



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

DAVID PARAÍSO GONÇALVES SALDANHA

***Medicamentos iSGLT2 na Diabetes Tipo 2: Quão eficientes
são no controlo analítico e na antropometria?***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA GERAL E FAMILIAR

Trabalhado realizado sob a orientação de:

LUIZ MIGUEL DE MENDONÇA SOARES SANTIAGO, PROFESSOR DOUTOR

BÁRBARA C. B. DOS SANTOS OLIVEIROS PAIVA, PROFESSORA DOUTORA

MARÇO/2023

Título: *Medicamentos iSGLT2 na Diabetes tipo 2: Quão eficientes são no controlo analítico e na antropometria?*

Autores: David Paraíso Gonçalves Saldanha¹; Luiz de Miguel Mendonça Soares Santiago^{2,3}; Bárbara Cecília Bessa dos Santos Oliveiros Paiva⁴.

- 1- Aluno do 6º ano na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
- 2- Professor associado com agregação na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Centro de Estudos e Investigação em Saúde da Universidade de Coimbra.
- 3- Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
- 4- Professora auxiliar na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Morada: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Pólo III – Ciências da Saúde, Azinhaga de Santa Comba, Celas, 3000-548 Coimbra | Portugal

Contacto: dparaiso9@gmail.com

ÍNDICE

<u>RESUMO</u>	4
<u>LISTA DE ABREVIATURAS</u>	8
<u>INTRODUÇÃO</u>	9
<u>MATERIAIS E MÉTODOS</u>	11
<u>RESULTADOS</u>	13
<u>DISCUSSÃO</u>	18
<u>CONCLUSÃO</u>	20
<u>AGRADECIMENTOS</u>	21
<u>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	22
<u>ANEXOS</u>	24

RESUMO

Introdução: A Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) é uma doença metabólica multifatorial com prevalência crescente. Já desde há alguns anos que se encontram disponíveis para prescrição, medicamentos que permitem reduzir a carga energética no organismo humano, nomeadamente os inibidores da SGLT2 (iSGLT2), que têm como mecanismo de ação a não reabsorção de glicose ao nível do túbulo contornado proximal. Dado o seu possível impacto no controlo da diabetes, o seu peso financeiro e os seus efeitos pleiotrópicos, nomeadamente no aparelho cardiovascular, faz sentido perceber, no mundo real, qual tem sido o seu impacto terapêutico na população diabética com eles medicada, nomeadamente no que diz respeito ao controlo da DM2 pela redução da Hemoglobina Glicada (HbA1c), do Índice de Massa Corporal (IMC) e do Perímetro Abdominal (PA).

Materiais e Métodos: Estudo observacional de coorte retrospectiva multicêntrica, em 2022, após parecer ético, analisando os dados fornecidos pelos serviços informáticos da Administração Regional de Saúde (ARS) do Centro relativamente às pessoas que sofrem de DM2 (PDM2) (classificação ICPC2 T90) de todas as Unidades de Saúde Familiar (USF) dos Agrupamentos de Centros de Saúde (ACeS) Baixo Mondego e Dão Lafões, escolhidas em sorteio e que foram medicadas em 2017 com iSGLT2 e revisitadas em 2022, sendo os dados fornecidos para a data mais próxima do fim dos referidos anos. Tomaram-se como pressupostos de controlo dois valores de HbA1c: $\leq 7\%$ e $\leq 8\%$. Realizou-se estatística descritiva e inferencial adaptada.

Resultados: Amostra de $n=264$ pessoas, $59,0\%$ ($n=156$) do sexo masculino. De 2017 a 2022 houve variação, não estatisticamente significativa, da Hemoglobina A1c de $7,62\pm 1,21\%$ para $7,56\pm 1,12\%$ ($\Delta=-0,008$; $p=0,951$) e do Perímetro Abdominal de $104,90\pm 13,64$ cms para $105,58\pm 11,11$ cms ($\Delta=+0,006$; $p=0,424$), e estatisticamente significativa no Índice de Massa Corporal de $31,65\pm 8,72$ kg/m² para $29,90\pm 4,56$ kg/m² ($\Delta=-0,056$; $p<0,001$). Quanto à percentagem de PDM2 controladas, tendo como controlo valores de HbA1c $\leq 7\%$, em 2017 $n=89$ ($34,0\%$) foram controladas e em 2022 $n=85$ ($32,1\%$), $\Delta=-0,06$. Já quando se tomou como controlo valores de HbA1c $\leq 8\%$, em 2017 $n=193$ ($73,7\%$) estavam controladas e em 2022 $n=194$ ($74,0\%$), $\Delta=+0,004$.

