



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

DAVID RAFAEL OLIVEIRA CORDEIRO

***Benefícios dos inibidores dos transportadores sódio-glicose na
terapêutica dos doentes com Diabetes Mellitus Tipo 1***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROF. DOUTORA DÍRCEA MARIA TRIGO RODRIGUES ALMEIDA

MARÇO/2020

Conteúdo

Abreviaturas	3
Resumo.....	5
Abstract.....	6
Introdução	7
Materiais e métodos	9
Diabetes Mellitus Tipo 1	10
Insulinoterapia.....	11
Hipoglicemia.....	12
Rim e metabolismo da glicose.....	13
Transportadores sódio-glicose (SGLT).....	14
SGLT e hiperglicemia	15
iSGLT2 e iSGLT1/2	16
Benefícios dos iSGLT.....	21
Efeito anti-hiperglicemiante.....	23
Dapagliflozina.....	23
Canagliflozina.....	23
Empagliflozina.....	24
Sotagliflozina.....	24
Variabilidade glicêmica	27
Dapagliflozina.....	27
Empagliflozina.....	27
Sotagliflozina.....	28
Redução das doses de insulina	28
Dapagliflozina.....	28
Canagliflozina.....	28
Empagliflozina.....	29
Sotagliflozina.....	29
Outros benefícios.....	30
Peso corporal.....	30
Tensão arterial	33
Doença cardiovascular	34
Hiperfiltração glomerular e nefropatia diabética	35
Efeito dos iSGLT2 e iSGLT1/2 na hiperfiltração renal	38
Efeitos adversos dos iSGLT	39
Hipoglicemia	39

Infeções genitais, infecções urinárias e outros	41
Cetoacidose diabética.....	42
Discussão e considerações finais.....	47
Referências Bibliográficas	50

Abreviaturas

ADA – American Diabetes Association

AVC – Acidente vascular cerebral

CON – Insulinoterapia convencional

DBI – Dose de insulina basal

DBOI – Dose de insulina em bólus

DCV – Doença cardiovascular

DM – Diabetes Mellitus

DMT1 – Diabetes Mellitus Tipo 1

DMT2 – Diabetes Mellitus Tipo 2

DMT1-H – Diabéticos tipo 1 hiperfiltrantes

DMT1-N – Diabéticos tipo 1 normofiltrantes

DTI – Dose total de insulina diária

EAM – Enfarte agudo do miocárdio

EMA – European Medicines Agency

FDA – Food and Drug Administration

FeNA – fração de excreção de sódio

GI – Gastrointestinal

GLUT1/2 – transportadores de glicose 1 e 2

GRF – Glicosúria renal familiar

HbA1c – Hemoglobina glicada

IC – Insuficiência cardíaca

IMC – Índice de massa corporal

INT – Insulinoterapia intensiva

IQR – Interquartile range

IR – Insuficiência renal

iSGLT – Inibidores dos transportadores sódio-glicose

iSGLT1/2 – Inibidores duplos dos transportadores sódio-glicose tipo 1 e 2

iSGLT2 – Inibidores dos transportadores sódio-glicose tipo 2

ITU – Infecção do trato urinário
MEAN – Mean amplitude of glycemc excursions
MID – Múltiplas injeções diárias
PSCI – Perfusão subcutânea contínua de insulina
SRAA – Sistema regina-angiotensina-aldosterona
SGLT – Transportadores sódio-glicose
SGLT1 – Transportadores sódio-glicose tipo 1
SGLT2 – Transportadores sódio-glicose tipo 2
TAD – Tensão arterial diastólica
TAS – Tensão arterial sistólica
TCP – Túbulos contornados proximais
TFG – Taxa de filtração glomerular
Tmax – Capacidade de reabsorção máxima

Resumo

A Diabetes Mellitus (DM) é um grupo de distúrbios do metabolismo da glicose, que se caracteriza por um estado de hiperglicemia crónica e que afeta 387 milhões de pessoas em todo o mundo. Na Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1) existe um défice total ou quase total de insulina e o tratamento baseia-se na administração exógena desta hormona, no entanto, 1/3 destes doentes não atinge os valores glicémicos alvo. A dificuldade do controlo glicémico e as complicações associadas à insulino-terapia alertaram para a necessidade de encontrar alternativas terapêuticas farmacológicas. O mecanismo de ação independente da insulina, bem como os resultados obtidos em estudos na Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2), tornaram os inibidores dos transportadores sódio-glicose (iSGLT) alvos de estudo para o uso na DMT1.

Realizou-se uma revisão da literatura, recorrendo às bases de dados PubMed e Cochrane, publicada na língua inglesa, entre janeiro de 2009 e julho de 2019, e identificaram-se os trabalhos sobre o uso dos iSGLT na DMT1.

Constatou-se que os iSGLT, como terapêutica de associação à insulino-terapia, produziram reduções significativas na hemoglobina glicada (HbA1c), para além de reduções no peso corporal, nas doses de insulina diárias, na variabilidade glicémica nas 24 horas e melhoria em relação a fatores de risco cardiovasculares e renais. A hipoglicemia não aumentou com o uso destes fármacos, no entanto, apesar das expectativas depositadas nesta classe, com o evoluir dos estudos verificou-se que estes apresentam diversos efeitos adversos, tais como o aumento de infeções urinárias e genitais, alterações gastrointestinais (GI), como diarreia, e episódios de cetoacidose diabética.

Este estudo suporta os benefícios do uso das gliflozinas em terapêutica de associação à insulina na DMT1, precavendo, no entanto, para o aumento do risco de eventos adversos, com principal relevo para aumento do risco de cetoacidose diabética.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; Diabetes Mellitus Tipo 1; Inibidores dos transportadores sódio-glicose

Abstract

Diabetes Mellitus is characterized by glycosis metabolism disorders in which there is a chronic hyperglycemic state. This disease affects 387 million of people in the world. In Type 1 Diabetes Mellitus there is a total insulin deficiency and treatment is done with the administration of exogenous insulin. One third of diabetic people have bad glycemic control. A bad glycemic control and the adverse effects caused by insulin therapy created the need for the development of alternative pharmacologic therapies. The insulin-independent mechanism of action of sodium-glucose transporter inhibitors showed that this class could be beneficial as add-on therapy in Type 1 Diabetes.

A literature search conducted using databases PubMed and Cochrane, identified papers, wrote in English, published between January 2009 and July 2019, related to use of SGLT2 in the treatment of patients with type 1 diabetes.

SGLT2 produced significant glyated hemoglobin reductions as an add-on to insulin therapy. They also reduced weight, daily insulin doses, glycemic variability and there were improvements in cardiovascular and renal outcomes. There was not increment on hypoglycemia incidence, however, it was verified that these inhibitors have some adverse effects, like the risk of genital mycotic infections, urinary tract infections, gastrointestinal adverse effects like diarrhea and episodes of diabetic ketoacidosis.

This paper supports gliflozin use benefits as a add-on therapy in Type 1 Diabetes, however with some cares mainly about the risk of diabetic ketoacidosis.

Key words: Diabetes Mellitus; Diabetes Mellitus, Type 1; Sodium-glucose transporter inhibitors;

Introdução

A Diabetes Mellitus (DM) corresponde a um grupo de distúrbios que se caracterizam por um estado de hiperglicemia crónica, resultante de defeitos na secreção e/ou ação periférica da insulina (1).

Esta patologia afeta cerca de 387 milhões de pessoas em todo o mundo (2). Do total de casos a nível mundial, 5%-10% correspondem a Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1). Este tipo de diabetes, é o mais comum em crianças e adolescentes, contribuindo para 85% de todos os casos em jovens com menos de 20 anos. A maior incidência verifica-se no grupo 10-14 anos (3).

A maioria dos casos de DMT1 surge após um processo autoimune, com destruição de células β pancreáticas, que leva a um défice absoluto de insulina, com consequente dependência da administração exógena desta hormona (4).

O controlo glicémico é essencial para atenuar a progressão de distúrbios metabólicos e reduzir o risco de complicações, no entanto cerca de 1/3 dos pacientes têm um controlo glicémico inadequado, que se verifica sobretudo nos adolescentes e adultos jovens. O estado de hiperglicemia crónica está associado a complicações agudas e crónicas (microvasculares e macrovasculares) (3,5).

Apesar do desenvolvimento de novas insulinas e de novas técnicas de administração, a insulino terapia tem ainda limitações, nomeadamente a hipoglicemia e aumento de peso, para além de não ter benefício significativo demonstrado na redução das complicações renais e cardiovasculares (6).

O pramlintide era até 2019 o único fármaco não insulínico aprovado no tratamento da DMT1. Trata-se de um fármaco injetável, análogo da amilina, responsável pelo atraso do esvaziamento gástrico e da absorção de hidratos de carbono, no entanto os efeitos adversos, sobretudo a nível gastrintestinal (GI), o aumento de episódios de hipoglicémia e a reduzida eficácia na melhoria do controlo glicémico limitam a sua utilização (7).

O rim tem um papel fundamental na homeostasia da glicose, filtrando cerca de 180g de glicose em 24h, sendo que, num rim saudável, virtualmente toda a glicose é reabsorvida (8). A glicose, devido à sua natureza hidrofílica, necessita de transportadores transepiteliais. Os transportadores de sódio-glicose tipo 1 (SGLT1) e tipo 2 (SGLT2) são importantes mediadores para o seu transporte. O importante papel destes transportadores no metabolismo de glicose apresentou-se como uma nova abordagem para o controlo da glicemia em diabéticos (9).

Os inibidores dos transportadores sódio-glicose tipo (iSGLT) são uma classe de fármacos que permite o manuseamento da glicemia através da alteração da reabsorção

tubular de glicose de forma independente da insulina (10). Dentro desta classe de fármacos orais, a dapagliflozina, um inibidor dos transportadores sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2), está aprovada pela *European Medicines Agency* (EMA) como terapêutica de associação à insulino-terapia em doentes diabéticos tipo 1 (11). A sotagliflozina, um inibidor duplo dos transportadores sódio-glicose tipo 1 e 2 (1iSGLT1/2), tem também aprovação para o tratamento nestes doentes (12). Outros iSGLT2 encontram-se aprovados e são largamente usados na Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2). Têm sido realizados estudos com esta classe em doentes diabéticos tipo 1 para uma possível aplicação neste grupo (13).

O mecanismo de ação independente de insulina torna esta classe de fármacos um alvo de estudo de interesse para a aplicação em doentes diabéticos tipo 1 como terapêutica de associação à insulino-terapia, tendo como objetivo principal um melhor controlo glicémico e a redução das doses de insulina.

Neste trabalho de revisão pretende-se identificar estudos com os iSGLT em diabéticos tipo 1, que demonstraram eficácia e segurança da sua utilização neste grupo, não só como fármacos anti-hiperglicemiantes como na alteração de outros parâmetros potencialmente modificadores do prognóstico dos doentes e evolução da patologia. Recorreu-se também a estudos já realizados em diabéticos tipo 2, devido à maior experiência com os fármacos nesta patologia, de forma a perceber até que ponto os iSGLT poderão ser úteis como terapêutica de associação na DMT1.

Materiais e métodos

Foi realizada uma revisão de literatura recorrendo à base de dados Pubmed, para identificar trabalhos sobre os iSGLT2 e os iSGLT1/2 e o seu uso na DMT1.

Foram utilizadas várias combinações de palavras-chave, incluindo “Diabetes Mellitus”, “Diabetes Mellitus T 1” e “Inibidores dos transportadores sódio-glicose”, para pesquisa de trabalhos publicados entre janeiro de 2009 e julho de 2019. A pesquisa limitou-se a artigos publicados em inglês e deu-se preferência a estudos originais em humanos, complementados por estudos em animais sobre a fisiopatologia renal da DM e desenvolvimento e mecanismo de ação dos fármacos. A pesquisa principal foi feita entre 1 e 31 de julho de 2019, com pesquisa adicional feita em janeiro e fevereiro de 2020.

Os trabalhos foram incluídos na revisão após análise dos títulos e resumos. Os estudos originais foram incluídos após avaliação das amostras utilizadas nos estudos.

Trabalhos adicionais foram incluídos após consulta da base de dados Cochrane. Foram também incluídas orientações da *American Diabetes Association* (ADA) e dados de aprovação de fármacos da *European Medicines Agency* (EMA) e da *Food and Drug Administration* (FDA).

Diabetes Mellitus Tipo 1

A DMT1 é mais prevalente nos países desenvolvidos e com incidência crescente. Verifica-se um aumento heterogêneo entre as diversas áreas do globo, com maior crescimento nos países em desenvolvimento. A nível mundial a taxa de aumento situa-se atualmente nos 3%. Este tipo de diabetes pode atingir indivíduos em qualquer idade, no entanto é mais comum em crianças e adolescentes, com um pico entre os 10-14 anos, estimando-se que existam cerca de meio milhão de crianças com menos de 15 anos com a doença (5). A prevalência da DMT1 em crianças tende a ser igual em ambos os géneros, pelo contrário, após os 10-14 anos, há predomínio da doença no sexo masculino (14).

Trata-se de uma patologia complexa e multifatorial, em que habitualmente ocorre destruição autoimune dos componentes das células β pancreáticas que leva a diminuição ou ausência de insulina tendo como consequência um estado de hiperglicemia crónica. O pilar da terapêutica baseia-se na administração exógena de insulina. Em estádios avançados da doença há uma secreção reduzida ou inexistente de insulina, que se verifica pelos níveis baixos ou indetetáveis do peptídeo-C. Pode ser diagnosticada, segundo a *American Diabetes Association* (ADA), com base nos valores da glicemia plasmática (plasma venoso) ou nos valores de hemoglobina glicada (HbA1c) (**Tabela 1**) (1) .

A DMT1 pode ser dividida em dois subtipos, que diferem pela presença ou ausência de autoanticorpos. Em 90% dos casos são detetados autoanticorpos responsáveis pelo défice de insulina (tipo IA), enquanto que nos restantes 10% não é possível identificar qualquer causa para a insulinoopenia (tipo IB) (2,3). Este subtipo é classificado como DMT1 idiopática e é mais frequente em pacientes com ascendência Africana e Asiática (4).

Estudos em familiares de primeiro grau de doentes com DMT1 revelaram que a presença persistente de dois ou mais autoanticorpos é um preditor de hiperglicemia e diabetes. Os autoanticorpos mais comuns são os anti-ilhéus pancreáticos (ICA), anti-insulina (IAA), antidescarboxilase do ácido glutâmico (GAD65), antitirosina fosfatases (IA-2 e IA-2B) e antiproteína transportadora do zinco 8 (ZnT8). A taxa de destruição celular é variável (1).

Apesar da etiologia da doença não ser ainda totalmente conhecida, sabe-se que tem um forte componente genético associado. Familiares de primeiro grau de diabéticos tipo 1 têm risco de 5% de desenvolverem a doença, enquanto que o risco médio na população é de 3%. Esta componente genética é comprovada pela identificação de genes que aumentam a suscetibilidade da doença e por estudos em gémeos monozigóticos que revelaram taxa de concordância de 30-50% face aos 6-10% em gémeos dizigóticos. Dois haplótipos HLA classe 2, HLA DRB1 * 0301-DQA1 * 0501-DQ * B10201 (DR3) e HLA DRB1 * 0401-DQA1 * 0301-DQB1 * 0301 (DR4-DQ8), estão associados a \approx 50% da herdabilidade da doença. No

entanto, > 85% dos casos ocorrem em indivíduos sem familiares de primeiro grau afetados (15,16).

