-análise evidenciou que todos os iSGLT2 estudados, como monoterapia, reduziram de forma estatisticamente significativa os níveis de HbA1c em relação ao placebo, com reduções desde 0,59% até 1,23%, o que aumentou a proporção de doentes a atingir o seu alvo de HbA1c.⁴⁰ Outra meta-análise concluiu que os iSGLT2 reduzem os níveis de HbA1c e glicémia de jejum de forma mais significativa do que os iDPP4, uma outra classe de antidiabéticos, sem haver diferença entre os 2 grupos no que toca ao risco de hipoglicemia.⁴⁰ A redução nos níveis de HbA1c é tanto mais significativa quanto maior for a dose do iSGLT2,³⁶ principalmente quando o valor de HbA1c é <8%.⁴¹ Para níveis superiores de HbA1c, as reduções nesse parâmetro são semelhantes entre as várias doses do iSGLT2, havendo estudos que demonstraram uma redução de 2,88% com 5 mg/dia de Dapagliflozina em pacientes com HbA1c >10%.⁴² A Dapagliflozina, na dose de 10 mg/dia, demonstrou não-inferioridade no que toca à redução de HbA1c e superioridade na redução da glicémia de jejum face à Metformina,³⁶ aquele que é, atualmente, o fármaco de 1ª linha no tratamento da DMT2. Alguns ensaios clínicos evidenciaram que a associação iSGLT2 + Metformina era bastante benéfica, uma vez que reduzia os níveis de HbA1c em 0,55% e em 0,59% face à Metformina em monoterapia e iSGLT2 em monoterapia, respetivamente. Em 2020, Yujin Shin *et al* concluíram que a associação de Empagliflozina a outros antidiabéticos era responsável por uma diminuição de 1% no valor de HbA1c e de 41 mg/dL na glicémia de jejum; quase metade dos diabéticos do grupo tratado com este iSGLT2 atingiu o valor alvo de <7% de HbA1c em 6 meses e apenas 27% atingiu este patamar no grupo de controlo com os outros antidiabéticos (Metformina e Sulfonilureias) em doses crescentes.⁴³

A perda ponderal é um achado transversal à utilização dos iSGLT2.^{36,40–42,44,45} Essa perda de peso varia, nos vários estudos realizados, entre 1 e 3 Kg. Vários autores já se pronunciaram acerca de eventuais explicações para este efeito desejável na população de doentes com DMT2, que frequentemente são pessoas com obesidade:⁴¹

é um efeito que resulta, na sua maioria, da perda de calorías pela urina devido à glicosúria.^{14,40,45} A perda de 70-80 g/dia de glicose pela urina corresponde a uma perda de 280 a 310 kcal/dia,^{14,41,42} correspondente a 30 minutos de exercício intenso de bicicleta.¹⁴ Alguns estudos sobre composição corporal já demonstraram que pacientes a usar iSGLT2 têm uma redução na massa gorda,^{33,40} contudo numa fase inicial a perda de água corporal total também está implicada neste processo devido à diurese osmótica e natriurese.^{33,44} A Empagliflozina demonstrou ser superior à Metformina no que concerne à perda ponderal.³⁶ A perda de peso observada com iSGLT2 pode ser rápida no início – 1 Kg na 1ª semana de tratamento⁴¹ – e depois ocorre gradualmente nos primeiros meses, contudo parece existir um limite de perda de peso que ocorre ao fim de 6 meses, tornando-se depois estável.^{36,42,44}

Vários autores referem que a perda de peso com a utilização de iSGLT2 está intimamente relacionada com um *shift* metabólico que conduz à utilização preferencial de ácidos gordos livres como substrato energético em vez da glicose.⁴⁴ Com os iSGLT2, existe uma diminuição da glicose plasmática devido ao efeito de glicosúria, assim como redução da secreção de insulina que se associa a um aumento dos níveis séricos de glucagon.^{40,45} Recentemente, um estudo demonstrou que num grupo de doentes tratado com Empagliflozina verificou-se um aumento considerável de glucagon e diminuição de insulina.⁴³ Assim, esta mudança metabólica irá conduzir à estimulação da lipólise e da oxidação lipídica, bem como da cetogénese, o que leva ao aumento dos níveis de acetoacetato⁴⁵ e β -hidroxibutirato;^{40,43-45} à 4ª semana de tratamento, o metabolismo lipídico passa a ser, nestes doentes, o processo preferencial de obtenção energética.⁴⁴ O facto de a insulina ser uma hormona que leva ao aumento ponderal e com um iSGLT2 a sua secreção encontra-se limitada, ocorre perda ponderal nestes doentes. Contudo, se estes fármacos proporcionam perda de peso devido à glicosúria e devido ao *shift* metabólico, por que razão a perda ponderal não é mais significativa ao fim de 1 ano de tratamento? De facto, teoricamente seria expectável que, ao fim de 1 ano, houvesse uma perda ponderal superior a 10 Kg.⁴⁴ No entanto, verifica-se que alguns doentes desenvolvem uma polifagia compensatória, a qual justifica o facto de ao fim de 6 meses existir uma atenuação na perda ponderal até um *nadir* de cerca de 2-3 Kg.^{41,42,44}

Um outro efeito dos iSGLT2 no sistema endócrino prende-se com o facto de, ao mitigarem a hiperglicemia, vão diminuir a glicotoxicidade.⁴⁵ Assim, este efeito melhora, de forma indireta, a função das células β pancreáticas, o que, por seu turno, é responsável por otimizar a secreção de insulina e, acima de tudo, por diminuir a insulinoresistência periférica.^{36,40,45}

Estes fármacos evidenciaram também algumas alterações no perfil lipídico. Em alguns dos estudos analisados, os níveis de triglicérides diminuem com qualquer um dos iSGLT2.^{43,46} Existe também uma tendência para o aumento do c-HDL,^{40,46} mas o c-LDL não apresenta uma alteração consistente entre os vários estudos.^{40,43,46}

Os iSGLT2 demonstraram, de forma consistente, que reduzem os níveis séricos de ácido úrico.^{40,46} O *EMPA-REG OUTCOME*⁴⁷ foi o primeiro grande ensaio clínico que demonstrou esse efeito, tendo depois constatado tratar-se de um efeito de classe. Essa redução nos níveis séricos de ácido úrico é atribuída à maior excreção urinária da substância, e nem tanto à redução da produção endógena.⁴⁰ No nosso entender, por ser um efeito clínico e estatisticamente significativo, seria útil explorar o benefício destes fármacos nos *outcomes* das doenças relacionadas com a hiperuricemia.