Discussão: A necessidade de saber quão eficientes são os iSGLT2, aquando do início de comercialização e em comparação com estudos anteriores, mostra uma melhoria em relação

à HbA1c e ao IMC. Já quanto ao PA (eventual viés de medição) verificou-se uma evolução pela negativa. Para além disto, não houve um aumento da percentagem de PMD2 controladas entre os anos de 2017 e 2022, para os valores de controlo de HbA1c $\leq 7\%$. Já para valores de controlo de HbA1c $\leq 8\%$, houve um aumento do número de doentes controlados. Desconhece-se, no entanto, qual o iSGLT2 prescrito e quais as doses, para além de se desconhecer a existência de prescrição de estilos de vida saudáveis, de outros fármacos anti-diabéticos e a existência de outras comorbilidades por parte dos doentes, por não obtenção de dados.

Conclusão: Verificou-se efetividade dos iSGLT2 na redução da HbA1c e do IMC, ao contrário do PA e da percentagem de PMDM2 controladas quando temos como referência valores de HbA1c $\leq 7\%$. Já quando aumentamos o limiar de controlo para valores $\leq 8\%$, houve um aumento do número de PMD2 controladas.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus Tipo 2; Inibidores da SGLT2; Controlo Analítico; Antropometria.

ABSTRACT

Introduction: Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is a multifactorial metabolic disease with increasing prevalence. For some years now, drugs that reduce the energy load in the human body have been available for prescription, among them, the SGLT2 inhibitors (SGLT2i), who are responsible for preventing the reabsorption of glucose on the proximal convoluted tubule. Given their possible impact on diabetes control, their financial weight and their pleiotropic effects, namely on the cardiovascular system, it makes sense to understand in the real world, what is their therapeutic impact on the diabetic population medicated with them, specifically in what regards to the control of T2DM by reducing A1c Hemoglobin (HbA1c), Body Mass Index (BMI) and Abdominal Perimeter (AP).

Materials and Methods: Observational multicentric retrospective cohort study, in 2022, after ethical review, analyzing the data provided by the computer services of the Regional Health Administration (RHA) of the Center for people suffering from DM2 (PDM2) (ICPC2 T90 classification) of all Familiar Health Units (FHU) of the Groups of Health Centers (GHC) from Baixo Mondego and Dão Lafões, and who were medicated in 2017 with SGLT2i and revisited in 2022, with data provided for the day closest to the end of the respective years. Two values of HbA1c were taken as control targets: $\leq 7\%$ and $\leq 8\%$. Descriptive and inferential statistics were used.

Results: Sample of $n=264$ people, 59.0% ($n=156$) male. From 2017 to 2022 there was a non-statistically significant reduction of the Hemoglobin A1c from $7.62 \pm 1.21\%$ to $7.56 \pm 1.12\%$ ($\Delta = -0.008$; $p=0.951$) and of the Abdominal Perimeter from 104.90 ± 13.64 cms to 105.58 ± 11.11 cms ($\Delta = +0.006$; $p=0.424$), and statistically significant in the Body Mass Index from 31.65 ± 8.72 kg/m^2 to 29.90 ± 4.56 kg/m^2 ($\Delta = -0.056$; $p < 0.001$). As for the percentage of controlled PMD2, with HbA1c $\leq 7\%$ as control, in 2017 $n=89$ (34.0%) were controlled and in 2022 $n=85$ (32.1%), $\Delta = -0.06$. With HbA1c values $\leq 8\%$ taken as a control, in 2017 $n=193$ (73.7%) were controlled and in 2022 $n=194$ (74.0%), $\Delta = +0.004$.