As crianças e adolescentes com DMT1 normalmente apresentam-se, numa fase inicial da doença, com sintomas clássicos como poliúria, polidipsia e polifagia. Cerca de um terço tem como apresentação um episódio de cetoacidose diabética. Nos adultos pode manifestar-se de uma forma menos exuberante, sendo a incidência de cetoacidose como episódio inaugural menos frequente (1).

O tratamento da DMT1 tem como principal objetivo atingir um bom controlo glicémico, evitando as complicações agudas e atrasando o surgimento de complicações crónicas. Valores de HbA1c <7% provaram ter grande benefício na redução das complicações microvasculares e macrovasculares, sendo considerado o valor alvo a ser alcançado. Valores <6,5% têm ainda maior benefício, no entanto, são muitas vezes alcançados à custa de um número aumentado de episódios de hipoglicemia. Embora existam valores alvo definidos para o controlo glicémico nesta doença, o objetivo a definir para cada paciente deve ser individualizado. A hipoglicemia é um fator limitante na instituição de terapêutica neste tipo de diabetes (17).

Cerca de 1/3 dos doentes com DMT1 tem controlo metabólico insuficiente, o que se associa ao surgimento de complicações agudas (hipoglicemia e cetoacidose) e crónicas (microvasculares e macrovasculares). As principais complicações microvasculares são retinopatia, nefropatia e neuropatia, sendo, no entanto, a doença cardiovascular a causa major de mortalidade e morbidade nestes doentes (3,18).

Tabela 1. Critérios de diagnóstico da Diabetes Mellitus – ADA 2020
Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl ou $\geq 7,0$ mmol/l
Glicemia ≥ 200 mg/dl ou $\geq 11,1$ mmol/l, na PTGO com 75g de Glucose, às 2 horas
HbA1c $\geq 6,5\%$
Sintomas clássicos + Glicemia ocasional ≥ 200 mg/dl ou $\geq 11,1$ mmol/l

Nota: Na ausência de sintomatologia, o diagnóstico não se deve basear numa determinação isolada da glicemia. Requer dois resultados anormais da mesma amostra ou de amostras diferentes (neste caso o teste deve ser feito imediatamente a seguir)

Insulinoterapia

A longo prazo a diabetes é responsável pelo surgimento de diversas complicações, com destaque para o surgimento de doenças cardiovasculares, que permanecem como a

principal causa de morte em doentes diabéticos sob insulinoterapia (19). A doença macrovascular, exacerbada pelas sequelas a nível renal e do sistema nervoso autónomo, aumenta em pelo menos 10 vezes o risco de enfarte agudo do miocárdio (EAM) e acidente vascular cerebral (AVC) (20).

Os indivíduos diagnosticados com DMT1 necessitam invariavelmente de insulinoterapia (17).

A insulinoterapia intensiva (INT), quer seja através de múltiplas injeções diárias (MID) ou perfusão subcutânea contínua de insulina (PSCI), permitiu obter um melhor controlo glicémico. Obtiveram-se valores médios de HbA1c de 7.0% em comparação com os 9.0% obtidos com a terapêutica convencional (CON). Através da aplicação clínica de protocolos de INT foi possível reduzir em 35-76% o surgimento de complicações microvasculares. A nível macrovascular, a INT diminuiu em 58% o risco de EAM ou AVC. Os principais efeitos adversos da INT em relação à CON foram o aumento do risco de episódios severos de hipoglicemia, isto é, com necessidade de assistência por parte de terceiros, de 16 episódios/100 pacientes-ano para 61 episódios/100 pacientes-ano e o aumento do peso corporal médio com maior percentagem de doentes obesos (acréscimo de 4.6kg em comparação com a CON) (20).

Hipoglicemia

A hipoglicémia, segundo a ADA, pode ser classificada em 3 níveis (**Tabela 2**) (17).

Um estudo observacional prospetivo revelou uma incidência de hipoglicemia em diabéticos tipo 1 de 73.3 eventos/paciente ano, com taxa de hipoglicemia severa de 4,9 eventos/paciente-ano (21). Outros estudos prospetivos sobre a prevalência e fatores de risco para hipoglicemia revelaram taxas de incidência de 88.8 eventos/paciente-ano e 94 eventos/paciente-ano (22,23).

Os episódios de hipoglicemia mostraram grande impacto na vida dos doentes, afetando as atividades diárias, a produtividade no trabalho, perda de tempo laboral, qualidade de vida e aumento do uso de recursos de saúde, com as principais características a serem o cansaço e redução do estado de alerta (24).

Em diversos estudos, a maior duração da doença associou-se a aumento do risco de hipoglicemia. A existência prévia de hipoglicemia e o sexo feminino apresentaram também uma correlação positiva com esta complicação, enquanto que o índice de massa corporal (IMC) e a idade apresentaram uma correlação negativa. Os valores de HbA1c não se revelaram um preditor significativo de hipoglicémia (21–23).

A maioria dos casos de hipoglicemia em indivíduos sob INT deveu-se a uma discrepância entre o aporte calórico e a dose de insulina administrada. A patologia renal ou hepática e o consumo de álcool promoveram também o surgimento desta complicação.

A hipoglicemia aumentou o risco de doença e morte de causa cardiovascular, por promoção de arritmias cardíacas, prolongamento do intervalo Q-T e anomalias na repolarização. Verificou-se também aumento das citocinas inflamatórias circulantes, uma causa de desestabilização de placas de aterosclerose (25). A existência de episódios de hipoglicemia associou-se ainda ao aumento da mortalidade por qualquer causa. A exposição a sucessivos episódios desta complicação aumentou mais de 2 vezes o risco de mortalidade por qualquer causa, no ano seguinte a esta complicação, em relação aos indivíduos sem eventos hipoglicêmicos prévios. Os estudos em diabéticos tipo 1 revelaram, em indivíduos com antecedentes de hipoglicemia, aumento consistente de ≈ 2 vezes do risco de surgimento de doença cardiovascular (DCV), durante o ano após o episódio. O risco de morte, nos intervalos 1-3 anos e 3-5 anos após um episódio de hipoglicemia revelou-se também aumentado em 1.94 vezes e 1.68 vezes, respectivamente. Já o risco de DCV nos intervalos 1-3 anos e 3-5 anos não teve uma relação estatisticamente significativa com a existência de episódios de hipoglicemia. Foram ainda observadas relações dose-dependentes entre o número de episódios de hipoglicemia severa e a mortalidade/DCV no período de 5 anos após os episódios (19,26).

Tabela 2. Classificação de Hipoglicemia segundo a American Diabetes Association

Nível	Caracterização
1	Glicémia < 70 mg/dl e \geq 54 mg/dl
2	Glicemia < 54 mg/dl
3	Evento severo caracterizado por alteração do estado de consciência e/ou com necessidade de assistência por terceiros

Rim e metabolismo da glicose

A homeostasia da glicose depende do equilíbrio entre a sua produção, sobretudo a nível hepático (neoglicogénese e glicogenólise) e renal (neoglicogénese), utilização pelos tecidos, absorção intestinal e reabsorção renal (**Fig.1**) (10). O rim tem um papel fundamental neste equilíbrio, influenciando a glicemia por três processos: neoglicogénese, reabsorção e utilização deste substrato para o seu próprio metabolismo (8).

O valor médio de glicemia em indivíduos saudáveis é ≈ 100 mg/dl (5.5 mmol/l). Tendo em conta que o rim filtra cerca de 180l de plasma diariamente, ≈ 180 g de glicose são filtradas em 24 horas. Em caso de normal função renal praticamente toda a glicose é reabsorvida. Como toda a glicose é reabsorvida, à medida que a glicemia aumenta, mais glicose será filtrada e, portanto, reabsorvida. Verifica-se, no entanto, um limiar, conhecido como capacidade de reabsorção máxima (Tmax), a partir do qual aumentos na glicemia não aumentam linearmente a reabsorção renal. Desta forma, em situações de hiperglicemia (≥ 200 mg/dl) a Tmax de glicose é alcançada surgindo glicosúria.

Normalmente a Tmax encontra-se aumentada na diabetes, surgindo apenas glicosúria com valores mais elevados de glicemia. A possibilidade de promover a excreção de glicose com valores de glicemia inferiores sugeriu uma terapêutica alternativa no manuseamento da diabetes (8,9).

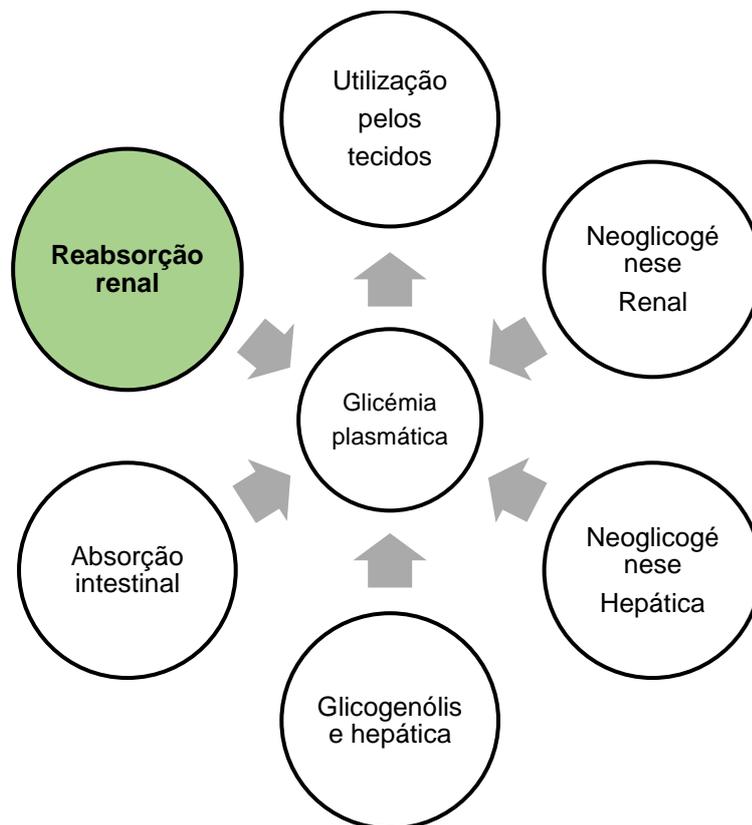


Figura 1. Homeostasia da glicose.

Transportadores sódio-glicose (SGLT)

A glicose é um monossacarídeo com características hidrofílicas e que, por isso, para o seu normal metabolismo necessita da ação de transportadores transepiteliais. Os SGLT1 e

SGLT2 são importantes transportadores, que medeiam os movimentos transmembranares de glicose utilizando o gradiente eletroquímico do Na⁺ (8). Os SGLT2 são transportadores de alta capacidade de transporte e baixa afinidade localizados sobretudo a nível renal, onde são responsáveis pela reabsorção de \approx 97% da glicose filtrada, enquanto que os SGLT1 são transportadores de baixa capacidade e alta afinidade, localizados no intestino delgado e no rim. São responsáveis pela absorção da glicose ingerida na dieta e pela reabsorção dos restantes 3% filtrados nos glomérulos renais (9).

Recorrendo a ratos com supressão SGLT2^{-/-} e ratos-controlo, efetuaram-se estudos que permitiram identificar, através de imunohistoquímica, a localização dos SGLT2 na membrana apical dos segmentos iniciais (S1) dos túbulos contornados proximais (TCP) e dos SGLT1 na porção mais distal dos TCP (S2 e S3) (27).

A ATPase Na⁺/K⁺ na membrana basolateral das células tubulares proximais promove a passagem de Na⁺ para o meio extracelular, o que causa um gradiente eletroquímico. O Na⁺ proveniente do lúmen tubular entra nas células através destes transportadores existentes a nível da membrana apical. Os SGLT1 e SGLT2 permitem a reabsorção de parte do sódio e de toda a glicose filtrada a nível glomerular (28). Depois de reabsorvida pelas células epiteliais tubulares proximais, a glicose é transportada através da membrana basolateral pelos transportadores de glicose 1 (GLUT1) e 2 (GLUT2) (6).

SGLT e hiperglicemia

Os SGLT1 e SGLT2 contribuem para a reabsorção de praticamente 100% da glicose filtrada nos glomérulos renais, pelo que em indivíduos com rins saudáveis não existe glicosúria. Normalmente, em situações de hiperglicemia (\geq 200 mg/dl) a T_{max} de glicose é alcançada, ocorrendo excreção renal deste monossacarídeo (9).

A hiperglicemia, no entanto, por um processo mal adaptativo, promove a sobreexpressão de SGLT2, o que aumenta a T_{max} de glicose, aumentando proporcionalmente a reabsorção de glicose, o que contribui para a manutenção e agravamento da hiperglicemia (8). Este estado crónico de hiperglicemia característica da diabetes promove ainda a hipertrofia tubular (10). A ausência de insulina tem um papel importante na hipertrofia tubular e conseqüente aumento da capacidade de reabsorção renal de glicose, já que promove a libertação de citocinas pró-inflamatórias e fatores de crescimento que agravam a hipertrofia através de mecanismos associados à proteína cinase C, proteína cinase A e reações de fosforilação (6,29) .

iSGLT2 e iSGLT1/2

A florizina ($C_{21}H_{24}O_{10}$), um inibidor competitivo não seletivo natural dos SGLT existente na casca de macieiras, foi descoberta há 150 anos e demonstrou eficácia na redução da glicemia, no entanto os seus efeitos adversos GI e a reduzida biodisponibilidade oral contraindicaram a sua utilização. Esta descoberta despertou interesse e investigação adicional em relação a este mecanismo para controlo glicémico (9).

Estudos em ratos com supressão SGLT2 permitiram comprovar a importância dos transportadores na manutenção da hiperglicemia. Foram colhidas amostras do filtrado glomerular ao longo dos TCP, verificando-se menor fração de glicose reabsorvida no grupo SGLT2^{-/-}. Amostras colhidas nas porções iniciais do TCP de ratos controlo e SGLT2^{-/-} revelaram frações de reabsorção de 78% e 0%, respetivamente (27).

Investigação adicional levou ao surgimento de compostos inibidores dos SGLT com maior seletividade para os SGLT2, enquanto que a C-glicosilação tornou os fármacos resistentes às β -glucosidades intestinais e permitiu a formulação oral das substâncias (9). Estes compostos atuam por inibição competitiva dos SGLT2 existentes nas porções proximais dos TCP, promovendo o aumento de excreção da glicose e contribuindo para a melhoria do controlo glicémico de forma independente da insulina (**Fig.2**). Uma das primeiras preocupações no uso destes fármacos era o efeito glicosúrico e potenciais efeitos adversos daí advindos, no entanto, indivíduos com glicosúria renal familiar (GRF), uma anomalia dos SGLT2 causada por mutações genéticas e que têm glicosúria permanente mesmo em estado euglicémico não revelam aumento da incidência de pielonefrites nem insuficiência renal (IR) apesar do aumento da incidência global de ITU's (10).

Os iSGLT2 (**Tabela 3**) são uma classe de fármacos orais atualmente aprovada na terapêutica de doentes diabéticos tipo 2. Os diferentes fármacos pertencentes a esta classe diferem consoante a seletividade pelos SGLT2 e SGLT1 (30). A dapagliflozina foi o primeiro fármaco desta classe a ser aprovado globalmente (31). A canagliflozina foi a primeira gliflozina aprovada nos Estados Unidos da América (32). Seguiu-se o surgimento da empagliflozina e ertugliflozina (33,34). No Japão foram aprovados a ipragliflozina, a luseogliflozina e a tofogliflozina (35–37). Em fevereiro de 2019 a dapagliflozina tornou-se o primeiro iSGLT2 a ser aprovado como terapêutica de associação em doentes diabéticos tipo 1, com IMC $\geq 27\text{kg/m}^2$ (11).