7.2. Efeitos a nível do aparelho cardiovascular

Os iSGLT2 têm demonstrado efeitos benéficos do ponto de vista hemodinâmico, sendo uma mais-valia para, entre outros sistemas de órgãos, o aparelho cardiovascular.^{9,15,34,36,40,42,47-50}

O estudo *EMPA-REG OUTCOME*⁴⁷ foi um ensaio clínico pioneiro nesta área que estudou mais de 7000 doentes com DMT2 e DCV estabelecida, sendo que 10% dos doentes tinham IC no início do estudo. O objetivo era avaliar os efeitos da Empagliflozina (10 mg/dia ou 25 mg/dia) comparativamente a um grupo controlo, ambos em associação com o tratamento standard (antidiabéticos, anti-hipertensores e antilipídicos), ao nível da ocorrência de um *endpoint* primário – 3 MACE (*Major Adverse Cardiovascular Events*) – através da presença de: morte por DCV ou acidente vascular cerebral não fatal ou enfarte agudo do miocárdio não fatal. Este estudo evidenciou que a Empagliflozina se associa a uma redução de 14% no risco relativo do *endpoint* primário (os 3 MACE no total), de 38% no risco relativo de morte por DCV, de 32% no risco de morte por qualquer causa e, surpreendentemente, de 35% no risco de hospitalização por IC, que é, como já foi aqui mencionado, uma comorbilidade comum entre os doentes diabéticos. Este estudo demonstrou que esses efeitos são conseguidos precocemente com o tratamento com Empagliflozina e permaneceram ao longo de todo o tempo de *follow-up*. Contudo, o estudo não evidenciou alterações na incidência de enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Mesmo nos doentes sem IC no início do estudo, que foram subdivididos em baixo-médio, alto e muito alto risco de vir a

desenvolver IC, este iSGLT2 demonstrou diminuir a morte por causa cardiovascular e o número de hospitalizações por IC.^{15,23,36,40,47}

O estudo *CANVAS*⁴⁸ foi um outro ensaio clínico semelhante ao anterior, mas com a nuance de testar a Canagliflozina. O estudo demonstrou que este iSGLT2 se associa a uma diminuição de 14% no risco de desenvolver o mesmo *endpoint* primário e uma redução de 33% no risco de internamento por IC,^{40,48} sugerindo, mais uma vez, que estes efeitos são transversais aos vários fármacos desta classe.

O estudo *DECLARE-TIMI 58*⁴⁹ comparou os efeitos de um outro fármaco da classe, a Dapagliflozina na dose 10 mg/dia, com um grupo placebo numa grande amostra de doentes com DMT2 (17100 doentes), dos quais alguns não tinham DCV documentada (10186 indivíduos). Concluiu-se que não havia diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos no que toca ao *endpoint* primário (3 MACE) – redução de apenas 7% no grupo do iSGLT2 face ao placebo. Contudo, uma sub-análise do estudo reportou que a Dapagliflozina reduziu o risco relativo do *endpoint* primário em 16% nos doentes com história prévia de enfarte agudo do miocárdio.^{40,49} Tal facto sugere que este iSGLT2, ou a classe no geral, não tem impacto sobre este *endpoint* quando se trata de prevenção primária, mas é benéfico na presença de DCV documentada. Reforçou-se novamente a tendência do grande benefício a nível da IC mesmo em doentes sem IC no início do estudo e sem DCV estabelecida,⁴⁹ o que permite inferir que este iSGLT2 é capaz de diminuir a incidência da síndrome clínica de IC mesmo em doentes sem qualquer evento cardiovascular prévio. Alguns resultados não equiparáveis aos obtidos em ensaios anteriormente descritos podem dever-se a diferentes critérios de inclusão: neste estudo, apenas foram elegíveis doentes com $TFG_e \geq 60$ ml/min/1.73 m², diferente em outros estudos onde se incluíram pacientes com $TFG_e \geq 30$ ml/min/1.73 m².^{47,49}

O estudo *CREDENCE*,⁵⁰ que envolveu doentes com DMT2 e TFG_e entre 30 e 90 ml/min/1.73 m² e albuminúria, revelou que o grupo tratado com Canagliflozina 100 mg/dia também registou uma redução de 20% no risco de desenvolver o referido *endpoint* (neste estudo não era *endpoint* primário) comparativamente ao placebo.^{40,50} O estudo evidenciou que os benefícios cardioprotetores são igualmente atingíveis mesmo na concomitância com DRC.⁵⁰ O grupo tratado com Canagliflozina evidenciou uma diminuição de 39% no risco de ocorrer uma hospitalização por IC.⁵⁰

Apesar desta panóplia de estudos ter evidenciado efeitos cardioprotetores associados aos iSGLT2, um ensaio clínico cujos resultados foram publicados em 2020, *VERTIS CV*,⁵¹ em contraste, não demonstrou superioridade da Ertugliflozina em relação

ao placebo no que concerne aos MACE. Ainda assim, quanto ao número de internamentos por IC, parece que a tendência de haver benefício com iSGLT2 se manteve neste estudo.⁵¹ Por isso, este estudo acabou por vir em contra-corrente face aos anteriores; os autores não conseguiram justificar estas alterações de *outcomes* com a Ertugliflozina, mas chegam a colocar a hipótese de que talvez possa não existir um efeito completamente transversal a todos os agentes desta classe.⁵¹