Discussion: The need to know how efficient the SGLT2i are, since the beginning of its circulation and, in comparison with previous studies, shows improvement in relation to HbA1c and BMI. As for the AP (possible measurement bias) there was a negative evolution. In addition, there was no increase in the percentage of PMD2 controlled when we use control

values of HbA1c $\leq 7\%$. As for control values of HbA1c $\leq 8\%$, there was an improvement in the percentage of controlled patients. It is unknown, however, which SGLT2i was prescribed and in which doses, in addition to not knowing the existence of prescriptions for healthy lifestyles, other anti-diabetic drugs and if the patients had other comorbidities, due to the lack of data.

Conclusion: The effectiveness of iSGLT2 in the reduction of HbA1c and BMI was verified, unlike the AP and the percentage of controlled PMDM2 when we have HbA1c $\leq 7\%$ as a reference. When we increased the control threshold to values $\leq 8\%$, there was an increase in the number of controlled PMDM2.

Keywords: Diabetes Mellitus Type 2; SGLT2 inhibitors; Analytical Control; Anthropometry.

LISTA DE ABREVIATURAS

DM2- Diabetes Mellitus Tipo 2

iSLGT2- Inibidores do Co-Transportador de Sódio-Glicose-2

HbA1c- Hemoglobina Glicada

IMC- Índice de Massa Corporal

PA- Perímetro Abdominal

PDM2- Pessoas que sofrem de Diabetes Mellitus Tipo 2

ACeS – Agrupamento de Centros de Saúde

ARS – Administração Regional de Saúde

USF- Unidades de Saúde Familiar

IC- Insuficiência Cardíaca

DRC- Doença Renal Crónica

DCV- Doença Cardiovascular

RCV- Risco Cardiovascular

EMA- Agência Europeia do Medicamento

INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus (DM) descreve um grupo de distúrbios metabólicos caracterizado por níveis elevados de glicémia. Trata-se de uma condição de saúde crónica, de etiologia multifatorial, que pode ser desencadeada por diversos fatores genéticos e/ou ambientais.

Em 2019, mais de 420 milhões de pessoas sofriam de diabetes em todo o mundo. E estima-se que esse número ultrapasse o meio bilião até 2030. (1) Aliás, são esperados cerca de 693 milhões de doentes até 2045. (2)

Em Portugal, em 2018, a prevalência estimada da diabetes na população portuguesa com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos (7,7 milhões de indivíduos) foi de 13,6%. Isto significa que mais de 1 milhão de portugueses neste grupo etário teria diabetes. (3)

Ainda não existe cura para a diabetes. No entanto, ela pode ser controlada com recurso a terapia farmacológica, para além das prioritárias mudanças no estilo de vida, como a prática de exercício físico e uma alimentação saudável.

Para que se estabeleça a terapia correta, torna-se necessário determinar o tipo de diabetes e o tipo de pessoa que está perante o médico. Existem vários tipos de diabetes, no entanto, a DM2 é o tipo mais comum, representando cerca de 90% dos casos. (4)

A DM2 deve-se quer à diminuição progressiva da produção de insulina pelas células β pancreáticas quer ao aumento da resistência periférica à insulina. A etiologia desta doença ainda não está totalmente esclarecida. No entanto, foi comprovada uma associação entre o risco de desenvolver DM2 e o avançar da idade, a obesidade e o sedentarismo, sendo que a maioria dos doentes que dela sofrem têm excesso de peso, obesidade ou, pelo menos, uma grande percentagem de massa gorda a nível abdominal. (5)

Um estilo de vida saudável, envolvendo a prática de exercício físico e uma dieta adequada, é um dos pilares do tratamento da DM2. A terapia farmacológica é o outro. Ela deve ser iniciada no momento em que as pessoas que sofrem de DM2 (PDM2) são diagnosticadas, devendo ser ponderada tendo em conta os fatores individuais de cada doente, nomeadamente, as morbilidades e os objetivos do tratamento. (6)

São vários os fármacos hipoglicemiantes aprovados para o tratamento da DM2 e entre eles estão os inibidores do co-transportador de sódio-glicose-2 (iSGLT2).