Os SGLT2 são responsáveis por $\approx 97\%$ da reabsorção tubular de glicose, cabendo aos SGLT1 os restantes 3% (9). Seria de esperar que a inibição SGLT2 causasse a perda de 174.6 g/dia por excreção renal, no entanto o uso de iSGLT2 em dose máxima apenas produz perda de $\approx 40\text{-}80$ g/dia (28).

Estudos em ratos com supressão SGLT2 indicam que a reabsorção de glicose não é totalmente inibida, mantendo-se uma fração de glicose reabsorvida/filtrada de 36% (27). A reabsorção nestes casos dá-se em porções mais distais dos TCP (segmentos S2 e S3), a localização dos SGLT1, o que pressupõe a existência de sobreexpressão destes cotransportadores. No entanto, estudos indicam que existe uma redução no valor absoluto destes transportadores. A hipótese mais aceite estabelece que apesar da redução de transportadores a sua capacidade de transporte está aumentada (6). Nas porções distais dos TCP, as amostras revelaram uma fração de reabsorção de 93% em ratos controlo e 21% em ratos SGLT2^{-/-} (27). Também indivíduos com GRF excretam no máximo 100g/dia de glicose. Todos estes dados suportam a evidência de que maiores concentrações de glicose em porções distais do TCP aumentam a capacidade de reabsorção dos SGLT1 apesar de uma redução de $\approx 40\%$ na expressão destes transportadores (27,28).

Em ratos com inibição dupla SGLT1/2, farmacológica ou genética, verificou-se a ausência de reabsorção tubular de glicose. O efeito agudo da inibição SGLT2 em ratos SGLT1^{-/-} e ratos-controlo provocou um aumento 2x superior nos valores de glicosúria no primeiro grupo. Durante a inibição crónica SGLT2 os valores de glicosúria mantiveram-se 1.5-2x superiores nos ratos com supressão SGLT1 (38).

Para maior eficácia na excreção de glicose seria então útil a inibição dupla dos SGLT2 e SGLT1. A sotagliflozina é um fármaco que para além da inibição dos SGLT2 inibe os SGLT1. Depois de ser estudada em 3 ensaios de fase 3 e 1 ensaio de fase 2 (39–42), tornou-se a segunda gliflozina aprovada na terapêutica dos diabéticos tipo 1 com IMC ≥ 27 kg/m² (12).

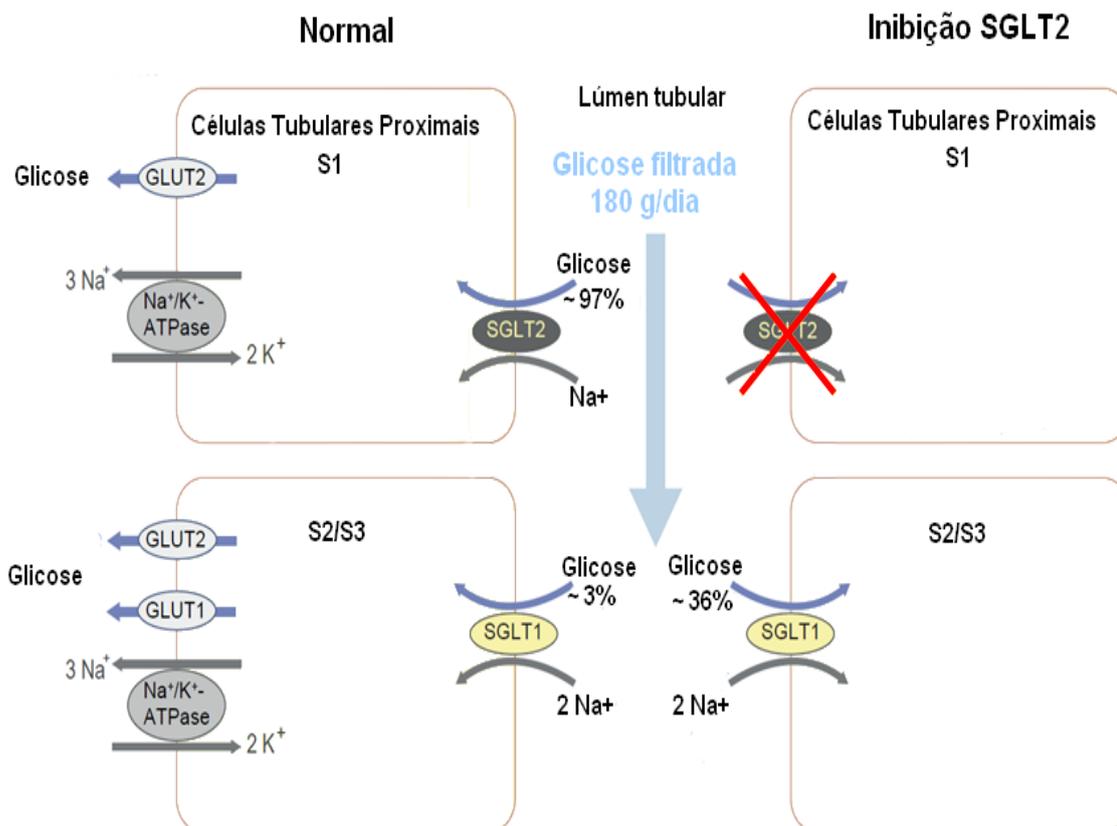


Figura 2. Mecanismo de ação dos iSGLT2 na reabsorção renal de glicose. Adaptado de: (43)

Tabela 3. Características das gliflozinas <u>estudadas</u> em diabéticos tipo 1	
Dapagliflozina (C ₂₁ H ₂₅ ClO ₅ S)	<p>Seletividade: inibidor seletivo SGLT2; 1200 x maior seletividade pelos SGLT2</p> <p>1ª Aprovação EMA: novembro 2012 (DMT2)</p> <p>1ª Aprovação FDA: janeiro 2014 (DMT2)</p> <p>Nome comercial: Forxiga</p> <p>Indicações:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DMT2 • DCV estabelecida ou múltiplos fatores de risco cardiovasculares em diabéticos tipo 2 • DMT1 em doentes com IMC ≥ 27kg/m² - EMA <p>Posologia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inicial – 5 mg • Máxima – 10 mg <p>Doses existentes: 5 mg e 10 mg</p> <p>Ajuste à função renal:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • TFG ≥ 45 ml/min/1.73m² – sem ajuste de dose • TFG < 45 ml/min/1.73m² – não iniciar terapêutica; uso não recomendado • TFG < 30 ml/min/1.73m² – uso contraindicado <p>Contraindicações:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reações de hipersensibilidade a qualquer dos componentes do fármaco • Doença renal crónica estágio IV ou V • 2º e 3º trimestres de gravidez • Amamentação
<p>Canagliflozina (C₂₄H₂₅FO₅S)</p>	<p>Seletividade: inibidor seletivo SGLT2; 250 x maior seletividade pelos SGLT2</p> <p>1ª Aprovação EMA: novembro 2013 (DMT2)</p> <p>1ª Aprovação FDA: março 2013 (DMT2)</p> <p>Nome comercial: Invokana</p> <p>Indicações:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DMT2 • DCV estabelecida ou múltiplos fatores de risco cardiovasculares em diabéticos tipo 2 • Redução do risco de doença renal crónica terminal em doentes com albuminúria > 300 mg/24h <p>Posologia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inicial – 100 mg • Máxima – 300 mg <p>Doses existentes: 100 mg e 300 mg</p> <p>Ajuste à função renal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TFG ≥ 60 ml/min/1.73m² – sem ajuste de dose • TFG < 60 e ≥ 45 ml/min/1.73m² – dose máxima 100 mg • TFG < 45 e > 30 ml/min/1.73m² com albuminúria > 300 mg/24h – dose máxima 100 mg • TFG < 30 ml/min/1.73m² com albuminúria > 300 mg/24h – início não recomendado mas pode continuar terapêutica com 100 mg • TFG < 45 ml/min/1.73m² com albuminúria ≤ 300 mg/24h – não iniciar terapêutica; uso não recomendado • TFG < 30 ml/min/1.73m² – uso contraindicado <p>Contraindicações:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Reações de hipersensibilidade a qualquer dos componentes do fármaco • Doença renal crónica estágio IV ou V • 2º e 3º trimestres de gravidez • Amamentação
Empagliflozina (C ₂₃ H ₂₇ ClO ₇)	<p>Seletividade: inibidor seletivo SGLT2; 2500 x maior seletividade pelos SGLT2</p> <p>1ª Aprovação EMA: maio 2014 (DMT2)</p> <p>1ª Aprovação FDA: agosto 2014 (DMT2)</p> <p>Nome comercial: Jardiance</p> <p>Indicações:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DMT2 • DCV estabelecida ou múltiplos fatores de risco cardiovasculares em diabéticos tipo 2 <p>Posologia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inicial – 10 mg • Máxima – 25 mg <p>Doses existentes: 10 mg e 25 mg</p> <p>Ajuste à função renal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TFG ≥ 45 ml/min/1.73m² – sem ajuste de dose • TFG < 45 ml/min/1.73m² – não iniciar terapêutica; uso não recomendado • TFG < 30 ml/min/1.73m² – uso contraindicado <p>Contraindicações:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reações de hipersensibilidade a qualquer dos componentes do fármaco • Doença renal crónica estágio IV ou V • 2º e 3º trimestres de gravidez • Amamentação
Sotagliflozina (C ₂₁ H ₂₅ ClO ₅ S)	<p>Seletividade: inibidor duplo SGLT 1 e 2</p> <p>Aprovação EMA: abril 2019</p> <p>Nome comercial: Zynquista</p> <p>Indicações:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DMT1 em doentes com IMC ≥ 27kg/m² - EMA <p>Posologia:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Inicial – 200 mg • Máxima – 400 mg <p>Doses existentes: 200 mg</p> <p>Ajuste à função renal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TFG \geq 60 ml/min/1.73m² – sem ajuste de dose • TFG < 60 ml/min/1.73m² – não iniciar terapêutica; uso não recomendado • TFG < 45 ml/min/1.73m² – uso contraindicado <p>Contraindicações:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reações de hipersensibilidade a qualquer dos componentes do fármaco • Doença renal crónica com TFG < 45 ml/min/1.73m² • 2º e 3º trimestres de gravidez • Amamentação
--	---

Benefícios dos iSGLT

A aprovação de novos fármacos na DMT1 pretende não só contribuir para a melhoria do controlo glicémico, assim como reduzir a dose total de insulina diária (DTI) e, assim, diminuir os efeitos adversos desta terapêutica. Para avaliar a eficácia e os benefícios, bem como os potenciais efeitos adversos dos iSGLT2 como terapêutica de associação nos doentes diabéticos tipo 1 foram analisados 9 estudos. Sete estudos de fase 3 e dois estudos de fase 2. De entre todos os fármacos pertencentes a esta classe analisaram-se estudos da dapagliflozina (2 estudos), canagliflozina (1 estudo), empagliflozina (2 estudos) e sotagliflozina (4 estudos) (**Tabela 4**) (39–42,44–48).

Tabela 4. Estudos avaliados na revisão	
Estudo	Características
<i>Dapagliflozin Evaluation in Patients with Inadequately Controlled Type 1 Diabetes</i> (DEPICT 1) (44,45)	<p>Fármaco testado: dapagliflozina</p> <p>Doses avaliadas: 5 mg e 10 mg</p> <p>Ensaio de fase 3</p> <p>Duração: 52 semanas</p>

<i>Dapagliflozin Evaluation in Patients with Inadequately Controlled Type 1 Diabetes (DEPICT 2) (46)</i>	Fármaco testado: dapagliflozina Doses avaliadas: 5 mg e 10 mg Ensaio de fase 3 Duração: 24 semanas
<i>A study of effect of canagliflozin as add-on therapy to insulin in the treatment of participants with type 1 Diabetes Mellitus (Henry RR, et al.) (47)</i>	Fármaco testado: canagliflozina Doses avaliadas: 100 mg e 300 mg Ensaio de fase 2 Duração: 18 semanas
<i>Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy over 52 weeks in patients with type 1 Diabetes Mellitus (EASE 2) (48)</i>	Fármaco testado: empagliflozina Doses avaliadas: 10 mg e 25 mg Ensaio de fase 3 Duração: 52 semanas
<i>Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy over 26 weeks in patients with type 1 Diabetes Mellitus (EASE3) (48)</i>	Fármaco testado: empagliflozina Doses avaliadas: 2.5 mg, 10 mg e 25 mg Ensaio de fase 3 Duração: 26 semanas
<i>Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Sotagliflozin as Adjunct Therapy in Adult Patients With Type 1 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control With Insulin Therapy (inTandem1) (39)</i>	Fármaco testado: sotagliflozina Doses avaliadas: 200 mg e 400 mg Ensaio de fase 3 Duração: 52 semanas
<i>Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Sotagliflozin as Adjunct Therapy in Adult Patients With Type 1 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control With Insulin Therapy (inTandem2) (41)</i>	Fármaco testado: sotagliflozina Doses avaliadas: 200 mg e 400 mg Ensaio de fase 3 Duração: 52 semanas
<i>A Phase 3 Study to Evaluate the Safety of Sotagliflozin in Patients With Type 1 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Insulin Therapy Alone (inTandem3) (40)</i>	Fármaco testado: sotagliflozina Doses avaliadas: 400 mg Ensaio de fase 3 Duração: 24 semanas
<i>Dose-ranging Study in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus (inTandem4) (42)</i>	Fármaco testado: sotagliflozina Doses avaliadas: 75 mg, 200 mg e 400 mg

	Ensaio de fase 2
	Duração: 12 semanas

Efeito anti-hiperglicemiante

Dapagliflozina

A dapagliflozina demonstrou, no estudo DEPICT-1, ser eficaz na redução da HbA1c em doentes tratados em associação com este fármaco nas doses de 5 mg e 10 mg diárias (**Tabela 5**). Em comparação com o placebo houve redução de 0.42% e 0.45% com as doses 5 mg e 10 mg, respetivamente. A redução nestes valores verificou-se nas primeiras 4 semanas de terapêutica, mantendo-se até às 24 semanas (44). Testou-se a manutenção dos efeitos da terapêutica com dapagliflozina a longo prazo e verificaram-se, às 52 semanas, reduções significativas nos valores de HbA1c de 0.33% e 0.36% com 5 mg e 10 mg em comparação com placebo. Uma maior percentagem de doentes em tratamento com dapagliflozina atingiu uma redução $\geq 0.5\%$ na HbA1c em comparação com o placebo; 43.0% dos pacientes no grupo 5 mg (OR 2.30), 45.7% com 10 mg (OR 2.62) e 25.3% no placebo (45).

O estudo DEPICT-2 apresentou resultados similares às 24 semanas, com reduções de 0.37% com 5 mg de dapagliflozina e 0.42% com a dose de 10 mg. A redução nestes valores verificou-se também nas primeiras 4 semanas de terapêutica, mantendo-se até às 24 semanas. Uma maior percentagem de doentes em tratamento com o fármaco atingiu uma redução $\geq 0.5\%$ na HbA1c em comparação com o placebo. Às 24 semanas 42.9% (OR 2.71) dos pacientes no grupo 5 mg e 44.6% (OR 3.07) no grupo 10 mg atingiram uma redução na HbA1c $\geq 0.5\%$, enquanto que no placebo a percentagem de indivíduos que cumpriram este objetivo foi de 21.2% (46).