A Empagliflozina demonstrou que é capaz de aumentar a sobrevivência em 1 a 5 anos nos doentes com DMT2 e DCV estabelecida. Por esse motivo, nas *guidelines* de 2019, a Sociedade Europeia de Cardiologia recomenda a utilização deste iSGLT2 em doentes com DMT2 e DCV.⁴⁰

Meta-análises dos estudos abordados neste capítulo demonstraram que os iSGLT2 estão associados a uma diminuição considerável no risco relativo de surgir um enfarte do miocárdio não fatal.^{40,52} Quanto ao risco de acidente vascular cerebral, os iSGLT2 aparentemente não demonstraram diferenças significativas quanto ao risco relativo deste *outcome* comparativamente aos placebos.^{40,52}

Destacamos o facto de todos os estudos aqui apresentados terem evidenciado que os respetivos iSGLT2 foram responsáveis por uma redução no risco de internamento por IC (reduções de 27-39% conforme o estudo).⁴⁷⁻⁵¹ Quanto ao *DECLARE-TIMI 58*, é importante referir que uma sub-análise de grupo evidenciou que a Dapagliflozina reduziu o risco de internamento por IC quer nos doentes com ICFEr, quer com ICFeP.⁴⁰ De um modo geral, estes efeitos são obtidos ainda nos primeiros meses de tratamento com iSGLT2, o que sugere a presença de um efeito hemodinâmico e/ou diurético predominante sobre o efeito anti-hiperglicémico.⁴⁰

Num estudo bastante recente, *DAPA-HF*,⁵³ concluiu-se que o risco de internamento por IC ou morte por DCV, em doentes com ICFEr, era menor nos doentes tratados com Dapagliflozina comparado com o grupo placebo, independentemente de terem ou não DMT2. Este efeito foi notório quer nos doentes mais jovens, quer nos mais idosos.^{40,53} Este estudo foi responsável por iniciar uma inovadora corrente de pensamento: um fármaco desenhado especificamente para o controlo da DMT2 tem efeitos benéficos a nível da prevenção e tratamento da IC.

Um grupo de investigadores descobriu que a Empagliflozina diminui consideravelmente a placa de ateroma no arco aórtico de ratinhos com propensão para doença aterosclerótica, sendo que no grupo tratado com Sulfonilureia não se

objetivaram alterações significativas. Os autores verificaram que esse achado com o iSGLT2 se associava fortemente à diminuição da insulinoresistência e de marcadores inflamatórios, como o TNF- α e IL-6.⁴⁵

Visto que os iSGLT2 têm sido associados a efeitos cardioprotetores, particularmente no que concerne à diminuição da mortalidade por causa cardiovascular e ao risco de hospitalização por IC descompensada, têm sido propostos inúmeros mecanismos que potencialmente possam justificar estes efeitos a nível cardiovascular, sendo que a comunidade científica ainda não chegou a um consenso sobre este tópico.

É certo que estes fármacos inibem a reabsorção de sódio e glicose a nível renal, apresentando um efeito natriurético e glicosúrico. São fármacos que, globalmente, diminuem os fatores de risco cardiovascular – glicémia, pressão arterial, obesidade, uricemia, albuminúria, entre outros.⁴⁰ Demonstraram que são capazes de reduzir a pressão arterial sistólica e diastólica em 3-7mmHg e 2mmHg, respetivamente.⁵² Contudo, vários autores não associam a diminuição do risco cardiovascular e dos internamentos por IC exclusivamente aos mecanismos anti-hiperglicémicos e anti-hipertensores.^{34,42,52,54} De facto, nem os fármacos anti-hipertensores conseguiram demonstrar uma diminuição tão rápida da DCV, principalmente sobre a progressão da IC, como os iSGLT2, o que sugere existir um mecanismo diferente nestes novos fármacos além da diminuição da pressão arterial.⁴² Assim, o referido *shift* metabólico para a utilização preferencial de ácidos gordos livre relativamente à glicose e a promoção da cetogénese têm sido associados à diminuição da DCV com estes fármacos dado que o miocárdio apresenta uma grande afeição por corpos cetónicos, produzindo grandes quantidades de ATP apesar do baixo consumo de oxigénio.^{34,52} Apesar da proteína SGLT2 não ser expressa no coração,^{52,54} os iSGLT2 parecem atuar a nível cardíaco melhorando os *outcomes* da IC, pelo que alguns autores acreditam que estes fármacos também possam inibir a proteína trocadora sódio-hidrogénio (NHE) no coração e rim, o que explica a diminuição da retenção de sódio no organismo e a franca melhoria do *outcome* na IC.^{40,41,52} Dulce Brito *et al* menciona ainda a hipótese da “diurese inteligente” provocada pelos iSGLT2: a excreção de sódio e glicose pela urina promove perda de volume plasmático, o que, por seu turno, acarreta benefícios a nível da pré-carga e pós-carga, originando benefícios sobre a progressão da IC.⁵²

Outro dado curioso resultante da utilização de iSGLT2 prende-se com o facto de haver um aumento consistente dos níveis do hematócrito.^{15,40,41,45,53,54} Milton Packer, muito recentemente, publicou um artigo que descarta a hipótese da melhoria clínica da IC se dever exclusivamente a fatores relacionados com o controlo glicémico e/ou

tensional.⁵⁴ Alguns autores associavam este aumento do hematócrito à hemoconcentração por depleção do volume plasmático;^{34,40} também se pensou estar associado ao aumento da massa eritrocitária devido à estimulação da produção de eritropoietina (EPO).^{34,42,54} Milton Packer referiu que a redução na incidência de IC descompensada com iSGLT2 se deve à partilha de um mecanismo molecular comum entre a eritrocitose e os efeitos cardioprotetores destes fármacos, e não à melhoria da oxigenação do miocárdio por haver mais eritrócitos em circulação – os iSGLT2 ativam a SIRT-1 e estimulam a autofagia cardíaca, mantendo a homeostasia celular e removendo constituintes promotores do stress oxidativo, o que permite um desenvolvimento favorável da cardiomiopatia diabética.⁵⁴ Estes efeitos dos iSGLT2 correlacionam-se com o facto destes agentes mimetizarem um estado de privação de glicose e oxigénio, estimulando a produção de SIRT-1, o que conduz à eritropoiese.⁵⁴

Por fim, é reconhecido o papel da ativação dos fibroblastos na fisiopatologia da IC, particularmente na IC FEp.^{22,42} Alguns autores evidenciaram que os iSGLT2 apresentam um efeito anti-fibrótico no coração de ratinhos que tiveram enfarte do miocárdio, através da estimulação de macrófagos M2 e inibição da diferenciação miofibroblástica.⁴² Contudo, são necessários mais estudos para comprovar este efeito inclusivamente em humanos.