No entanto, os iSGLT2 são das poucas classes de antidiabéticos orais aprovados para o tratamento do DM2 que estão associados à redução do peso. (7)

O co-transportador de sódio-glicose-2 (SGLT2) é responsável pela reabsorção de glicose nos túbulos proximais renais (cerca de 80-90%). A sua inibição leva a uma redução no nível de glicose no sangue, havendo assim espaço para a utilização de iSGLT2 no tratamento da DM2. (8)

O seu uso está especialmente indicado para doentes com Insuficiência Cardíaca (IC) e/ou Doença Renal Crónica (DRC) estabelecidas, recomendando-se os iSGLT2 para reduzir a progressão da DRC e o risco de hospitalização por IC. São ainda prescritos para doentes com DM2 e doença cardiovascular (DCV) e/ou risco cardiovascular (RCV) elevado. (9)

São 4 os iSGLT2 aprovados pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) e que são comercializados em Portugal, podendo ser usados na terapêutica da DM2: a dapaglifozina, a empaglifozina, a canaglifozina e a ertuglifozina. (10)

Assim sendo, devido à prevalência da DM e à importância que existe em atingir-se um bom controlo da doença, para prevenir complicações macro e microvasculares, torna-se importante estabelecer-se quão eficientes são os iSGLT2 no controlo dos níveis de glicémia bem como na regulação do excesso de peso.

Desta forma, o presente trabalho teve como objetivo verificar a efetividade dos iSGLT2 no controlo da diabetes, tanto a nível analítico (através dos valores de HbA1C) como a nível antropométrico (através do IMC e do PA) nos PDM2. Pretendeu-se ainda avaliar a variação na prevalência de PDM2 controladas pelo uso de iSGLT2, tendo em conta dois pressupostos de controlo diferentes: valores alvo de HbA1c $\leq 7\%$ e valores $\leq 8\%$.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do estudo:

Realizou-se um estudo observacional de coorte retrospectiva em que se analisaram os dados fornecidos pelos serviços informáticos da Administração Regional de Saúde do Centro (ARSC), em específico dos Agrupamentos de Centros de Saúde (ACeS) Baixo Mondego e Dão Lafões.

Seleção dos participantes:

A amostra em estudo contempla as PDM2 dos ACeS Baixo Mondego e Dão Lafões (classificação ICPC2 T90) e que foram medicadas com iSLGT2 em 2017 e seguidas até ao fim de 2022.

Recolha de dados:

Foi obtido parecer ético positivo da Comissão de Ética da ARS do Centro, homologado pelo Conselho Diretivo da Administração Regional de Saúde do Centro a 17 de Novembro de 2022 (Anexo I).

Foram solicitados para cada PDM2: classe Graffar, sexo, idade, perímetro abdominal (PA), índice de massa corporal (IMC) e valor da Hemoglobina Glicada (HbA1c) o mais próximo possível do fim do ano de 2017 e os mesmos dados, segundo a mesma metodologia, para o mais próximo possível do fim de 2022.

Análise de dados:

Na análise estatística dos dados foi utilizado o software IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), versão 28.

Recorreu-se ao Teste de Kolmogorov-Smirnof com correção de significância de Lilliefors para avaliar a normalidade da distribuição dos dados das variáveis numéricas. Foi utilizada estatística inferencial não paramétrica, nomeadamente a Correlação de Postos de Spearman e o Teste de Wilcoxon.

Estes testes foram aplicados a cada uma das variáveis em estudo: HbA1c, IMC e PA para os dois anos em estudo, 2017 e 2022, para desta forma se perceber se havia correlação, para

cada uma das variáveis em análise, entre os anos avaliados. Para além disto, calcularam-se as dinâmicas de crescimento (Δ) dos valores médios de cada variável, entre os anos de 2017-2022, e verificaram-se as variações entre os dois momentos, para se determinar se estas foram estatisticamente significativas ou não. Para o cálculo do Δ utilizou-se a fórmula: (valor médio em 2022 - valor médio em 2017) / valor médio em 2017.