Atingiram-se menores valores de HbA1c no final dos estudos à conta de menores valores médios de glicose intersticial nas 24h. No estudo DEPICT-2 verificaram-se reduções de 15.66 mg/dl e 19.74 mg/dl neste indicador, com as doses de 5 mg e 10 mg, respetivamente (46). A glicemia em jejum diminuiu também com a aplicação do iSGLT2. Verificaram-se reduções ajustadas pelo placebo de 27.57 mg/dl com 5 mg e 23.78 mg/dl com 10 mg (45).

Canagliflozina

A canagliflozina reduziu, de forma significativa, a HbA1c em 0.27% com o uso da dose 100 mg e 0.24% com a dose 300 mg. No final de 18 semanas de estudo o grupo placebo tinha um aumento de 0.01% no valor de HbA1c em relação ao valor de base. No final do estudo, 5.7% dos diabéticos tipo 1 com insulino-terapia isolada tinham a HbA1c $< 7.0\%$, enquanto que

nos grupos com terapêutica concomitante com canagliflozina a proporção foi significativamente superior, com valores de 10.1% com 100 mg e 11.2% com 300 mg.

A glicémia em jejum demonstrou uma redução significativa de 16.2 mg/dl com o placebo, em relação ao valor de base, 24.7 mg/dl com canagliflozina 100 mg e 27.7 mg/dl com a dose de 300 mg. Alcançou-se uma redução do valor de HbA1c $\geq 0.4\%$ em 22.7% dos doentes apenas com insulino-terapia face aos 45.0% e 43.2% com canagliflozina 100 mg e 300 mg, respetivamente (47).

Empagliflozina

O programa EASE envolveu dois estudos caso-controlo, duplamente cegos, de fase 3, o estudo EASE-2 e o estudo EASE-3. No estudo EASE-2, a empagliflozina, em doses de 10 mg e 25 mg melhorou o controlo glicémico nos doentes diabéticos tipo 1. Após 26 semanas de tratamento verificaram-se reduções, ajustadas pelo placebo, de 0.54% e 0.53% nos valores médios de HbA1c, respetivamente. A maior redução de HbA1c ocorreu em indivíduos com HbA1c $\geq 8\%$ no início do tratamento. No final do estudo as reduções mantiveram-se significativas, com decréscimos, em relação ao valor de base, de 0.39% e 0.45%.

No estudo EASE-3, que decorreu durante 26 semanas, o uso de empagliflozina permitiu reduzir a HbA1c em 0.28%, 0.45% e 0.52%, com as doses de 2.5 mg, 10 mg e 25 mg, respetivamente.

A redução de HbA1c acompanhou-se de redução estatisticamente significativa da glicémia em jejum em ambos os estudos. No primeiro estudo, às 26 semanas, verificaram-se, em média, alterações de -32.5 mg/dl com 10 mg do iSGLT2 e -35.2 mg/dl com 25 mg, em relação ao valor de base, enquanto que às 52 semanas se verificaram alterações de -28.4 mg/dl e -31.8 mg/dl (48).

Sotagliflozina

A sotagliflozina mostrou em múltiplos estudos eficácia na redução da HbA1c em relação à terapêutica isolada com insulina. No estudo inTandem1 verificou-se uma redução, ajustada pelo placebo, de 0.36% com 200 mg e 0.41% com 400 mg no valor de HbA1c após 24 semanas de terapêutica, mantendo-se diferenças de 0.25% e 0.31% às 52 semanas.

A percentagem de indivíduos, no grupo placebo, que atingiu uma redução $\geq 0.5\%$ na HbA1c, às 24 semanas, foi de 20.18%, em comparação com os 43.35% com sotagliflozina 200 mg e 44.27% com 400 mg. Às 52 semanas a taxa foi de 16.42% no placebo, 31.94% com 200 mg de fármaco e 34.73% com 400 mg (39).

No estudo inTandem2 a utilização de sotagliflozina em doses de 200 mg e 400 mg permitiu reduções de 0.37% e 0.35% em comparação com o placebo após 24 semanas de terapêutica, mantendo-se também diferenças significativas de 0.21% e 0.32% às 52 semanas.

A percentagem de indivíduos, no grupo placebo, que atingiu uma redução $\geq 0.5\%$ na HbA1c, às 24 semanas, foi de 17.44%, em comparação com os 39.85% com a dose de 200 mg e 44.87% com 400 mg. Às 52 semanas a taxa foi de 19.38% no placebo, 30.65% com 200 mg e 37.26% com 400 mg (41).

No estudo inTandem 3, no qual apenas se testou a dose de 400 mg, verificou-se, no final das 24 semanas, uma redução, ajustada pelo placebo, de 0.46% na hemoglobina glicada, com maiores reduções em doentes com maiores valores iniciais de HbA1c (40).

O estudo inTandem4, realizado para avaliar as diferenças entre as doses de sotagliflozina, apenas as doses de 200 mg e 400 mg apresentaram benefício em relação ao placebo na melhoria do controlo glicémico, com redução, às 12 semanas, na HbA1c de 0.50% e 0.40%, respetivamente.

A percentagem de doentes com uma redução na HbA1c $\geq 0.5\%$ foi 33.3% no grupo placebo, com um aumento percentual significativo com a sotagliflozina 200 mg (80.0%) e 400 mg (65.7%) (42).

Para além do efeito na HbA1c, o uso de sotagliflozina mostrou, no estudo inTandem1, eficácia na redução da glicémia em jejum. Às 24 semanas de tratamento, tanto a dose de 200 mg como a de 400 mg mostraram significância na redução deste parâmetro, no entanto, esta apenas se manteve às 52 semanas com a maior dose de fármaco. Verificou-se redução significativa, às 24 semanas, em relação ao placebo, da glicémia em jejum de 9.8 mg/dl (200 mg) e 17.8 mg/dl (400mg) (39). No estudo inTandem2, verificaram-se reduções superiores nos grupos com o iSGLT1/2. A utilização do fármaco, em relação ao placebo, reduziu a glicemia em jejum em 21.6 mg/dl com 200 mg e 25.7 mg/dl com 400 mg (41). No estudo inTandem4 a glicemia em jejum não sofreu alterações significantes (42).

O efeito destes fármacos a nível intestinal diminui o risco de hiperglicemia pós-prandial. A utilização dos iSGLT1/2 reduziu significativamente a glicemia pós-prandial em 17.3 mg/dl e 21.7 mg/dl em relação ao placebo, com as doses de 200 mg e 400 mg, respetivamente (39). No estudo inTandem2 o uso de sotagliflozina em 200 mg e 400 mg diminuiu a glicemia pós-prandial em 50.3 mg/dl e 75.7 mg/dl em relação ao placebo (41). No estudo inTandem4 a sotagliflozina 400 mg diminuiu a glicemia pós prandial em 50.2 mg/dl em relação à insulinoterapia isolada (42).

Tabela 5. Reduções nos valores de HbA1c com os iSGLT2 e iSGLT1/2

	Estudos	Doses de fármaco testadas								
		2.5 mg	5 mg	10 mg	25 mg	75 Mg	100 mg	200 mg	300 mg	400 mg
Dapagliflozina	DEPICT-1 (24 semanas)		0.42%	0.45%						
	DEPICT-1 (52 semanas)		0.33%	0.36%						
	DEPICT-2		0.37%	0.42%						
Canagliflozina	Henry RR et al.						0.27%		0.24%	
Empagliflozina	EASE 2 (26 semanas)			0.54%	0.53%					
	EASE 2 (52 semanas)			0.39%	0.45%					
	EASE 3	0.28%		0.45%	0.52%					
Sotagliflozina	inTandem1 (24 semanas)							0.36%		0.41%
	inTandem1 (52 semanas)							0.25%		0.31%
	inTandem2 (24 semanas)							0.37%		0.35%

Sotagliflozina	inTandem2 (52 semanas)		0.21%	0.32%
	inTandem3			0.46%
	inTandem4	0.30%	0.40%	0.50%

Variabilidade glicémica

Grandes amplitudes nos valores de glicémia em 24h associam-se a um mau controlo glicémico e aumentam o risco de episódios de hipoglicémia. A diminuição da variabilidade glicémica representa um objetivo do tratamento da diabetes.

Dapagliflozina

A dapagliflozina aumentou, no estudo DEPICT-1, no final de 24 semanas, a percentagem de tempo diário passado com glicémias >70 mg/dl e ≤180 mg/dl (tempo no alvo). Verificou-se, com a dose de 5 mg, um aumento absoluto de 9.1% e aumento relativo de 21.1% de tempo no alvo; com a dose de 10 mg houve aumento absoluto de 10.1% e aumento relativo de 22.6%; no grupo placebo não se registaram alterações significativas (44).

No estudo DEPICT-2, a variabilidade glicémica diária, avaliada através do índice *mean amplitude of glycaemic excursions* (MAGE), melhorou, com os valores de amplitude, ajustados pelo placebo, a reduzirem 9.85 mg/dl com 5 mg e 9.36 mg/dl com 10 mg (46).

Empagliflozina

A empagliflozina aumentou, no estudo EASE-2, o tempo no alvo. O aumento diário de tempo no alvo verificou-se tanto às 26 como às 52 semanas. Às 26 semanas, o tempo aumentou 11.9% (10 mg) e 12.9% (25 mg), o que correspondeu a um aumento de 2.9h/dia e 3.1h/dia, respetivamente. Às 52 semanas o tempo permaneceu significativamente superior ao placebo, com aumentos em relação ao valor de base de 12.2% (10 mg) e 12.5% (25 mg), o que correspondeu ao aumento de 2.9h/dia e 3.0h/dia.

O aumento deste tempo verificou-se também no estudo EASE-3, com aumento com todas as doses. A maior alteração verificou-se com a dose de 10 mg, seguindo-se as doses de 25 mg e 2.5 mg. Os aumentos de 10.7%, 7.4% e 4.3% corresponderam em termos práticos a +2.6h/dia, +1.8h/dia e +1.0h/dia com a glicemia no intervalo pretendido.

A variabilidade glicémica, avaliada através do marcador *interquartile range* (IQR), diminuiu, no estudo EASE-2, nos dois períodos avaliados. Verificou-se, às 26 semanas,

redução de 16.9 mg/dl (10 mg) e 19.0 mg/dl (25 mg) e, às 52 semanas, de 19.8 mg/dl e 19.4 mg/dl. No estudo EASE-3, a empagliflozina permitiu reduzir a variabilidade com todas as doses. Verificaram-se alterações de -7.9 mg/dl (2.5 mg), -14.6 mg/dl (10 mg) e -10.7 mg/dl (25mg) (48).

Sotagliflozina

No estudo inTandem1, o tempo no alvo aumentou, mostrando-se, no entanto, apenas significativo com a dose de 400 mg. Houve um aumento de 10.4%, o que correspondeu a um tempo total diário de +2.50 horas (39).

No estudo inTandem2, o tempo aumentou, de forma dose-dependente, com 200 mg e 400 mg, 8.41% e 13.36%, o que correspondeu a um tempo total diário de +2.02 horas e +3.21 horas (41).

Redução das doses de insulina

Dapagliflozina

A terapêutica de associação com dapagliflozina permitiu, no final das 24 semanas do estudo DEPICT-1, uma redução média de 8.8% e 13.2% na dose total de insulina diária com doses de 5 mg e 10 mg. Quando se ajustou a dose de insulina à perda de peso alcançada durante o estudo verificaram-se reduções, em relação ao placebo, de 5.5% e 9.8% com as doses de 5 mg e 10 mg, respetivamente. A redução ocorreu nas 2 primeiras semanas.

Verificaram-se reduções proporcionais nas doses de insulina basal (DBI) e em bólus (DBOI). Na basal -11.6% com 5 mg, -13.7% com 10 mg e -0.6% com placebo. Na insulina em bólus -14.3%, -18.0% e -4.6%, respetivamente (44).

No estudo DEPICT-2, a redução na HbA1c acompanhou-se de redução média de 10,78% e 11,08% na DTI com doses de 5 mg e 10 mg. A redução ocorreu nas 2 primeiras semanas. A redução na DTI acompanhou-se de reduções proporcionais da DBI e da DBOI. A DBI diminuiu 11.19% com 5 mg, 16.71% com 10 mg e aumentou 1.46% com o placebo. Em relação à DBOI verificaram-se reduções de 11.60% com 5 mg, 8.30% com 10 mg e 2.59% com o placebo (46).

Canagliflozina

Num estudo, realizado ao longo de 18 semanas, a terapêutica dupla com canagliflozina reduziu a DTI em 2.5 U/dia com 100 mg e 6.0 U/dia com 300 mg. No mesmo período a insulino-terapia isolada levou ao aumento de 1.6 U/dia na DTI. A redução deveu-se sobretudo

à redução da DBI. A DBI diminuiu significativamente com ambas as doses; -1.0 U/dia com 100 mg e -2.0 U/dia com 300 mg, e aumentou 2.3 U/dia no placebo. Em relação à DBOI apenas houve alteração significativa com a dose de 300 mg, com redução de 4.7 U/dia face à redução de 1.6 U/dia no placebo (47).

Empagliflozina

A DTI diminuiu, em ambos os estudos EASE, a partir do valor de base. A necessidade de ajuste de doses ocorreu sobretudo nas primeiras 4 semanas dos estudos. A redução permaneceu estável após esse ponto.

No primeiro estudo, às 26 semanas, o uso do iSGLT2 permitiu reduzir a DTI em 0.09 U/kg com as doses de 10 mg e 25 mg. A redução manteve-se às 52 semanas. As reduções deveram-se a alterações proporcionais na DBI e DBOI. A DBI diminuiu, às 26 semanas, 0.05 U/kg com ambas as doses; às 52 semanas a redução foi de 0.05 U/kg e 0.06 U/kg com as doses de 10 mg e 25 mg, respetivamente. A DBOI diminuiu 0.05 U/kg e 0.04 U/kg, às 26 semanas, e 0.04 U/kg em ambas as doses, às 52 semanas.

No estudo EASE3, a DTI diminuiu, de forma dose-dependente, 0.05 U/kg, 0.07 U/kg e 0.09 U /kg, com as doses de 2.5 mg, 10 mg e 25 mg, sendo esta alteração alcançada igualmente de forma simétrica através de reduções na DBI e DBOI. A DBI diminuiu 0.02 U/kg com 2.5 mg de fármaco, 0.04 U/kg com 10 mg e 0.05 U/kg com 25 mg. A DBOI diminuiu 0.03 U/kg com 2.5 mg e 10 mg e 0.04 U/kg com 25 mg (48).

Sotagliflozina

No estudo inTandem1, a redução da DTI ocorreu com as doses de 200 mg e 400 mg de sotagliflozina, verificando-se uma alteração em relação ao placebo de -2.98 U/dia e -6.36 U/dia às 24 semanas. Às 52 semanas a alteração acentuou-se, com reduções de 4.59 U/dia e 8.74 U/dia. A DBI diminuiu, em comparação com o placebo, 1.74 U/dia e 2.98 U/dia, com as doses de 200 mg e 400 mg, respetivamente. Às 52 semanas verificaram-se alterações de 2.80 U/dia e 4.35 U/dia. A redução da DBOI, às 24 semanas, apenas se revelou significativa com a dose de 400 mg (-3.30 U/dia), pelo contrário, às 52 semanas, ambas as doses demonstraram eficácia, com reduções de 4.05 U/dia (200 mg) e 6.54 U/dia (400 mg) (39).