7.3. Efeitos a nível do rim e da Nefropatia Diabética

Os iSGLT2 são uma classe farmacológica que tem demonstrado ser a melhor de todos os antidiabéticos no que concerne aos seus efeitos de nefroproteção. De uma forma transversal a todos os elementos estudados desta classe, verifica-se uma redução nos níveis de albuminúria (que, como se sabe, também é um importante biomarcador de risco cardiovascular), redução na progressão do declínio da TFG_e e redução na progressão para DRT. Os estudos têm demonstrado que, mesmo ao existir uma diminuição considerável na função renal, os benefícios do ponto de vista cardio-renal são superiores aos riscos do fármaco.⁴⁰ É pertinente recordar que, até à realização destes estudos, os únicos fármacos que tinham demonstrado prevenir a progressão da DRC foram os IECA/ARA, e muita desta evidência foi demonstrada particularmente em doentes diabéticos com ND.⁵⁵

Os 2 grandes ensaios clínicos desenvolvidos no domínio da nefroproteção foram o *CREDENCE*⁵⁰ (já aqui abordado) e o *DAPA-CKD*,⁵⁵ cujos resultados foram publicados

no final de 2020. Existe, ainda, um outro ensaio clínico internacional em curso, *EMPA-KIDNEY* (NCT03594110), o qual está a estudar os efeitos da Empagliflozina a nível da função renal cujo término está previsto para 2022.

Quanto ao estudo *CREDENCE*,⁵⁰ o primeiro ensaio clínico randomizado construído com o intuito principal de avaliar a eficácia da Canagliflozina na progressão da DRC, o *endpoint* primário deste estudo incluía: DRT, duplicação do nível de creatinina sérica ou morte por causa renal/cardiovascular. Foram incluídos doentes com DMT2 com TFG_e de 30-90 ml/min/1.73m² e RAC entre 300-5000 mg/g, sendo que todos tinham de estar sob IECA/ARA há 4 ou mais semanas. Concluiu-se que o risco relativo do *endpoint* primário foi 30% mais baixo no grupo tratado com Canagliflozina comparativamente ao grupo placebo (apenas com um bloqueador do SRAA).^{40,50} Verificou-se que, nas primeiras 3 semanas de tratamento, houve uma grande redução na TFG_e no grupo do iSGLT2 (que não se verificou no controlo), sendo que daí em diante o declínio da TFG_e foi sempre menor no grupo do iSGLT2 do que no controlo. Uma vez que foram obtidos resultados altamente benéficos antes do término programado do estudo, este terminou mais cedo ao fim de 2,62 anos.⁵⁰

Relativamente ao estudo *DAPA-CKD*,⁵⁵ os critérios de inclusão foram ligeiramente diferentes: TFG_e de 25-75 ml/min/1.73m² e RAC entre 200-5000 mg/g, sendo que todos tinham de estar sob IECA/ARA há 4 ou mais semanas. Neste estudo, em oposição com o *CREDENCE*, 32,5% dos doentes tinha DRC sem ter DMT2. O *endpoint* primário consistia em: redução de 50% da TFG_e, DRT (diálise/transplantação renal/TFG_e<15ml/min/1.73m²) ou morte por causa renal ou cardiovascular. Novamente, o estudo terminou mais cedo que o previsto dado que os objetivos do estudo já tinham sido alcançados, finalizando ao fim de 2,4 anos.⁵⁵ Concluiu-se que houve uma redução de 39% no risco relativo do *endpoint* primário no grupo do iSGLT2 comparativamente ao braço do placebo. Provou-se que este fármaco reduz em 34% o risco de se ter que realizar diálise comparativamente ao grupo placebo.⁵⁵ Nas primeiras 2 semanas do ensaio, constatou-se uma diminuição da TFG_e mais significativa com o iSGLT2 do que com placebo, contudo depois desse período inicial, o grupo com Dapagliflozina mostrou ser melhor que o placebo na prevenção do declínio da função renal.⁵⁵ Assim, podemos dizer que este estudo foi pioneiro em demonstrar que existem fármacos além de IECA/ARA que também previnem a progressão da DRC e diminuem a morbimortalidade, mesmo em doentes não diabéticos, apesar destes terem sido fármacos inicialmente desenhados para combater a hiperglicemia. Além disso, acreditamos que seja relevante destacar o facto de terem sido incluídos doentes cuja TFG_e era particularmente baixa,

mesmo inferior ao limite de 30ml/min/1.73m² a partir do qual normalmente não se utilizam iSGLT2; contudo, destacamos o facto de mesmo assim estes fármacos terem evidenciado grandes benefícios cardio-renais apesar da limitante função renal.