Considerando que as PDM2 estão controladas para valores de HbA1c $\leq 7\%$, calculou-se a dinâmica de crescimento (Δ) da percentagem de PDM2 controladas entre os anos de 2017 e 2022. Para o cálculo do Δ usou-se a fórmula: (%PMD2 controladas em 2022 - %PMD2 controladas em 2017) / % PMD2 controladas em 2017.

Repetiu-se o mesmo procedimento, mas desta vez, considerando o controlo das PDM2, para valores de HbA1c $\leq 8\%$, por este valor ser referido em algumas publicações. (11,12)

Para todos os resultados estatísticos considerou-se um nível de significância α de 0,01.

RESULTADOS

A amostra em estudo contempla as PDM2 dos ACeS Baixo Mondego e Dão Lafões (classificação ICPC2 T90) e que foram medicadas com iSLGT2 em 2017 e seguidas até ao fim do ano de 2022.

Começámos por caracterizar a amostra relativamente ao sexo, idade, índice de Graffar e ACeS a que pertencem, como se pode observar pela Tabela 1.

Foi estudada amostra de 264 participantes, n=156 (59%) doentes do sexo masculino e 149 (56,4%) pessoas com menos de 65 anos, 58,7% com um Índice de Graffar médio, n=221 ou 83,7%) seguidos no ACeS Baixo Mondego, como revelado na Tabela 1.

Tabela 1- Caracterização da amostra quanto ao sexo, idade, índice de Graffar ACeS a que pertencem.

	Frequência	Percentagem
Sexo		
Masculino	156	59%
Feminino	108	41%
Idade		
< 65 anos	149	56,4%
≥ 65 anos	115	43,6%
Índice de Graffar		
Baixo	4	1,5%
Médio Baixo	71	29,6%
Médio	155	58,7%
Médio Alto	30	11,4%
Alto	4	1,5%
ACeS		
Baixo Mondego	221	83,7%
Dão Lafões	43	16,3%

Nota: ACeS- Agrupamento de Centros de Saúde

O Teste de Kolmogorov-Smirnov com a Correção de Significância de Lilliefors foi aplicado para estudar a normalidade de distribuição das variáveis numéricas da amostra (Tabela 2),

verificando-se não haver distribuição normal ($p < 0,01$). Daí que se tenha usado estatística inferencial não paramétrica.

Tabela 2- Teste de Kolmogorov-Smirnov com Correção de Significância de Lilliefors para as variáveis HbA1c, IMC e PA em 2017 e 2022.

	HbA1c em 2017	HbA1c em 2022	IMC em 2017	IMC em 2022	PA em 2017	PA em 2022
N	262	262	243	251	262	262
Estatística de teste	,124	,089	,162	,073	,081	,071
Significância^a	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,002	< 0,001	0,003

Nota: a- Correção de Significância de Lilliefors; HbA1c- Hemoglobina Glicada; IMC- Índice de Massa Corporal; PA- Perímetro Abdominal

De forma a apurarmos a efetividade dos iSLGT2 no que toca ao controlo analítico da diabetes, utilizámos os valores da HbA1c. Relativamente ao controlo antropométrico, foram utilizados os indicadores IMC e PA.

Foram obtidos os valores do fim de 2017 e os valores do fim de 2022 (Tabela 3), para fazer a comparação após 5 anos da toma de um iSLGT2.

Para o total dos 264 doentes estudados, apenas foi possível obter 262 valores de HbA1c e PA para os anos de 2017 e 2022. Já em relação ao IMC, em 2017 há registo de 243 doentes e em 2022 de 251.

Verificou-se que de 2017 a 2022 houve uma variação dos valores médios da HbA1c de $7,62 \pm 1,22\%$ para $7,56 \pm 1,12\%$; do IMC de $31,65 \pm 8,73 \text{ kg/m}^2$ para $29,90 \pm 4,56 \text{ kg/m}^2$ e do PA de $104,90 \pm 13,64 \text{ cms}$ para $105,58 \pm 11,11 \text{ cms}$.