No estudo inTandem2, a redução da DTI ocorreu com as doses de 200 mg e 400 mg, verificando-se uma alteração em relação ao placebo de -4.80 U/dia e -4.96 U/dia às 24 semanas. Às 52 semanas a redução foi menor, -2.81 U/dia e -3.37 U/dia, respetivamente, mas manteve-se significativa. A redução deveu-se sobretudo à diminuição da DBOI; -3.20 U/dia com 200 mg e -3.59 U/dia com 400 mg, às 24 semanas. A alteração da DBOI perdeu

significância a longo prazo (52 semanas). A DBI diminuiu, às 24 semanas, em comparação com o placebo, 1.59 U/dia e 1.38 U/dia, com as doses de 200 mg e 400 mg, respetivamente; às 52 semanas verificaram-se reduções de 1.70 U/dia e 2.20 U/dia (41).

No estudo inTandem3, verificaram-se resultados similares em relação às alterações das doses de insulina, com reduções de 5.3 U/dia na DTI, 2.6 U/dia na DBI e 2.8 U/dia na DBOI (40).

No estudo inTandem4 apenas se registaram alterações significativas no grupo de diabéticos com esquema de insulinoterapia por SIC. Neste grupo a dose de 200 mg revelou-se ineficaz, enquanto que a dose de 400 mg permitiu uma redução de 8.9 U/dia na DTI, sem alteração da DBI, mas com redução de 8.1 U/dia na DBOI (42).

Outros benefícios

Peso corporal

O aumento de peso corporal é uma das limitações da insulinoterapia e o medo de ganho de peso leva a um controlo menos vigoroso dos valores glicémicos. Um dos potenciais benefícios da redução da dose de insulina é o melhor controlo do peso corporal (**Tabela 6**).

Dapagliflozina

A utilização de dapagliflozina, tanto na dose de 5 mg como 10 mg, promoveu, no estudo DEPICT-1, perda de peso total de 2,96% e 3,72%. A redução ocorreu de forma mais marcada nas primeiras 8 semanas, mantendo-se, no entanto, até às 24 semanas (44). Às 52 semanas, a redução do peso corporal em relação ao valor de base estabeleceu-se nos 2,95% com 5 mg e 4,54% com 10 mg; a redução do peso alcançada às 24 semanas atingiu um plateau com os 5 mg, mas manteve-se para os 10 mg; redução média do peso de 2.31kg com 5 mg e 3.65 kg com 10 mg, face ao aumento de 0.25kg com o placebo (45)

No estudo DEPICT-2, a dapagliflozina, tanto na dose de 5 mg como 10 mg, promoveu perda de peso total de 3,21% e 3,74%. A redução ocorreu ao longo das 24 semanas (46).

Canagliflozina

Ao longo de 18 semanas, a terapêutica de associação com canagliflozina permitiu alcançar uma redução de peso corporal de 3.1% com a dose de 100 mg e 5.1% com 300 mg. No grupo apenas com insulinoterapia existiu aumento de peso corporal de 0.3%. Estas alterações traduziram-se numa perda de peso média de 2.6kg e 4.2kg.

Menos doentes no grupo placebo mantiveram ou diminuíram o seu peso (49.1%), quando comparados com doentes com terapêutica em associação com 100 mg (83.8%) e 300 mg (96.4%). Houve alteração significativa da proporção de pacientes com redução $\geq 0.4\%$ na HbA1c às 18 semanas sem aumento de peso corporal; 36.9% dos pacientes com canagliflozina 100 mg e 41.4% dos pacientes com a dose 300 mg, em comparação com 14.5% no grupo placebo (47).

Empagliflozina

Nos estudos EASE constatou-se a eficácia da empagliflozina na redução do peso corporal, com reduções dose-dependentes. No estudo EASE-2, às 26 semanas, houve reduções, comparadas com o placebo, de 2.7 kg com 10 mg e 3.3 kg com 25 mg. Ocorreu perda de peso sustentada a longo prazo, com maiores reduções às 52 semanas; 3.2 kg com 10 mg e 3.6 kg com 25 mg.

Atingiram-se resultados semelhantes no estudo EASE-3, com perda de peso com as doses 2.5 mg, 10 mg e 25 mg (1.8 kg, 3.0 kg e 3.4 kg, respetivamente) às 26 semanas (48).

Sotagliflozina

As doses de 200 mg e 400 mg permitiram, no estudo inTandem1, em 24 semanas, uma redução dose-dependente de 2.35 kg e 3.45 kg em relação ao placebo. Às 52 semanas as reduções acentuaram-se com perda de peso de 3.14 kg e 4.32 kg, respetivamente (39).

No estudo inTandem2, verificou-se a eficácia da sotagliflozina na perda de peso, com reduções, às 24 semanas de 1.98 kg com a dose de 200 mg e 2.58 kg com a dose de 400 mg. A longo prazo as alterações acentuaram-se com perda de peso de 2.18 kg e 2.92 kg, respetivamente (41).

No estudo inTandem3 onde se testaram apenas os efeitos da dose 400 mg, comprovou-se que em doentes tratados adicionalmente com a sotagliflozina ocorreu redução significativa do peso corporal em relação ao placebo, com uma diferença de -2.98kg. A percentagem de indivíduos que atingiram valores de HbA1c inferiores a 7.0% sem ganho de peso foi de 24.5% no grupo com sotagliflozina 400 mg face aos 7.3% no placebo (40).

No estudo inTandem4, os resultados obtidos foram semelhantes, com perda de peso significativamente superior nos grupos tratados adicionalmente com o iSGLT2. Atingiu-se uma perda de 1.3 kg (1.2%), 2.4 kg (2.7%) e 2.6 kg (2.9%), com 75 mg, 200 mg e 400 mg, respetivamente (42).

Tabela 6. Efeitos dos iSGLT2 e iSGLT1/2 no peso corporal de diabéticos tipo 1

	Estudos	Doses de fármaco testadas								
		2.5 mg	5 mg	10 mg	25 mg	75 Mg	100 mg	200 mg	300 mg	400 mg
Dapagliflozina	DEPICT-1 (24 semanas)		2.43kg (2.96%)	3.12kg (3.72%)						
	DEPICT-1 (52 semanas)		2.31kg (2.95%)	3.65kg (4.54%)						
Canagliflozina	DEPICT-2		3.21%	3.74%						
	Henry RR et al.						2.6kg (3.1%)	4.2kg (5.1%)		
Empagliflozina	EASE 2 (26 semanas)			2.7kg	3.3kg					
	EASE 2 (52 semanas)			3.2kg	3.6kg					
Sotagliflozina	EASE 3	1.8kg		3.0kg	3.4kg					
	inTandem1 (24 semanas)						2.35kg		2.45kg	
	inTandem1 (52 semanas)						3.14kg		4.32kg	

Sotagliflozina	inTandem2 (24 semanas)		1.98kg	2.58kg
	inTandem2 (52 semanas)		2.18kg	2.92kg
	inTandem3			2.98kg
	inTandem4	1.3kg (1.2%)	2.4kg (2.7%)	2.6kg (2.9%)

Tensão arterial

A hipertensão arterial é uma comorbilidade muitas vezes presente em doentes diabéticos e que constitui, por si só, um fator de risco de DCV.

Apesar da diminuição de reabsorção de glicose com o uso de iSGLT2 ou iSGLT1/2 causar ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), com consequente vasoconstrição da arteríola aferente, não se identificou um efeito sistémico desta ativação (49).

O aumento da excreção de glicose causado por estes fármacos, além do efeito no SRAA tem também um efeito de depleção de volume, o que se pensou poder ser benéfico no controlo da tensão arterial (50).

Os estudos em relação ao efeito anti-hipertensor destes fármacos são contraditórios.

Dapagliflozina

Num estudo com dapagliflozina, durante 52 semanas, as doses de 5 mg e 10 mg não alteraram significativamente os valores de tensão arterial sistólica (TAS) (45).

Canagliflozina

Durante um estudo em diabéticos tipo 2, onde se testaram os efeitos da canagliflozina a nível renal e cardiovascular, verificou-se alteração significativa na TAS e na tensão arterial diastólica (TAD), com reduções de -3.93 mmHg e -1.39 mmHg em relação ao placebo, respetivamente (51).

Empagliflozina

A empagliflozina, testada ao longo de 52 semanas, causou uma redução significativa dos valores de TAS. No estudo EASE-2, a pressão arterial sistólica diminuiu de forma significativa, com o máximo de 4.7 mmHg com 25 mg de empagliflozina. A dose 10 mg reduziu, no mesmo intervalo, a TAS em 3.4 mmHg. Estes valores acentuaram-se em relação às reduções de 2.1 mmHg e 3.7 mmHg já verificados às 26 semanas. Relativamente à pressão arterial diastólica alcançou-se melhoria significativa com ambas as doses; 1.3 mmHg com 10 mg e 2.3 mmHg com 25 mg, às 26 semanas; no final do estudo as reduções situaram-se em 1.7 mmHg com 10 mg e 1.5 mmHg com 25 mg.

No estudo EASE-3, onde se testaram as doses 2.5 mg, 10 mg e 25 mg, houve redução significativa da TAS em todos os grupos tratados em associação com o fármaco. Alcançaram-se, em 26 semanas, reduções de 2.1 mmHg, 3.9 mmHg e 3.7 mmHg, respetivamente. Em relação à TAD apenas as doses de 10 mg (1.7 mmHg) e 25 mg (1.4 mmHg) demonstraram eficácia (48).

Sotagliflozina

Os efeitos da sotagliflozina sobre a tensão arterial foram também testados e verificou-se redução significativa, dose dependente, às 12 semanas, com as doses 200 mg e 400 mg. Registou-se uma alteração, em relação ao placebo, de -3.5 mmHg e -4.2 mmHg, que se manteve até às 52 semanas, -3.14 mmHg e -4.32 mmHg. No estudo a sotagliflozina mostrou também redução ligeira, mas significativa, da TAD. As reduções mantiveram-se estáveis ao longo das 52 semanas, verificando-se uma alteração, em relação ao placebo, de -1.4 mmHg e -2.3 mmHg, com 200 mg e 400 mg, respetivamente (39).

Outro estudo revelou que apenas a dose de 400 mg de sotagliflozina alterou de forma significativa a TAS. Alcançou-se, às 12 semanas, uma redução, em relação ao placebo, de -2.8 mmHg, que se manteve até às 52 semanas (41).

No estudo inTandem3, onde se testou apenas a dose 400 mg, verificou-se diminuição significativa na TAS de -3.5mmHg (40). Num outro trabalho registou-se uma redução superior (6.1 mmHg) com a dose de 400 mg, não sendo detetadas alterações relevantes nos valores de TAD (42).

Doença cardiovascular

Apesar dos efeitos a nível de doença e mortalidade cardiovascular ainda não terem sido testados em diabéticos tipo 1, grandes estudos com canagliflozina e empagliflozina, em diabéticos tipo 2, demonstraram benefício no uso destes fármacos.

A incidência do indicador composto por mortes de causa cardiovascular, EAM não fatal ou AVC não fatal diminuiu no grupo composto por indivíduos sob terapêutica com canagliflozina 100 mg ou 300 mg. Verificou-se uma alteração significativa, com incidência de 31.5 eventos/1000 pacientes-ano no placebo em comparação com 26.9 eventos/1000 pacientes-ano no grupo com canagliflozina (HR 0.86). Avaliando isoladamente os indicadores não se registou alteração significativa da taxa de morte de causa cardiovascular. A mortalidade por qualquer causa não mostrou também alterações significativas.

Constatou-se que o maior benefício, a nível cardiovascular, do uso de canagliflozina foi a redução da insuficiência cardíaca (IC), com um hazard ratio 0.67 em relação à insulinoterapia isolada, o que se traduziu numa redução da incidência de 8.7 eventos/1000 pacientes-ano para 5.5 eventos/1000 pacientes-ano. A incidência do indicador composto por mortes de causa cardiovascular e hospitalizações por IC, calculada em número de eventos/1000 pacientes-ano foi significativamente menor com a canagliflozina (16.3 versus 20.8), com um hazard ratio de 0.78 (51).

A empagliflozina demonstrou benefício na diminuição da incidência do indicador composto por episódios de morte de causa cardiovascular, EAM não fatal ou AVC não fatal. A incidência diminuiu de 12.1% no placebo para 10.5% (Hazard ratio 0.86) no grupo com empagliflozina (10 mg e 25 mg), o que representa uma redução absoluta de 43.9 eventos/1000 pacientes-ano para 37.4 eventos/pacientes-ano.

Verificou-se que não existia isoladamente alteração significativa na incidência de EAM não fatal ou AVC não fatal entre os dois grupos, pelo que a redução de eventos no grupo com empagliflozina se deveu à diminuição de mortes de causa cardiovascular.

A incidência de mortes por qualquer causa diminuiu de 8.3% para 5.7%, o que correspondeu a uma redução do risco relativo de 32% (28.6 eventos/1000 pacientes-ano para 19.4 eventos/pacientes-ano), enquanto que a morte de etiologia cardiovascular diminuiu de 5.9% para 3.7%, com redução do risco relativo em 38% (20.2 eventos/1000 pacientes-ano para 12.4 eventos/pacientes-ano).

Tal como a canagliflozina, a empagliflozina permitiu diminuir a incidência de hospitalizações por insuficiência cardíaca de 4.1% para 2.7%, com redução do risco relativo em 35% (14.5 eventos/1000 pacientes-ano para 9.4 eventos/pacientes-ano) (52).

Hiperfiltração glomerular e nefropatia diabética

A nefropatia diabética é a principal causa de doença renal crónica em estágio terminal. A patogénese da fase inicial da nefropatia diabética não está completamente esclarecida, mas

sabe-se que a alteração da hemodinâmica renal, promovida pela hiperglicemia e diminuição ou ausência de insulina, tem um papel fundamental (53).

A albuminúria e a taxa de filtração glomerular (TFG) são preditores da função renal e permitem avaliar o risco de evolução para doença renal em fase terminal. A TFG tem tendência a diminuir com a progressão da nefropatia e há medida que ocorre destruição de nefrônios. Em alguns doentes, no entanto, ocorre aumento inicial absoluto na TFG, conhecido como hiperfiltração glomerular (29).

Cerca de 60% dos diabéticos tipo 1 apresentam, em fases precoces da doença, hiperfiltração renal que se associa a aumento da pressão intraglomerular, com lesão dos nefrônios remanescentes e aumento o risco de progressão da nefropatia diabética (54,55). O declínio na TFG em estudos de doentes com nefropatia diabética foi mais acentuado e acelerado no grupo de doentes que apresentavam hiperfiltração no início do estudo do que aqueles com normofiltração (29).

Embora se desconheça o mecanismo através do qual se estabelece lesão renal em diabéticos, sabe-se que existem fatores vasculares e tubulares a atuarem concomitantemente para o desenvolvimento da patologia. Segundo a hipótese tubular, o maior aporte de glicose aos TCP leva a aumento da reabsorção pelos SGLT2. O sódio é também reabsorvido, pelo que menores concentrações deste catião atingem a mácula densa no aparelho justaglomerular. A diminuição da concentração de sódio em porções distais da estrutura tubular leva a ativação do feedback tubuloglomerular, com conseqüente aumento da TFG (**Fig. 3**) (54).

Durante a técnica de *clamp* hiperinsulinémico euglicémico, durante o qual o indivíduo é perfundido com insulina, de modo a manter um estado de euglicemia, o grupo de diabéticos com hiperfiltração (DMT1-H) teve menores valores de fração de excreção de sódio (FeNA), quando comparado com indivíduos normofiltrantes (DMT1-N), 0,66 e 0,96 respectivamente (53).