Mesmo nos estudos anteriores, nos quais o objetivo principal nem era avaliar o efeito a nível da função renal, como no estudo *EMPA-REG OUTCOME*,⁴⁷ a Empagliflozina estava associada a uma redução de 39% no risco de progressão da ND quando comparada ao placebo. Os benefícios a curto e longo prazos foram também observados no RAC urinário, independentemente dos níveis de albuminúria no início do estudo. Também se concluiu que o tratamento com este iSGLT2 provocava uma redução de 55% no risco de se iniciar terapêutica de substituição da função renal face ao grupo que não tinha este fármaco.^{16,33,40,47}

Também no estudo *CANVAS*,⁴⁸ o tratamento com Canagliflozina diminuiu a progressão do declínio da TFG_e e verificou-se, ao longo do tempo, redução no RAC urinário.^{16,40,48}

No *DECLARE-TIMI 58*,⁴⁹ o grupo tratado com Dapagliflozina evidenciou uma redução de 59% no risco de DRT e morte por causa renal comparativamente ao grupo placebo. De salientar que os benefícios renais associados a este fármaco ocorreram em pessoas com ou sem evidência clínica de doença aterosclerótica.⁴⁰

Apesar destes resultados bastante animadores, no estudo *DAPA-HF*⁵³ não se verificou uma diferença significativa com o iSGLT2 em causa no que toca à redução da DRC e à morte por causa renal comparativamente ao grupo placebo. Contudo, provavelmente estes resultados podem ser justificados pelo facto de a duração deste estudo ter sido menor (cerca de 18 meses de *follow-up*) e, assim, não ter havido tempo para constatar o benefício do iSGLT2 a nível da função renal.⁴⁰

O mecanismo subjacente a estes efeitos nefroprotetores baseia-se na inibição do feedback tubuloglomerular que é provocada pelos iSGLT2. Como já foi mencionado, na DMT2 existe um excesso de reabsorção de glicose e sódio no TCP, o que conduz à menor disponibilização de sódio ao nível da mácula densa. Assim, ocorre hiperativação do feedback tubuloglomerular para que possa haver vasodilatação arteriolar aferente e vasoconstrição arteriolar eferente, o que leva ao maior fluxo de sangue para o glomérulo resultando no aumento da pressão hidrostática capilar intraglomerular – compatível com o estadio de hiperfiltração glomerular bem documentado na ND.⁴¹ Com a utilização dos iSGLT2, dá-se o processo inverso: havendo maior chegada de sódio ao aparato

justaglomerular, ocorre vasoconstrição arteriolar aferente, diminuindo a pressão intraglomerular e normalizando a TFG_e .^{16,36} É precisamente por este motivo que, no início do tratamento com iSGLT2, ocorre uma redução brusca na TFG_e , que depois tende a estabilizar, diminuindo a albuminúria.¹⁶ Desta forma, também se explica que haja uma redução do RAC urinário com a utilização de iSGLT2.¹⁶

8. Os iSGLT2 e o seu perfil de segurança e tolerabilidade

Como se sabe, qualquer medicamento utilizado tem o potencial de desenvolver algum efeito adverso e os iSGLT2 não são exceção a essa regra. Este capítulo tem como objetivo fazer uma revisão dos principais efeitos adversos relacionados com a utilização destes fármacos.

De um modo geral, podemos dizer que os iSGLT2 são efetivamente fármacos seguros.^{40,43} Ainda assim, o seu perfil de segurança levantou algumas preocupações à comunidade científica. Mas alguns dos efeitos adversos foram reportados em apenas certos estudos e não foram confirmados noutros, pelo que parece não haver uma consistência e concordância muito fortes entre os vários estudos no que toca a certos efeitos adversos dos iSGLT2.⁴⁰

Quer a FDA, quer a EMA já se pronunciaram sobre certos receios com eventuais efeitos indesejáveis, nomeadamente no que concerne ao risco de amputação de membro inferior, cetoacidose diabética, fraturas ósseas, lesão renal aguda e gangrena de Fournier.⁴⁰ A EMA publicou que poderia haver risco de hipoglicemia com a Dapagliflozina quando esta era associada à insulina ou a uma sulfonilureia.³⁵

Quanto ao risco de crises hipoglicémicas, os vários estudos publicados têm demonstrado que o risco deste evento ocorrer é semelhante entre o grupo tratado com iSGLT2 e o placebo.^{40,53,56} Aparentemente o risco só é maior quando um iSGLT2 é associado à insulina ou a uma sulfonilureia.^{35,40} Tal facto sugere que esse risco aumentado deve-se principalmente à presença de fármacos em que é sobejamente reconhecido o seu potencial hipoglicémico (insulinas e Sulfonilureias). Isoladamente, os iSGLT2 não aumentam o risco de hipoglicemia, uma vez que estes fármacos têm, como já foi dito, um mecanismo de ação totalmente independente da insulina.^{40,56}

Relativamente às infeções do trato urinário (ITU), dado que os iSGLT2 são fármacos que promovem a excreção urinária de glicose, seria expectável uma maior ocorrência desta patologia. Ainda assim, uma meta-análise publicada em 2018 que envolveu 86 ensaios clínicos e mais de 50000 doentes com DMT2 demonstrou que o risco de ITU não era superior nos grupos tratados com iSGLT2 comparativamente ao placebo.⁴⁰ Inclusivamente os estudos *EMPA-REG OUTCOME*, *CANVAS*, *DECLARE-TIMI 58* e *CREDENCE* reportaram essa mesma conclusão.⁴⁰

Por outro lado, os iSGLT2 aumentam o risco de infeções genitais micóticas em relação aos grupos placebo. Este efeito adverso tem sido, de forma consistente e sistemática, reportado em diversos estudos: *EMPA-REG OUTCOME*, *CANVAS*, *DECLARE-TIMI 58* e *CREDENCE*. Algumas meta-análises confirmaram que os iSGLT2 apresentam um risco relativo de 3,37 e 3,89 de ocorrer infeções genitais micóticas face aos grupos placebo e a outros antidiabéticos, respetivamente. Contudo, é igualmente importante realçar que estes efeitos são mais comuns entre as mulheres (rácio mulheres:homens de 2:1) e que na maioria dos casos foram episódios de gravidade baixa a moderada, clinicamente tratáveis com antimicóticos standard e raramente condicionaram à descontinuação do iSGLT2.^{40,42,56,57}

Relativamente aos efeitos provocados no volume plasmático, a grande maioria dos estudos com robustez científica não tem associado os iSGLT2 a um risco aumentado de hipotensão arterial ou depleção significativa de volume.^{40,42} Uma meta-análise que comparou a Dapagliflozina e Canagliflozina com um placebo e com um comparador ativo não evidenciou uma depleção significativa de volume com iSGLT2, não estando associado a situações de hipotensão arterial.^{40,42}