Tabela 3- Valores da HbA1c, IMC e PA em 2017, quando iniciaram a toma de ISLGT2 e os mesmos valores após 5 anos da toma destes fármacos.

		HbA1c em 2017	HbA1c em 2022	IMC em 2017	IMC em 2022	PA em 2017	PA em 2022
N	Válido	262	262	243	251	262	262
	Omisso	2	2	21	13	2	2
Média		7,62	7,56	31,65	29,90	104,90	105,58
Mediana		7,50	7,45	30,69	29,39	104,00	104,00
Desvio-padrão		1,22	1,12	8,73	4,56	13,64	11,10
Amplitude Interquartil		8,40	7,70	119,71	26,19	143,00	71,00

Notas: HbA1c- Hemoglobina Glicada, %; IMC- Índice de Massa Corporal, kg/m²; PA- Perímetro Abdominal, cm.

Avaliou-se a correlação entre as variáveis em estudo através do Coeficiente de Correlação de Spearman. Para além disto, aplicou-se o Teste de Wilcoxon, determinando-se também a dinâmica de crescimento entre 2017 e 2022 para cada uma das variáveis, para percebermos se existiram alterações estatisticamente significativas que nos permitissem inferir sobre a eficiência dos iSLGT2. (Tabela 4).

Pelos valores da Correlação de Spearman, podemos dizer que há uma correlação positiva e estatisticamente significativa entre os conjuntos de variáveis: HbA1c em 2017 e HbA1c em 2022 ($\rho=0,237$ e $p<0,01$); IMC em 2017 e IMC em 2022 ($\rho=0,871$ e $p<0,001$) e PA em 2017 e PA em 2022 ($\rho=0,820$ e $p<0,001$), sendo forte para IMC e PA.

Já pelos resultados do teste de Wilcoxon e do cálculo da dinâmica de crescimento (Δ) 2017-2022, concluímos que apenas ao nível do IMC é que se pode considerar que a alteração é estatisticamente significativa ($p<0,001$), sendo que houve uma redução dos valores médios de 5,6% ($\Delta=-,056$). A HbA1c apresentou uma redução de 0,8% ($\Delta=-,008$), não sendo esta alteração estatisticamente significativa ($p=0,951$). Relativamente ao PA, houve um aumento dos valores médios de 0,6% ($\Delta=+0,006$) que não tem, no entanto, significado estatístico ($p=0,424$).

Tabela 4- Correlação entre os valores das variáveis dos anos de 2017 e 2022 e resultados do teste de Wilcoxon e do cálculo da dinâmica de crescimento (Δ) 2017-2022.

			HbA1c em 2022
HbA1c em 2017	Correlação de Spearman	ρ	,237
		Significância	<0,001
	Teste de Wilcoxon	Z valor	-,062
		Significância	,951
	Dinâmica de Crescimento (Δ) 2017-2022		
			IMC em 2022
IMC em 2017	Correlação de Spearman	ρ	,871
		Significância	<0,001
	Teste de Wilcoxon	Z valor	-8,685
		Significância	<0,001
	Dinâmica de Crescimento (Δ) 2017-2022		
			PA em 2022
PA em 2017	Correlação de Spearman	ρ	,820
		Significância	<0,001
	Teste de Wilcoxon	Z valor	-,800
		Significância	,424
	Dinâmica de Crescimento (Δ) 2017-2022		

Notas: ρ - Coeficiente da Correlação de Spearman;

Neste estudo caracterizámos a amostra relativamente ao controlo da diabetes tendo como referência os pontos de corte de 7% e de 8% para a HbA1C, de acordo com as recomendações de ElSayed *et al* (normas ADA) e do Bilhete De Identidade Dos Indicadores Dos Cuidados De Saúde Primários (BI-CSP) para o ano de 2017. (11,12).

Assumindo que os doentes se encontram controlados para a doença quando HbA1c $\leq 7\%$ temos que, em 2017, havia 89 doentes controlados (34,0%) e em 2022 havia 85 doentes controlados (32,1%) na amostra em estudo, enquanto que quando se considerava o ponto de corte recomendado pelas normas ADA ou descritos no BI-SCP (HbA1c $\leq 8\%$), o número e taxa de indivíduos na amostra, controlados para a doença, era 193 (73,7%) em 2017 e 194 (74,0%) em 2022.