A menor concentração de sódio a nível da mácula densa leva à ativação intra-renal do SRAA (56). A adenosina tem também um papel muito importante neste processo. Participa na regulação parácrina da hemodinâmica renal. Quando a concentração de sódio na mácula densa diminui a libertação de adenosina é inibida o que causa vasodilatação da arteríola aferente e aumento da filtração glomerular. Em doentes diabéticos, o aumento da capacidade de transporte dos SGLT2 promove maior reabsorção de glicose e sódio, diminuindo a concentração de sódio nas porções distais do aparelho tubular. A diminuição da concentração do catião é captada pela mácula densa que reduz a geração e libertação de adenosina, com vasodilatação da arteríola aferente e hiperfiltração (49).

Estudos em DMT1-H e DMT1-N revelaram menor resistência vascular na arteríola aferente no primeiro grupo, enquanto que a arteríola eferente não apresentou alterações relevantes (55).

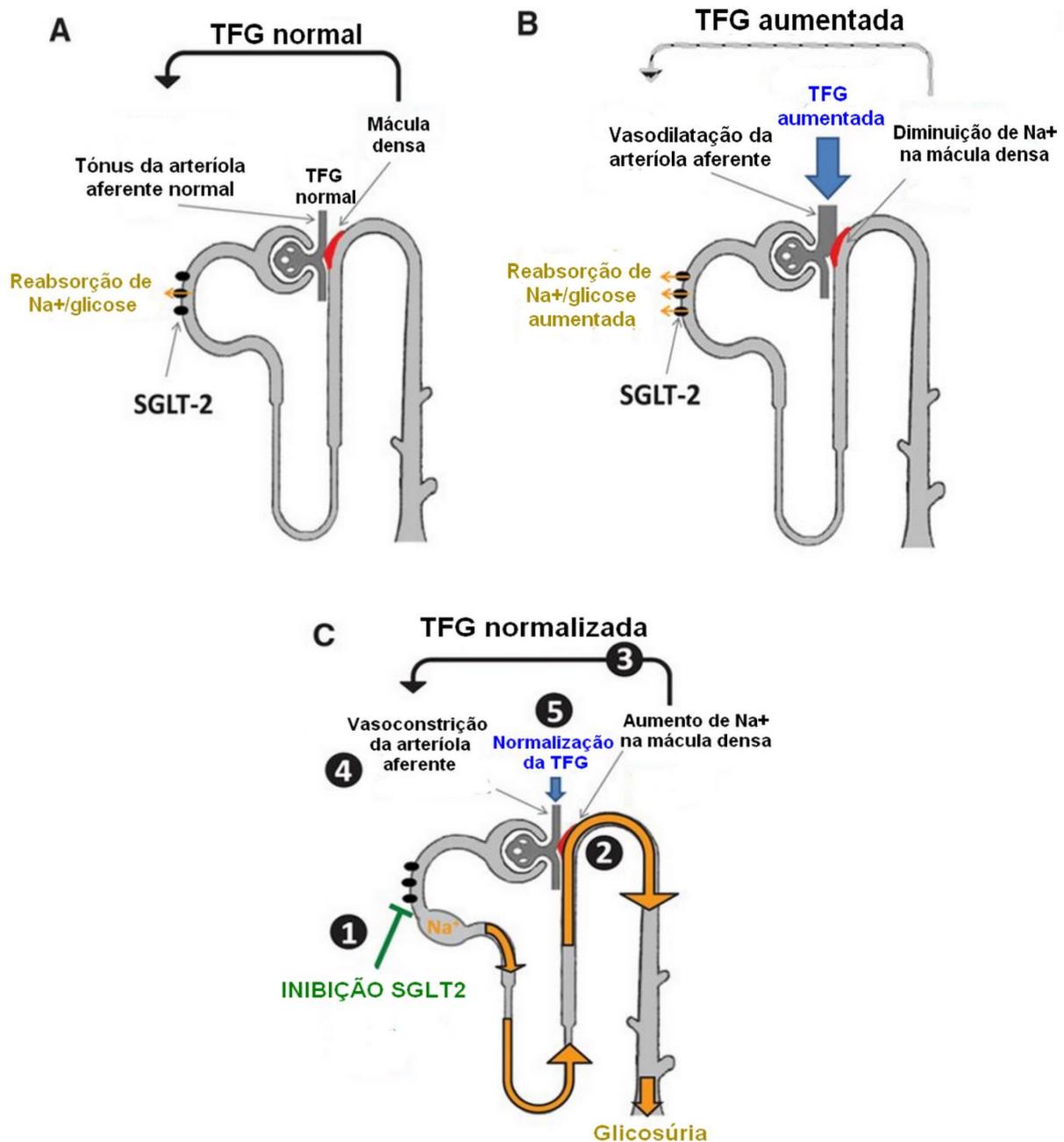


Figura 3. Fisiologia do feedback tubuloglomerular num rim normal, na Diabetes Mellitus e sob terapêutica com inibidores dos cotransportadores sódio-glicose tipo 2. A - fisiologia normal; B - hiperfiltração glomerular na nefropatia diabética; C - ação dos iSGLT2 sob a filtração glomerular; 1 – inibição dos SGLT2; 2 – diminuição da reabsorção de glicose e sódio no TCP com aumento da concentração de sódio a nível da mácula densa; 3 – inibição do SRAA e aumento da libertação de adenosina; 4 – vasoconstrição da arteríola aferente; 5 – normalização da TFG; Adaptado de:

(54)

Efeito dos iSGLT2 e iSGLT1/2 na hiperfiltração renal

Os iSGLT2 atuam por inibição da captação de glicose pelo seu principal transportador. Simultaneamente causam menor reabsorção de sódio no TCP, diminuindo a sua concentração na mácula densa. Ocorre liberação de adenosina que promove vasoconstrição da arteríola aferente e normalização da taxa de filtração glomerular. Em doentes diabéticos tipo 1 sob utilização de empagliflozina, em condições de hiperglicemia, o ratio adenosina/creatinina aumentou de forma significativa de $0,40 \pm 0,11$ para $0,45 \pm 0,12$. Em condições euglicémicas o aumento não se revelou significativo (49).

O aumento do ratio adenosina/creatinina e da ativação do SRAA com o uso de empagliflozina provocou um aumento da resistência vascular da arteríola aferente em doentes com DMT1-H, tanto em normoglicemia como em hiperglicemia, da mesma forma que a pressão intraglomerular diminuiu. Em indivíduos com DMT1-N não houve alterações estatisticamente significativas em resposta ao uso de empagliflozina. A resistência vascular da arteríola eferente permaneceu inalterada em ambos os grupos (55).

Um estudo em indivíduos DMT1-N e DMT1-H, que pretendia avaliar o efeito deste fármaco na TFG, concluiu que no final de 8 semanas o iSGLT2 diminuiu a TFG em $33 \text{ ml/min/1,73m}^2$ e $44 \text{ ml/min/1,73m}^2$, em condições normoglicémicas e hiperglicémicas, respetivamente, em indivíduos com DMT1-H. Doentes com DMT1-N não experimentaram alterações nestas variáveis (54).

Outros estudos, com sotagliflozina (39–41) e canagliflozina (51), realizados em diabéticos tipo 1 e também tipo 2 mostraram resultados discordantes quanto ao efeito na TFG. No estudo inTandem 1, em que se utilizou sotagliflozina nas doses de 200 mg e 400 mg, verificou-se, às 24 semanas de tratamento, uma diminuição significativa na TFG com ambas as doses. As reduções de $1.98 \text{ ml/min/1.73m}^2$ com 200 mg e $2.15 \text{ ml/min/1.73m}^2$ com 400 mg, tornaram-se, no entanto, insignificantes às 52 semanas (39). No estudo inTandem2 apenas se verificou redução significativa com sotagliflozina 200 mg às 52 semanas (41), enquanto que no estudo inTandem3 não se registaram alterações significativas deste indicador em qualquer dos períodos especificados para ambas as doses (40).

Em diabéticos tipo 2, o uso de canagliflozina em doses de 100 mg e 300 mg permitiu diminuir a incidência de progressão de albuminúria, definida como um aumento superior a 30% na albuminúria, o surgimento de microalbuminúria ou macroalbuminúria em indivíduos previamente com normoalbuminúria, ou progressão de microalbuminúria para macroalbuminúria. Verificou-se eficácia significativa na diminuição da progressão deste marcador com o iSGLT2, com um hazard ratio de 0.77. A incidência de 128.7 eventos/1000 pacientes-ano no placebo foi superior à incidência de 84.4 eventos com canagliflozina. Para além de reduzir a progressão de albuminúria a canagliflozina apresentou ainda eficácia na

regressão de albuminúria com 293.4 eventos/1000 pacientes-ano face aos 187.5 eventos no grupo placebo. A canagliflozina demonstrou ainda efeito na melhoria da função renal, avaliada pela redução $\geq 40\%$ na TFG em pelo menos duas medições consecutivas, necessidade de terapêutica substitutiva ou morte de causa renal. A incidência deste indicador composto diminuiu de 9.0 pacientes/1000 pacientes-ano com placebo para 5.5 (51).

Efeitos adversos dos iSGLT

Apesar das vantagens da utilização das gliciflozinas em doentes diabéticos tipo 1 que se verificaram nos estudos, estes fármacos apresentam também efeitos adversos.

Hipoglicemia

A hipoglicemia constitui um dos obstáculos ao bom controlo glicémico. Uma das preocupações com o uso dos iSGLT2 e sobretudo com os iSGLT1/2 é o potencial para causar hipoglicemia devido ao seu papel no aumento da excreção renal de glicose (39).

A dapagliflozina, testada ao longo de 24 semanas, não alterou a incidência de hipoglicemia, definida como episódios de hipoglicemia sintomática documentada (<70 mg/dl), hipoglicemia assintomática (<70 mg/dl), hipoglicemia severa, hipoglicemia provável sintomática (sintomas sem medição de glicemia) e hipoglicemia relativa (≥ 70 mg/dl + sintomas). Verificou-se pelo menos um episódio de hipoglicemia em 79% dos indivíduos nos grupos testados com dapagliflozina (5 mg e 10 mg) e em 80% dos doentes em insulino-terapia isolada. Relativamente à incidência isolada de hipoglicemia severa não se verificaram alterações significativas (44). Às 52 semanas, as taxas de incidência foram similares, permanecendo a hipoglicemia inalterada (81.9%, 81.4% e 81.5%), bem como a hipoglicemia severa (10.5%, 8.4% e 11.5%) (45).

Resultados semelhantes verificaram-se no estudo DEPICT-2, com a percentagem de indivíduos com hipoglicemia a não se alterar significativamente (82.3% com 5 mg, 85.6% com 10 mg e 86.0% com o placebo), mantendo-se, neste caso, também a incidência de hipoglicemia severa sem alterações estatisticamente significativas (6.3%, 8.5% e 7.7%) (46).

A canagliflozina não mostrou alterar significativamente a incidência de hipoglicemia. Durante 18 semanas a incidência de hipoglicemia documentada (<70 mg/dl) e hipoglicemia sintomática documentada não se alteraram. Praticamente a totalidade de indivíduos em cada grupo teve um episódio de hipoglicemia documentada durante o estudo (98.3% com canagliflozina 100 mg, 99.1% com canagliflozina 100 mg e 96.6% com placebo). A hipoglicemia severa, embora com aumento ligeiro com a maior dose de fármaco, não se

alterou significativamente, com valores de 2.6% com 100 mg, 6.8% com 300 mg e 1.7% no placebo (47).

A empagliflozina, testada durante 26 semanas, e excluindo as 4 primeiras de estudo, onde seria mais provável ocorrerem grandes ajustes de dose de insulina, não alterou a incidência de eventos hipoglicêmicos sintomáticos (<54mg/dl) reportados pelos investigadores e/ou hipoglicemia severa, no entanto, na análise conjunta dos estudos EASE-2 e EASE-3 verificou-se, às 26 semanas, redução da incidência de episódios hipoglicêmicos sintomáticos (<54mg/dl) reportados pelos pacientes com as doses de 10 mg e 25 mg, com um total de 6281 eventos e 6429, respetivamente, o que se traduziu numa diminuição na incidência de 23% e 21%. Todas as doses permitiram redução dos eventos noturnos de hipoglicemia num máximo de 37% (48).

Pensou-se que a sotagliflozina, devido à sua ação de inibição dupla dos transportadores SGLT, teria maior risco de hipoglicemia, não só pela diminuição da hiperglicemia pós-prandial, por menor absorção intestinal de glicose, mas também pela maior excreção de glicose a nível renal. Testou-se a incidência de hipoglicemia com a sotagliflozina em 4 grandes estudos. No estudo inTandem1, nas primeiras 24 semanas, a incidência de hipoglicemia não se alterou significativamente com as doses 200 mg e 400 mg. Às 52 semanas verificou-se redução significativa da incidência de episódios de hipoglicemia documentada ≤ 70 mg/dl com a dose de 200 mg. A incidência de hipoglicemia documentada ≤ 55 mg/dl diminuiu significativamente com dose de 200 mg.

Em relação à incidência de episódios de hipoglicemia severa não se verificaram alterações em comparação com o placebo (39).

No estudo inTandem2 os resultados foram muito similares, verificando-se, no entanto, às 52 semanas, diminuição da incidência de hipoglicemia documentada ≤ 55 mg/dl com ambas as doses (41).

No estudo inTandem3, não houve diferença significativa na incidência de hipoglicemia ≤ 70 mg/dl, mas houve menor incidência de eventos com glicemia ≤ 55 mg/dl no grupo sotagliflozina 400 mg (75.5% versus 79.5%). Verificou-se uma frequência de eventos hipoglicêmicos severos de 3.0% e 2.4%, para os grupos sotagliflozina e placebo respetivamente (40).

A incidência de hipoglicemia <70 mg/dl não se alterou, no estudo inTandem4, com nenhuma das doses (75 mg, 200 mg e 400 mg) de sotagliflozina, mas verificou-se um caso de hipoglicemia severa em cada grupo com o iSGLT1/2, enquanto que nenhum caso foi registado no grupo placebo (42).

Infeções genitais, infecções urinárias e outros

O aumento da glicosúria decorrente do uso destes fármacos constitui uma preocupação em relação aos hipotéticos efeitos adversos daí advindos, nomeadamente o potencial para aumento do risco de infeções genitais e ITU's (10).

Estudos em diabéticos tipo 1 verificaram a existência de incidências de eventos adversos significativamente menores (11.8-15.0%) nos doentes tratados com insulinoterapia isolada. Verificou-se que a maior taxa de eventos adversos ocorreu com a dose 5 mg (28.8-33.6%), embora fosse também superior ao placebo com a dose 10 mg (26.3-32.8%).

As infeções genitais foram mais frequentes nos grupos tratados com a gliflozina, sem diferença marcada entre as doses 5 mg (10.0-15.5%) e 10 mg (7.8-13.5%). A incidência de ITU's, pelo contrário, não se alterou significativamente com o uso de dapagliflozina 5 mg (6.6-7.0%) ou 10 mg (3.7-4.0%) em relação ao placebo (4.4-5.0%). No prolongamento do estudo DEPICT-1 até às 52 semanas verificou-se também o aumento de reações de hipersensibilidade, sobretudo rash cutâneo, dermatite e eczema com o iSGLT2 (44–46).