Quanto à evidência de cetoacidose diabética associada à utilização de iSGLT2, uma meta-análise de vários ensaios clínicos comparou iSGLT2 com placebo ou outro comparador ativo e o resultado não evidenciou um risco significativo de cetoacidose diabética como efeito adverso da classe ou de uma molécula em particular desta classe. Apenas no estudo *DECLARE-TIMI 58*, embora reportados como muito raros, os episódios desta complicação surgiram mais frequentemente no grupo tratado com Dapagliflozina relativamente ao controlo.⁴⁰

Num dos estudos mais recentemente publicados com uma amostra muito considerável de participantes, *DAPA-CKD*,⁵⁵ verificaram-se alguns aspetos curiosos sobre a Dapagliflozina: a incidência de efeitos adversos (de qualquer grau de gravidade) foi semelhante entre o grupo do iSGLT2 e o controlo. Não se registaram casos de crises hipoglicémicas ou cetoacidose diabética nos doentes sem DMT2 a tomar Dapagliflozina. Além disso, neste estudo, 14,5% dos doentes apresentava uma $TFG_e < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ e, mesmo assim, não foram objetivados efeitos adversos significativos no grupo do iSGLT2 comparativamente ao placebo.⁵⁵ Parece-nos, por isso, mais uma forma robusta de transparecer a ideia de um bom perfil de segurança deste fármaco.

Relativamente a fraturas ósseas, alguns autores falam sobre a possibilidade de estes fármacos intervirem no metabolismo fosfo-cálcico, potenciando alterações na

densidade mineral óssea e, como consequência, provocar fraturas ósseas. Contudo, o ensaio com maior robustez científica a identificar este potencial risco foi o *CANVAS*, sendo que outros ensaios clínicos como o *DECLARE-TIMI 58*, *EMPA-REG OUTCOME* e *CREDENCE* não encontraram associações entre iSGLT2 e risco de fratura óssea. Poder-se-ia pensar que este efeito fosse apenas encontrado com a molécula Canagliflozina, contudo no ensaio *CREDENCE* também foi estudada esta mesma molécula e não se obteve maior risco de fratura com a Canagliflozina. Além disso, no estudo *CANVAS*, verificou-se que as fraturas ocorriam principalmente nas regiões mais distais do esqueleto apendicular, o que sugeria mais um mecanismo de queda do que propriamente uma lesão óssea provocada pelo fármaco.⁴⁰

Quanto ao risco de amputações do membro inferior, o estudo *CANVAS* evidenciou que a Canagliflozina estava associada ao dobro da incidência deste evento adverso quando comparada com o placebo. Esse risco aparentemente era semelhante entre as doses de 100 mg e 300 mg. Contudo, é importante mencionar que, quer no estudo *DECLARE-TIMI 58*, quer no *EMPA-REG OUTCOME*, mesmo nos doentes com doença arterial periférica tratados com o respetivo iSGLT2, não se verificou um aumento do risco de amputações nos grupos do iSGLT2. Inclusivamente no estudo *CREDENCE*, que também avaliou efeitos da Canagliflozina, não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo com iSGLT2 e o controlo no que toca ao risco de amputações. No estudo *CANVAS*, constatou-se que o risco de amputação estava fortemente associado com a história pregressa de amputação e presença de doença arterial periférica e neuropatia no mesmo doente. Ainda assim, os resultados obtidos nesse estudo continuam a perseguir a Canagliflozina apesar de já ter sido referido que no *CANVAS*, para todo e qualquer subgrupo estudado, o número de amputações perspetivadas foi inferior ao número de eventos cardiovasculares *major* evitados com a Canagliflozina.⁴⁰ Tal facto sugere que, mesmo neste estudo onde se identificou um outro efeito adverso de um iSGLT2, os benefícios cardio-renais parecem ser superiores aos malefícios associados a esta classe.

Em relação ao eventual risco de lesão renal aguda associada aos iSGLT2, muita informação tem sido publicada. Inicialmente, alguns autores mencionavam que estes fármacos condicionavam maior risco deste evento adverso e, em alguns casos, com necessidade de instituir terapêutica de substituição da função renal, parecendo que a Dapagliflozina era a molécula associada a maior risco. Contudo, algumas meta-análises de grandes estudos internacionais não evidenciaram um risco aumentado de lesão renal aguda com a utilização de iSGLT2. Aliás, pelo contrário, verificou-se uma redução

consistente e significativa no risco deste evento ocorrer quando se utiliza um iSGLT2 face aos grupos de controlo. Também no estudo *DAPA-HF* tirou-se exatamente a mesma conclusão. Além disso, outros autores têm verificado que o risco de lesão renal aguda é mais baixo com iSGLT2 do que com outros antidiabéticos. Precisamente por estes motivos, tem surgido uma nova corrente que inclusivamente propõem a utilização de um iSGLT2, a Empagliflozina, como uma nova abordagem para a prevenção da lesão renal aguda,⁴⁰ pelo que achamos pertinente a realização de estudos para comprovar e compreender melhor este efeito, bem como para avaliar a viabilidade desta nova proposta.

Por último, alguns casos de gangrena de Fournier – uma fascíte necrotizante do períneo resultante de uma infeção grave dos tecidos profundos – têm sido associados à utilização de iSGLT2. Por um lado, é importante relembrar que esta é uma complicação conhecida, apesar de muito rara, da DM2. Ainda assim, alguns relatórios evidenciaram que este evento adverso era mais comum entre os doentes com iSGLT2 do que com outros antidiabéticos. Contudo, destacamos o facto de não terem sido identificados casos de gangrena de Fournier nos estudos *EMPA-REG OUTCOME* e *CANVAS*. No estudo *DECLARE-TIMI 58*, foram detetados mais casos deste evento no grupo com placebo do que até no grupo com Dapagliflozina.⁴⁰ Ainda assim, são necessários mais estudos em grandes coortes para se poder tirar conclusões mais fidedignas.