Dados de estudo de 18 semanas com a canagliflozina registaram tendência semelhante, com aumento do número de eventos adversos nos grupos medicados com a gliflozina. Registaram-se incidências de eventos adversos relacionados ao tratamento de 12.8% no placebo, 16.2% no grupo canagliflozina 100 mg e 29.1% com 300 mg. Os eventos adversos mais comuns com o uso de canagliflozina foram as infeções do trato urinário (1.7%, 4.3% e 5.1%, respetivamente). No sexo feminino houve um aumento da incidência de infeções genitais micóticas com a dose de 300 mg, com uma incidência de 21.2%, face aos 5.6% no placebo. A dose de 100 mg não aumentou a incidência deste efeito adverso, registando-se um valor de 4.2% (47).

Nos estudos EASE, verificou-se que a incidência de eventos adversos relacionados à terapêutica aumentou nos grupos com empagliflozina 10 mg (45.0%) e 25 mg (46.2%), em relação ao placebo (32.6%). A dose 2.5 mg, testada no estudo EASE-3 teve um ligeiro aumento da incidência de efeitos adversos (29.0%) em relação ao placebo (23.2%), mas o aumento foi menor em comparação com doses superiores do fármaco.

A taxa de incidência de infeções genitais aumentou com o uso da gliflozina, com taxas de 12.8% com 10 mg e 14.3% com 25 mg, em comparação com 4.3% no grupo placebo. A dose 2.5 mg também promoveu aumento da incidência de 2.5% para 5.4%. As ITU's, episódios de lesão renal aguda, fraturas ósseas ou amputações não se alteraram com o uso do fármaco (48).

No estudo inTandem1, a incidência de eventos severos com sotagliflozina aumentou em relação ao placebo (2.6%), com valores de 4.6% com ambas as doses de fármaco. Os

eventos adversos mais comuns, depois da hipoglicemia, foram as infecções genitais micóticas, com aumento de incidência de 3.4% no placebo para 9.1% e 13.0% com 200 mg e 400 mg, respetivamente. Os eventos adversos gastrointestinais constituíram uma preocupação particular no uso destes fármacos devido à inibição da absorção intestinal de glicose. Registou-se um aumento da ocorrência de episódios de diarreia de 6.7% no placebo para 8.4% com 200 mg e 10.3% com 400 mg, sem outras alterações (39).

No estudo inTandem2 a tendência de aumento de incidência de eventos adversos severos com o inibidor manteve-se, com aumento dose-dependente, com as doses de 200 mg (2.7%) e 400 mg (3.8%) em relação ao placebo (1.6%). Os eventos adversos mais comuns foram as hipoglicemias, seguindo-se as infecções genitais micóticas, com mais eventos registados com a dose de 400 mg (11.0%) e 200 mg (9.2%). No placebo 2.3% dos doentes tiveram ≥ 1 infecções genitais micóticas. As ITU's não aumentaram (5.0% no placebo, 4.2% com 200 mg e 6.8% com 400 mg). Tal como no estudo inTandem1, a ocorrência de diarreia aumentou de 3.5% no placebo para 4.6% com 200 mg e 7.2% com 400 mg (41).

A sotagliflozina na dose 400 mg promoveu, no estudo inTandem3, um aumento de eventos severos concordante com os estudos anteriores. No final de 24 semanas a incidência destes eventos aumentou de 1.3% no placebo para 2.3%. Aumentou a incidência de infecções micóticas vulvovaginais (0.7% vs 2.0%) e infecções micóticas genitais (2.1% vs 6.4%). A incidência de ITU's (3.8% vs 3.6%) não teve alterações significativas. Eventos adversos GI foram mais frequentes com o inibidor duplo, com maior incidência de diarreia (2.3% vs 4.1%) (40).

No estudo inTandem4 registou-se apenas 1 evento adverso severo no grupo com 75 mg. O efeito adverso mais comum com a utilização deste fármaco depois da hipoglicemia foi o aumento das infecções micóticas (1 evento em cada grupo com o iSGLT1/2, sem alteração significativa da incidência de eventos GI (42).

Cetoacidose diabética

A cetoacidose diabética é caracterizada clinicamente por um estado de acidose metabólica, aumento da concentração plasmática de corpos cetónicos e hiperglicemia ligeira a moderada, embora existam casos com euglicemia (57).

Esta complicação resulta do défice de insulina e do aumento das hormonas contrarreguladoras, nas quais se destaca o glucagon. O aumento de glucagon associado ao défice de insulina leva ao aumento do rácio glucagon/insulina. O aumento do ratio provoca, a nível hepático, a estimulação de enzimas promotoras da neoglicogénese. No tecido adiposo, o défice de insulina e a elevação das hormonas contrarreguladoras, promove a ação da

enzima lipase e o processo de lipólise. Os ácidos gordos livres libertados na lipólise são oxidados e são libertados corpos cetônicos, como o β -hidroxibutirato e acetoacetato, que provocam cetonemia e acidose (58). O risco de cetoacidose diabética é mais concreto em diabéticos tipo 1, uma vez que existe um déficit absoluto de insulina e os doentes são dependentes de insulina exógena. Esta complicação ocorre em cerca de 5% dos pacientes com DMT1 (45).

Nos doentes diabéticos tipo 1 a preocupação recai particularmente no aumento da incidência de cetoacidose diabética euglicémica com o uso dos iSGLT2, uma complicação anteriormente rara. Os iSGLT2, através da excreção renal de glicose, levam à diminuição das doses de insulina utilizadas pelos diabéticos tipo 1 e tipo 2 insulino-tratados, de forma a diminuir o risco de hipoglicemia. A redução das doses, embora suficiente para manter a glicemia em valores normais ou ligeiramente aumentados, pode resultar em concentrações de insulina insuficientes para impedir a lipólise e cetogénese (59,60). Pensa-se, para além disso, que os transportadores SGLT estão também presentes nas células α -pancreáticas e que o uso destes fármacos estimula a produção de glucagon e, conseqüentemente, a produção endógena de glicose. Alguns estudos, nomeadamente em cães, revelaram que o uso de florizina promove o aumento de reabsorção renal de corpos cetônicos. O aumento da produção de corpos cetônicos e a diminuição da sua excreção contribuem para o surgimento de cetoacidose (**Fig. 4**) (61). Esta complicação constitui um problema importante, uma vez que, apesar da acidose metabólica e da cetonemia, as medições de glicemia não revelam alterações, o que atrasa o diagnóstico e perpetua o estado de cetoacidose (60).

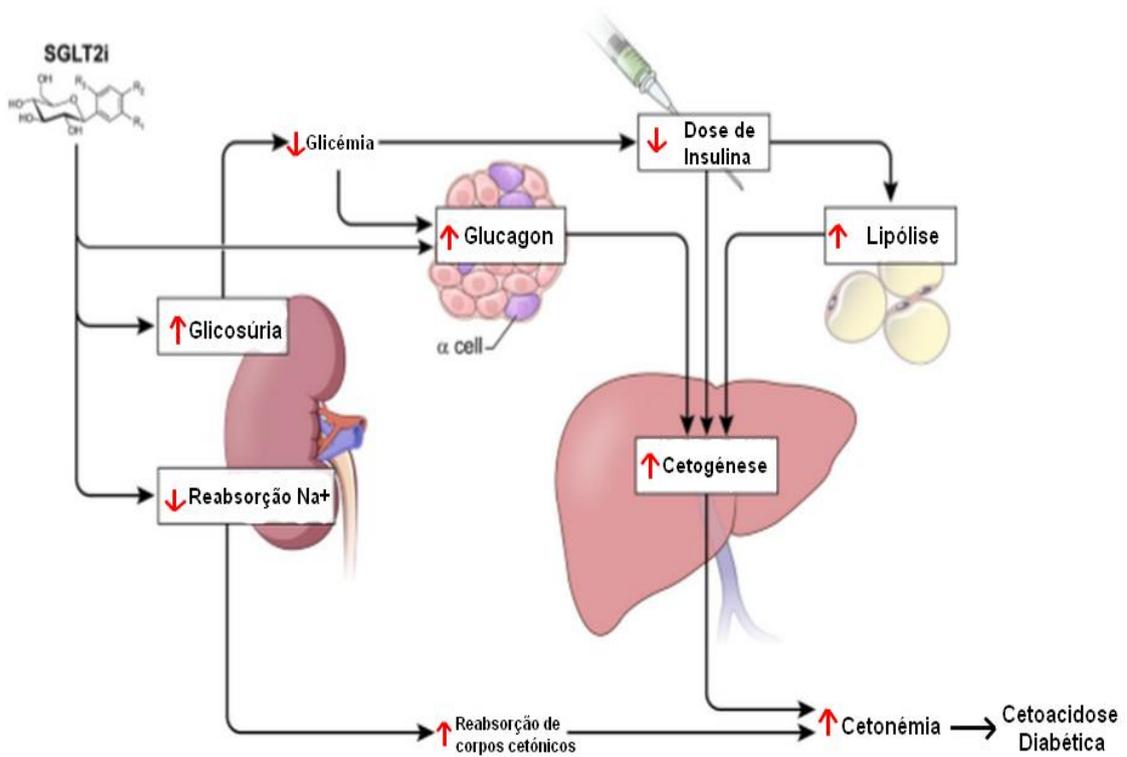
Todos os estudos analisados revelaram aumento do risco de cetoacidose diabética com o uso de fármacos da classe das gliflozinas em doentes com DMT1 (**Tabela 7**). No estudo DEPICT-1, às 24 semanas, 1% dos doentes com a dose 5 mg, 2% com 10 mg e 1% no grupo placebo tiveram pelo menos um episódio de cetoacidose diabética. Estes valores corresponderam a taxas de incidência de 3.29 eventos/100 pacientes-ano, 3.78 e 2.64. Os principais fatores de risco para a ocorrência de cetoacidose diabética foram a falha do sistema de PSCI e falha dos doentes na toma de doses de insulina (44). Às 52 semanas, verificou-se aumento da incidência de cetoacidose diabética com as doses de 5 mg (4.0%) e 10 mg (3.4%), em relação ao placebo (1.9%); incidência de 4.76, 3.67 e 2.15 eventos por 100 pacientes-ano, respetivamente (45).

No estudo DEPICT-2 a incidência de cetoacidose diabética aumentou nos grupos com dapaglifozina, com valores de 2,6% (5 mg) e 2.2% (10 mg), em oposição à ausência de casos no grupo placebo (5.83, 4.99 e 0 episódios por 100 pacientes-ano, respetivamente). Os principais fatores de risco para a ocorrência de cetoacidose diabética foram igualmente a PSCI e erros dos doentes na toma de doses de insulina (46).

A canagliflozina associou-se também a aumento do risco de eventos adversos relacionados com cetonas. Num estudo realizado durante 18 semanas não se verificou nenhum caso no grupo placebo, no entanto registaram-se incidências de 5.1% e 9.4% com 100 mg e 300 mg de canagliflozina. Registaram-se incidências de cetoacidose diabética de 4.3% com 100 mg e 6.0% com 300 mg (47).

Estudos com empagliflozina sugerem um aumento da incidência de casos confirmados de cetoacidose diabética com as doses de 10 mg (4.3%) e 25 mg (3.3%) em comparação com o placebo (1.2%), no entanto com diminuição com a dose de 2.5mg (0.8%). Os casos de cetoacidose diabética severa foram raros, com tendência a casos mais graves com doses superiores. Os pacientes com cetoacidose tinham habitualmente fatores precipitantes identificados, sendo os mais frequentes associados à administração inadequada de insulina, quer por esquecimento de doses de insulina, falha na bomba ou excesso de redução de dose de insulina, e presença de infeção concomitante. O uso de sistema de infusão subcutânea contínua (SIC) mostrou ser um fator de risco, quando em comparação com o esquema de insulino-terapia com múltiplas injeções diárias (MID). O sexo feminino foi também identificado como fator de risco (48).

A sotagliflozina, devido ao mecanismo de inibição dupla dos SGLT, acarreta preocupação superior em relação ao potencial para causar episódios de cetoacidose diabética. Verificou-se um aumento dose-dependente da incidência desta complicação com as doses de 200 mg (2.3-4.4%) e 400 mg (3.4-4.2%) em relação ao placebo (0-0.4%) (39,41). O estudo inTandem3, onde se constatou o aumento da incidência de cetoacidose de 0.6% no placebo para 3.0% com 400 mg de sotagliflozina (40) e o estudo inTandem4 em que ocorreu 1 episódio de cetoacidose diabética em cada um dos grupos com fármaco (200 mg e 400 mg) e nenhum episódio no grupo placebo, reforçam os dados anteriores (42).



1

Figura 4. Promoção de cetogênese com os iSGLT2. Adaptado de: (59)

Tabela 7. Incidência de cetoacidose diabética com as glicoflozinas em comparação com insulino terapia isolada

	Estudos	Doses de fármaco testadas								
		Placebo	2.5 mg	5 mg	10 mg	25 Mg	100 mg	200 mg	300 mg	400 mg
Dapagliflozina	DEPICT-1 (24 semanas)	1.0%		2.0%	1.0%					
	DEPICT-1 (52 semanas)	1.9%		4.0%	3.4%					
	DEPICT-2	0%		2.6%	2.2%					
Canagliflozina	Henry RR et al.	0%					4.3%		6.0%	

Sotagliflozina	EASE Trials (EASE 2 + EASE3)	1.2%	0.8%	4.3%	3.3%	
	inTandem1	0.4%			3.4%	4.2%
	inTandem2	0%			2.3%	3.4%
	inTandem3	0.6%				3.0%
Empagliflozina						

Discussão e considerações finais

A DMT1 caracteriza-se pela ausência total ou quase total de insulina, pelo que o pilar do tratamento passa pelo uso de insulina exógena (7). O bom controlo glicémico com valores de HbA1c perto ou <7.0% atrasa e reduz o surgimento de complicações a longo prazo. A INT, quer seja através de MID ou PSIC, permite obter um melhor controlo glicémico. Os principais efeitos adversos da INT em relação à CON são o aumento do número de episódios de hipoglicemia e o aumento do peso corporal (20).

As gliflozinas atuam no metabolismo da glicose por diminuição da sua reabsorção a nível tubular e absorção intestinal. A sua ação anti-hiperglicemiante independente da insulina e a sua ação a nível renal tornaram estes fármacos uma importante arma na terapêutica da DMT2 (9). Estudos prospetivos de longa duração verificaram que a eficácia no controlo glicémico, com redução do valor médio ajustado de HbA1c com a empagliflozina, no final de 206 semanas de terapêutica, era acompanhada por benefícios na redução de risco cardiovascular. A incidência de mortes por DCV, EAM não fatal ou AVC não fatal diminuiu de (12.1% versus 10.5%). A utilização de empagliflozina no estudo permitiu também diminuir a incidência de hospitalizações por IC de 4.1% para 2.7%, com redução do risco relativo em 35% (52). Outro estudo, em que os diabéticos tipo 2 receberam a gliflozina ou placebo durante um período médio de 188.2 semanas, registou uma redução significativa de HbA1c em relação ao placebo, bem como do peso corporal em comparação com a insulino-terapia isolada. Estes benefícios acompanharam-se não só de melhorias a nível cardiovascular, com redução da incidência do indicador morte por DCV, EAM não fatal ou AVC não fatal de 31.5 eventos/1000 pacientes-ano no placebo para 26.9 eventos/pacientes-ano no grupo com canagliflozina, mas também a nível renal (51).

Os benefícios verificados no controlo glicémico, assim como o potencial efeito no controlo do peso corporal, na redução da dose de insulina e na redução das complicações cardiovasculares e renais despertou o interesse para a aplicação destes fármacos na DMT1. Diversos estudos em diabéticos tipo 1 demonstraram benefício dos iSGLT2 e dos iSGLT1/2 no controlo glicémico (39–42,44–48). A dapagliflozina, avaliada em 3 estudos, diminuiu de forma consistente a HbA1c em relação à terapêutica isolada com insulina. As reduções de 0.33%-0.42% com dapagliflozina 10 mg e de 0.36%-0.45% com 25 mg nos valores de HbA1c, acompanharam-se de reduções na DTI, DBI e DBOI, para além de reduções no peso corporal, com um máximo de 3.65 kg com a dose de 25 mg e um mínimo de 2.31 kg com 10 mg (44–46). Um estudo com a canagliflozina registou resultados similares, com eficácia na redução de HbA1c com as doses 100 mg (0.27%) e 300 mg (0.24%), mas também nas doses de insulina, sobretudo DTI e DBI e no peso corporal, com um máximo de 4.2 kg com 300 mg de fármaco (47). A empagliflozina avaliada durante períodos de 26 e 52 semanas permitiu reduzir

a HbA1C com as 3 doses testadas. As reduções de 0.54% com 10 mg e 0.53% com 25 mg às 26 semanas tornaram-se mais subtis, mas ainda assim significantes a longo prazo, com reduções de 0.39% com 10 mg e 0.45% com 25 mg. Da mesma forma que os outros dois fármacos, o uso de empagliflozina permitiu diminuir as doses de insulina, assim como o peso corporal, de forma dose-dependente (48). A sotagliflozina testada em períodos de 24 e 52 semanas registou reduções na HbA1C que, de igual forma se tornaram menos evidentes a longo prazo. As reduções de 0.36%-0.37% com 200 mg e 0.35%-0.41% com 400 mg situaram-se nos 0.21%-0.25% com 200 mg e 0.31%-0.32% com 400 mg, às 52 semanas. Verificaram-se reduções nas doses de insulina e ainda do peso corporal. A perda de peso corporal, embora mais acentuada nas primeiras 24 semanas, manteve-se ao longo das 52 semanas, com maior redução com 400 mg (2.92-4.32kg) (39,41). Outros 2 estudos reforçaram os resultados registados (40,42).

A hipoglicemia não aumentou em nenhum dos estudos, o que reforça o potencial para uso destes fármacos como associação à insulino-terapia. O uso de empagliflozina permitiu mesmo diminuir a incidência de episódios hipoglicémicos sintomáticos (<54mg/dl) reportados pelos pacientes com as doses de 10 mg e 25 mg (48). A sotagliflozina, apesar da inibição dupla dos transportadores de sódio-glicose, o que teoricamente aumentaria o potencial para eventos hipoglicémicos, permitiu manter ou diminuir as taxas de incidência de eventos hipoglicémicos ou eventos hipoglicémicos severos (39–42).

Uma das principais preocupações com o uso dos iSGLT2 e iSGLT1/2 é o aumento do risco de cetoacidose diabética, uma complicação aguda grave em diabéticos. As gliflozinas ao aumentarem a excreção renal de glicose levam à diminuição das doses de insulina utilizadas pelos diabéticos tipo 1 e tipo 2 insulino-tratados, para que não ocorram episódios de hipoglicemia. A redução da insulina pode resultar em concentrações insuficientes para impedir a cetoacidose, pelo que uma das principais preocupações com as gliflozinas é o aumento do risco de cetoacidose, particularmente a cetoacidose diabética euglicémica ou com hiperglicemia ligeira a moderada, uma vez que podem ocorrer atrasos no diagnóstico e perpetuação do estado de lipólise e cetogénese. Verificou-se o aumento da incidência de cetoacidose diabética em todos os estudos analisados. As maiores incidência verificaram-se com a canagliflozina, com valores de 4.3% com 100 mg de fármaco e 6.0% com 300 mg (47). A empagliflozina, aprovada na DMT2 nas doses 10 mg e 25 mg promoveu aumento da incidência da complicação em 4.3% e 3.3%, respetivamente, no entanto, a dose 2.5 mg apesar da eficácia no controlo glicémico não aumentou o risco desta complicação, tornando-a uma potencial dose para a terapêutica nos diabéticos tipo 1 (48). A sotagliflozina associou-se em todos os estudos a risco aumentado do surgimento de complicações associadas a cetonas e cetoacidose (39–42).

Um dos pontos fortes do estudo é rever os principais estudos já realizados com as gliflozina na DMT1, com recurso ainda a estudos em DMT2, devido ao maior conhecimento e a estudos de longa duração já efetuados neste subtipo da doença, para melhor entendimento dos benefícios e potenciais complicações a longo prazo da terapêutica de associação com esta classe.

Inerente ao facto de se tratar de um trabalho de revisão da literatura, uma das fraquezas do trabalho deve-se ao viés da subjetividade de escolha de artigos pelo autor. A relativa escassez de estudos em diabéticos tipo 1 e sobretudo de estudos de longa duração não permite ainda perceber todo o potencial e também todos os riscos do uso dos iSGLT2 na DMT1. De notar que os estudos são feitos em pacientes selecionados sem comorbilidades relevantes e sem complicações severas nos meses anteriores aos estudos, para além de que os doentes se encontram motivados para obter um melhor controlo glicémico, o que pode enviesar os dados obtidos em relação ao que se verificaria em indivíduos fora do contexto de ensaio clínico.

A dificuldade de controlo glicémico na DMT1 e a carência de terapêuticas farmacológicas de associação à insulina reforçam a necessidade de estudos nesta área. Este trabalho procurou rever a literatura existente relativamente à única classe de fármacos, além do pramlintide, com representantes atualmente aprovados na terapêutica da doença. Apesar dos resultados apresentados demonstrarem benefícios claros em relação ao controlo glicémico, perda de peso, diminuição da variabilidade glicémica e redução das doses de insulina, são ainda necessários mais estudos em diabéticos tipo 1, sobretudo de longa duração de forma a perceber se os benefícios se mantêm a longo prazo e também avaliar concretamente o aumento do risco de complicações como a cetoacidose diabética e potenciais estratégias para minimizar a sua ocorrência.

Referências Bibliográficas

1. Care D, Suppl SS. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(January):S13–28.
2. Zaccardi F, Webb DR, Yates T, Davies MJ. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: A 90-year perspective. *Postgrad Med J*. 2016;92(1084):63–9.
3. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(3):481–97.
4. Brinkman AK. Management of Type 1 Diabetes. *Diabetes Nurs Clin North Am*. 2017;52(4):499–511.
5. Patterson C, Guariguata L, Dahlquist G, Soltész G, Ogle G, Silink M. Diabetes in the young - a global view and worldwide estimates of numbers of children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(2):161–75.
6. Vallon V. The Mechanisms and Therapeutic Potential of SGLT2 Inhibitors in Diabetes Mellitus. *Annu Rev Med*. 2015;66(1):255–70.
7. Care D, Suppl SS. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetesd2019. *Diabetes Care*. 2019;42(January):S90–102.
8. Alsahli M, Gerich JE. Renal glucose metabolism in normal physiological conditions and in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;133:1–9.
9. Rieg T, Vallon V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors. *Diabetologia*. 2018;61(10):2079–86.
10. Shubrook JH, Bokaie BB, Adkins SE. Empagliflozin in the treatment of type 2 diabetes: Evidence to date. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:5793–803.
11. Medicines Agency E. First oral add-on treatment to insulin for treatment of certain patients with type 1 diabetes. 2019;44(February):1–2.
12. Markham A, Keam SJ. Sotagliflozin: First Global Approval. *Drugs*. 2019;79(9):1023–9.
13. Fattah H, Vallon V. The Potential Role of SGLT2 Inhibitors in the Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus. *Drugs*. 2018;78(7):717–26.
14. Diaz-Valencia PA, Bougnères P, Valleron AJ. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: A systematic review. *BMC Public Health*. 2015;15(1).
15. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2018;391(10138):2449–62.
16. Gan MJ, Albanese-O'Neill A, Haller MJ. Type 1 diabetes: Current concepts in

- epidemiology, pathophysiology, clinical care, and research. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2012;42(10):269–91.
17. Care D, Suppl SS. 6. Glycemic targets: Standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care*. 2019;42(January):S61–70.
 18. Şimsek DG, Aycan Z, Özen S, Çetinkaya S, Kara C, Abalı S, et al. Diabetes Care , Glycemic Control , Complications , and Concomitant Autoimmune Diseases in Turkey : A Multicenter Study. 2013;5(1):20–6.
 19. Khunti K, Davies M, Majeed A, Thorsted BL, Wolden ML, Paul SK. Hypoglycemia and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in insulin-treated people with type 1 and type 2 diabetes: A cohort study. *Diabetes Care*. 2015;38(2):316–22.
 20. Nathan DM. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: Overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9–16.
 21. Khunti K, Alsifri S, Aronson R, Cigrovski Berković M, Enters-Weijnen C, Forsén T, et al. Rates and predictors of hypoglycaemia in 27585 from 24 countries with insulin-treated type 1 and type 2 diabetes: the global HAT study. *Diabetes, Obes Metab*. 2016;18(9):907–15.
 22. Östenson CG, Geelhoed-Duijvestijn P, Lahtela J, Weitgasser R, Markert Jensen M, Pedersen-Bjergaard U. Self-reported non-severe hypoglycaemic events in Europe. *Diabet Med*. 2014;31(1):92–101.
 23. Cariou B, Fontaine P, Eschwege E, Lièvre M, Gouet D, Huet D, et al. Frequency and predictors of confirmed hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes mellitus patients in a real-life setting: Results from the DIALOG study. *Diabetes Metab*. 2015;41(2):116–25.
 24. Frier BM, Jensen MM, Chubb BD. Hypoglycaemia in adults with insulin-treated diabetes in the UK: self-reported frequency and effects. *Diabet Med*. 2016;33(8):1125–32.
 25. Awoniyi O, Rehman R, Dagogo-Jack S. Hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: Epidemiology, pathogenesis, and prevention. *Curr Diab Rep*. 2013;13(5):669–78.
 26. Lu CL, Shen HN, Hu SC, Wang J Der, Li CY. A population-based study of all-cause mortality and cardiovascular disease in association with prior history of hypoglycemia among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(9):1571–8.
 27. Vallon V, Platt KA, Cunard R, Schroth J, Whaley J, Thomson SC, et al. SGLT2 mediates glucose reabsorption in the early proximal tubule. *J Am Soc Nephrol*.

- 2011;22(1):104–12.
28. Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: Basic physiology and consequences. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2015;12(2):78–89.
 29. Tonneijck L, Muskiet MHA, Smits MM, Van Bommel EJ, Heerspink HJL, Van Raalte DH, et al. Glomerular hyperfiltration in diabetes: Mechanisms, clinical significance, and treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(4):1023–39.
 30. Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, Himmelsbach F, Sauer A, Sharp DE, Bakker RA, Mark M, Klein T EP. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. *Diabetes, Obes Metab*. 2012;14(1):83–90.
 31. EMA. Assessment report: FORXIGA. Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca [Internet]. 2012;44(September):1–179.
 32. Elkinson S, Scott LJ. Canagliflozin: First global approval. *Drugs*. 2013;73(9):979–88.
 33. Markham A. Ertugliflozin: First Global Approval. *Drugs* [Internet]. 2018;78(4):513–9.
 34. EMA. Assessment report: JARDIANCE. Boehringer Ingelheim Int GmbH [Internet]. 2014;44(March):1–99.
 35. Poole RM, Prossler JE. Tofogliflozin: First global approval. *Drugs*. 2014;74(8):939–44.
 36. Markham A, Elkinson S. Luseogliflozin: First global approval. *Drugs*. 2014;74(8):945–50.
 37. Poole RM, Dungo RT. Ipragliflozin: First global approval. *Drugs*. 2014;74(5):611–7.
 38. Rieg T, Masuda T, Gerasimova M, Mayoux E, Platt K, Powell DR, et al. Increase in SGLT1-mediated transport explains renal glucose reabsorption during genetic and pharmacological SGLT2 inhibition in euglycemia. *Am J Physiol - Ren Physiol*. 2014;306(2):188–93.
 39. Buse JB, Garg SK, Rosenstock J, Bailey TS, Banks P, Bode BW, et al. Sotagliflozin in combination with optimized insulin therapy in adults with type 1 diabetes: The North American in Tandem1 study. *Diabetes Care*. 2018;41(9):1970–80.
 40. Garg SK, Henry RR, Banks P, Buse JB, Davies MJ, Fulcher GR, et al. Effects of sotagliflozin added to insulin in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(24):2337–48.
 41. Danne T, Cariou B, Banks P, Brandle M, Brath H, Franek E, et al. HbA1c and hypoglycemia reductions at 24 and 52 weeks with sotagliflozin in combination with insulin in adults with type 1 diabetes: The European in Tandem2 study. *Diabetes Care*. 2018;41(9):1981–90.

42. Baker C, Wason S, Banks P, Sawhney S, Chang A, Danne T, et al. Dose-dependent glycometabolic effects of sotagliflozin on type 1 diabetes over 12 weeks: The inTandem4 trial. *Diabetes, Obes Metab.* 2019;21(11):2440–9.
43. Song P, Onishi A, Koepsell H, Vallon V. Sodium glucose cotransporter SGLT1 as a therapeutic target in diabetes mellitus. *Expert Opin Ther Targets.* 2016;20(9):1109–25.
44. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, Hansen L, Griffen SC, Tschöpe D, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1): 24 week results from a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(11):864–76.
45. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, Hansen L, Tschöpe D, Thorén F, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes: The DEPICT-1 52-week study. *Diabetes Care.* 2018;41(12):2552–9.
46. Mathieu C, Dandona P, Gillard P, Senior P, Hasslacher C, Araki E, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (the DEPICT-2 study): 24-week results from a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2018;41(9):1938–46.
47. Henry RR, Thakkar P, Tong C, Polidori D, Alba M. Efficacy and safety of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(12):2258–65.
48. Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM, Neubacher D, Kaspers S, Cherney DZ, et al. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes: The EASE trials. *Diabetes Care.* 2018;41(12):2560–9.
49. Rajasekeran H, Lytvyn Y, Bozovic A, Lovshin JA, Diamandis E, Cattran D, et al. Urinary adenosine excretion in type 1 diabetes. *Am J Physiol - Ren Physiol.* 2017;313(2):F184–91.
50. Shimada A, Hanafusa T, Yasui A, Lee G, Taneda Y, Sarashina A, et al. Empagliflozin as adjunct to insulin in Japanese participants with type 1 diabetes: Results of a 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Diabetes, Obes Metab.* 2018;20(9):2190–9.
51. 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.
52. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, 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.

53. Yang GK, Har RLH, Lytvyn Y, Yip P, Cherney DZI. Renal hyperfiltration is associated with glucose-dependent changes in fractional excretion of sodium in patients with uncomplicated type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2774–81.
54. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2014;129(5):587–97.
55. Škrtić M, Yang GK, Perkins BA, Soleymanlou N, Lytvyn Y, von Eynatten M, et al. Characterisation of glomerular haemodynamic responses to SGLT2 inhibition in patients with type 1 diabetes and renal hyperfiltration. *Diabetologia*. 2014;57(12):2599–602.
56. Yang GK, Maahs DM, Perkins BA, Cherney DZI. Renal Hyperfiltration and Systemic Blood Pressure in Patients with Uncomplicated Type 1 Diabetes Mellitus. *PLoS One*. 2013;8(7).
57. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1335–43.
58. French EK, Donihi AC, Korytkowski MT. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: Review of acute decompensated diabetes in adult patients. *BMJ*. 2019;365.
59. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):2849–52.
60. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A predictable, detectable, and preventable safety concern with sgl2 inhibitors. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1638–42.
61. Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, Queniat G, Moerman E, Thévenet J, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med*. 2015;21(5):512–7.