Conclusões e perspectivas do futuro

A DM é uma doença metabólica que apresenta uma prevalência elevada e crescente em todo o Mundo, sendo que a DMT2 é que contribui maioritariamente para esse historial epidemiológico, na medida em que representa cerca de 90% de todos os casos de DM. O nosso país é inclusivamente um dos países com pior classificação da Europa e da OCDE no que concerne a este parâmetro, apresentando uma prevalência de DM de aproximadamente 10%.

Sendo uma doença que se associa a inúmeras possíveis complicações, a morbimortalidade da DM é um fator que acarreta enormes limitações para os doentes, para as famílias e, no geral, para toda a sociedade, condicionando um impacto económico e na saúde extremamente significativo.

Dentro das várias complicações associadas à DM, destacamos as micro e macrovasculares. Nas complicações microvasculares, este artigo dá ênfase particularmente à Nefropatia Diabética; contudo, aqui também se incluem a retinopatia e neuropatia diabéticas. Quanto às complicações macrovasculares, destacamos a doença arterial periférica, o acidente vascular cerebral e o enfarte agudo do miocárdio. A DM encontra-se fortemente associada à IC, sendo duas patologias que cursam frequentemente em simultâneo no mesmo doente, em que existe potencial de uma agravar a outra.

O rim é um órgão que desempenha um papel importante na manutenção da homeostasia da glicose, principalmente à custa da sua capacidade de reabsorção da glicose ao nível do TCP. Para este processo, é fundamental a presença de proteínas SGLT1 e, sobretudo, SGLT2. Desta forma, a inibição da proteína SGLT2 irá conduzir à excreção de glicose e sódio pela urina, promovendo uma diminuição dos níveis da glicémia.

Os iSGLT2 são fármacos que provocam uma diminuição do T_{max} e do *threshold* da glicosúria, o que explica o surgimento facilitado de glicosúria. Têm também efeito natriurético e apresentam uma ação independente da insulina, sendo eficazes em qualquer estadio da DMT2, desde que a função renal do doente o permita.

Tem sido descoberta uma panóplia de efeitos benéficos associados à utilização dos iSGLT2, evidenciando vantagens a nível endócrino-metabólico, bem como um curioso e relevante efeito cardio-renal protetor. São fármacos que, além do controlo

glicêmico, diminuem a insulinoresistência, a obesidade, a pressão arterial, a uricemia e certas proteínas pró-inflamatórias. Correlacionam-se fortemente com a diminuição da morbimortalidade cardio-renovascular, evidenciando uma forte associação com a diminuição do risco de internamento por IC e com a prevenção da progressão da DRC, mesmo em indivíduos não diabéticos. Um estudo verificou que um destes fármacos apresenta estes benefícios cardio-renais, mesmo nos doentes com um grave declínio da função renal, sem que isso favoreça o aparecimento de mais efeitos adversos.

Quanto ao perfil de segurança dos iSGLT2, a grande maioria dos estudos chega à conclusão de que estes fármacos são bastante seguros. Os efeitos adversos mais frequentemente descritos são as infeções genitais micóticas que, apesar de tudo, são mais frequentes nas mulheres. Efeitos adversos graves que acarretam risco de mortalidade considerável são extremamente raros e não são mais frequentes com iSGLT2 do que com outros fármacos antidiabéticos.

Em suma, visto que os iSGLT2 estão associados a efeitos cardioprotetores e nefroprotetores muito significativos e de uma forma que mais nenhum outro antidiabético conseguiu demonstrar, parece-nos sensato dizer que estamos perante uma nova era no tratamento da DM, da DRC e da IC, potencialmente justificando, no futuro, uma revisão e atualização ainda maior nas *Guidelines* de tratamento das referidas patologias.

Na nossa opinião, são necessários mais ensaios clínicos para avaliar os efeitos pleiotrópicos destes fármacos, sobretudo com o objetivo de perceber se se tratam, definitivamente, de efeitos de classe e para avaliar os benefícios-riscos de se alargar o espectro de utilização dos iSGLT2 para outras patologias, mesmo em indivíduos não diabéticos. Além disso, dado o mecanismo de ação destes fármacos e os vários benefícios já encontrados, achamos pertinente a realização de mais estudos em doentes com DMT1 para perceber se mais fármacos desta classe podem estar indicados no tratamento desta patologia.

Referências

1. Amaral AB, Resendes C, Santos AM. Novos Antidiabéticos e Neuroproteção. *Rev Port Diabetes*. 2020;15(1):11–5.
2. Ramos FD, Carvalho D, Pape E, Morais J, Duarte R. Documento de Consenso Nacional de Peritos sobre a Importância dos Estudos de Segurança Cardiovascular na Seleção da Terapêutica Anti-hiperglicemiante no Tratamento da Pessoa com Diabetes Tipo 2: Projecto ÁGORA. *Rev Port Diabetes*. 2019;14(2):78–88.
3. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 9th edn*. International Diabetes Federation. Brussels; 2019.
4. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107843.
5. Koye DN, Magliano DJ, Nelson RG, Pavkov ME. The Global Epidemiology of Diabetes and Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25(2):121–32.
6. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):88–98.
7. Vale S, Martins AF, Cruz D, Freitas G. *PROGRAMA NACIONAL PARA A DIABETES 2019. Desafios e Estratégias*. Direção-Geral da Saúde, editor. 2019.
8. OECD. Diabetes prevalence. In: *Health at a Glance 2017: OECD Indicators*. Paris: OECD Publishing; 2017. p. 66–7.
9. Silva Nunes J, Aguiar C, Birne R, Branco P, Calado J, Matos P, et al. Empagliflozina e a Nova Era no Tratamento da Diabetes Tipo 2: Para Além do Controlo Glicémico. *Rev Port Diabetes*. 2017;12(1):9–22.
10. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019;62(1):3–16.
11. Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, Deligkaris P, Kallistratos M, Dimitriadis K. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(2):117–24.
12. Rieg T, Vallon V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors. *Diabetologia*. 2018;61(10):2079–86.

13. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(1):11–26.
14. Polónia J. O PAPEL DO RIM NA HOMEOSTASE DA GLICOSE. *Rev Port Hipertens e Risco Cardiovasc.* 2015;45:30.
15. Monteiro P, Aguiar C, Matos P, Silva-Nunes J, Birne R, Branco P, et al. Effect of empagliflozin beyond glycemic control: Cardiovascular benefit in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. *Rev Port Cardiol.* 2019;38(10):721–35.
16. Alicic RZ, Johnson EJ, Tuttle KR. SGLT2 Inhibition for the Prevention and Treatment of Diabetic Kidney Disease: A Review. *Am J Kidney Dis.* 2018;72(2):267–77.
17. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(4):1–8.
18. Fan W. Epidemiology in diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Cardiovasc Endocrinol.* 2017;6(1):8–16.
19. Cannon A, Handelsman Y, Heile M, Shannon M. Burden of Illness in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24(9-a):S5–13.
20. Afroz A, Alramadan MJ, Hossain MN, Romero L, Alam K, Magliano DJ, et al. Cost-of-illness of type 2 diabetes mellitus in low and lower-middle income countries: a systematic review. *BMC Health Serv Res.* 2018;18(1):1–10.
21. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(2_suppl):25–32.
22. Braunwald E. Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: The vicious circles. *Prog Cardiovasc Dis.* 2019;62(4):298–302.
23. Lehrke M, Marx N. Diabetes Mellitus and Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2017;120(1):S37–47.
24. Jia G, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease. *Diabetologia.* 2018;61(1):21–8.
25. Aune D, Schlesinger S, Neuenschwander M, Feng T, Janszky I, Norat T, et al. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of heart failure: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018;28(11):1081–91.

26. Wilkinson MJ, Zadourian A, Taub PR. Heart Failure and Diabetes Mellitus: Defining the Problem and Exploring the Interrelationship. *Am J Cardiol.* 2019;124:S3–11.
27. Avogaro A, Fadini GP. Microvascular complications in diabetes: A growing concern for cardiologists. *Int J Cardiol.* 2019;291:29–35.
28. Direção-Geral da Saúde. Diagnóstico Sistemático da Nefropatia Diabética. Norma da Direção-Geral da Saúde nº 008/2011. 2011.
29. Zelnick LR, Weiss NS, Kestenbaum BR, Robinson-Cohen C, Heagerty PJ, Tuttle K, et al. Diabetes and CKD in the United States population, 2009–2014. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(12):1984–90.
30. Lin YC, Chang YH, Yang SY, Wu KD, Chu TS. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *J Formos Med Assoc.* 2018;117(8):662–75.
31. Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018;71(6):884–95.
32. Alsahli M, Gerich JE. Renal glucose metabolism in normal physiological conditions and in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;133:1–9.
33. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia.* 2017;60(2):215–25.
34. Ferrannini E. Sodium-Glucose Co-transporters and Their Inhibition: Clinical Physiology. *Cell Metab.* 2017;26(1):27–38.
35. European Medicines Agency (EMA). Forxiga (dapagliflozin) - An overview of Forxiga and why it is authorised in the EU. 2021.
36. Garcia-Ropero A, Badimon JJ, Santos-Gallego CG. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: the latest developments. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(12):1287–302.
37. Ferreira A, Bastos F, Cordeiro M, Portugal J. Treatment options for type 2 diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease – old and new drugs. *Port J Nephrol Hypertens.* 2019;33(2):99–107.
38. Cefalo CMA, Cinti F, Moffa S, Impronta F, Sorice GP, Mezza T, et al. Sotagliflozin, the first dual SGLT inhibitor: current outlook and perspectives. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):1–14.

39. European Medicines Agency (EMA). Zynquista (sotagliflozin) - An overview of Zynquista and why it is authorised in the EU. 2019.
40. Scheen AJ. Sodium–glucose cotransporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(10):556–77.
41. Thomas MC, Cherney DZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia*. 2018;61(10):2098–107.
42. 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;16(16):1–27.
43. Shin Y, Moon JH, Chin HJ, Ferrannini E, Lim S. Glycemic efficacy and metabolic consequences of an empagliflozin add-on versus conventional dose-increasing strategy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by metformin and sulfonylurea. *Endocrinol Metab*. 2020;35(2):329–38.
44. Lee PC, Ganguly S, Goh SY. Weight loss associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibition: a review of evidence and underlying mechanisms. *Obes Rev*. 2018;19(12):1630–41.
45. Lim S. Effects of sodium-glucose cotransporter inhibitors on cardiorenal and metabolic systems: Latest perspectives from the outcome trials. *Diabetes, Obes Metab*. 2019;21(Suppl. 2):5–8.
46. Yanai H, Hakoshima M, Adachi H, Kawaguchi A, Waragai Y, Harigae T, et al. Effects of Six Kinds of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Metabolic Parameters, and Summarized Effect and Its Correlations With Baseline Data. *J Clin Med Res*. 2017;9(7):605–12.
47. Zinman B, Wanner C, Lachin J, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–28.
48. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644–57.
49. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347–57.
50. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl*

- J Med. 2019;380(24):2295–306.
51. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1425–35.
 52. Brito D, Bettencourt P, Carvalho D, Ferreira J, Fontes-Carvalho R, Franco F, et al. Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors in the Failing Heart: a Growing Potential. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2020;34(3):419–36.
 53. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995–2008.
 54. Packer M. Critical examination of mechanisms underlying the reduction in heart failure events with SGLT2 inhibitors: Identification of a molecular link between their actions to stimulate erythrocytosis and to alleviate cellular stress. *Cardiovasc Res.* 2021;117(1):74–84.
 55. Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436–46.
 56. Filippas-Ntekouan S, Filippatos TD, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors: are they safe? *Postgrad Med.* 2018;130(1):72–82.
 57. McGill JB, Subramanian S. Safety of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors. *Am J Cardiol.* 2019;124:S45–52.