Calcularam-se, depois, as dinâmicas de crescimento 2017-2022 (Δ) da percentagem de controlo das PMD2 da amostra. Para o valor de controlo HbA1c $\leq 7\%$ obtivemos $\Delta = -0,06$ o que implica uma redução de 6% da percentagem de PMD2 controladas. Para o valor de HbA1c $\leq 8\%$, obtivemos $\Delta = +0,004$ o que significa um aumento de 0,4%, conforme a Tabela 5.

Tabela 5- Caracterização da amostra – n (%) - quanto a PMD2 controladas e não controladas e tendo como referência dois pressupostos de valores de HbA1c de controlo: a- $\leq 7\%$; b- $\leq 8\%$. Cálculo das dinâmicas de crescimento 2017-2022 da percentagem de PMD2 controladas.

	HbA1c $\leq 7\%$		HbA1c $\leq 8\%$	
	2017	2022	2017	2022
C	89 (34,0%)	85 (32,1%)	193 (73,7%)	194 (74,0%)
NC	173 (66,0%)	177 (67,9%)	69 (26,3%)	68 (26,0%)
Δ	-0,06		+0,004	

Notas: C- Controlados, n (%); NC- Não Controlados, n (%); Δ - Dinâmica de crescimento da percentagem de PMD2 controlados entre os anos 2017-2022;

DISCUSSÃO

Este trabalho tinha como objetivo verificar a efetividade dos iSLGT2 no controlo da diabetes em PDM2, tanto a nível analítico (através dos valores de HbA1C) como a nível antropométrico (através do IMC e do PA). Pretendeu-se ainda avaliar como é que os iSLGT2 afetavam a percentagem de PDM2 controladas, tendo em conta dois pressupostos de controlo diferentes: valores alvo de HbA1c $\leq 7\%$ e valores $\leq 8\%$.

São vários os estudos que afirmam que os iSLGT2 são fármacos eficientes, influenciando positivamente tanto os valores de HbA1c, como o IMC e o PA.

Por exemplo, o estudo EMPA-REG verificou que a empagliflozina, em comparação com o placebo, foi associada a um bom controlo glicémico, sendo que, às 206 semanas de tratamento (3,95 anos), as diferenças médias de HbA1c entre os pacientes que receberam empagliflozina e os que receberam placebo foram de $-0,36\%$ no grupo de doentes que tomava 60mg do medicamento. No entanto, muitos pacientes não atingiram as metas glicémicas estipuladas pelas diretrizes internacionais ($\leq 7\%$) sendo que o nível médio de HbA1c foi de $7,81\%$ no grupo que tomou a empagliflozina comparativamente aos $8,16\%$ do grupo placebo. (13)

Já o estudo CANVAS evidenciou que a diferença média no nível de HbA1c entre o grupo que tomou a canagliflozina e o grupo placebo foi de $-0,58\%$ e a diferença média no peso corporal foi de $-1,60$ kg, após 338 semanas de seguimento (6,49 anos). No entanto, após esse mesmo número de semanas, os níveis médios de HbA1c dos doentes que tomaram a canagliflozina ficaram pelos $8,05\%$, comparativamente aos $8,25\%$ do grupo placebo, não atingindo também os valores $\leq 7\%$. (14)

Um estudo da *American Heart Association* obteve que a toma de iSLGT2 resultou numa redução média de $0,39\%$ nos valores de HbA1c e de $2,9$ kg após 2 anos de toma, em comparação com outras medicações. (15,16)

Ora, no que toca aos os resultados obtidos no nosso estudo, verificou-se que apenas os valores médios de IMC tiveram uma redução estatisticamente significativa, de $5,6\%$. Também na HbA1c houve alterações, tendo-se observado uma redução dos valores médios de $0,8\%$. Tudo isto vai de encontro ao já referido em outras publicações (13–16). Quanto ao PA observou-se uma variação no sentido oposto ao esperado, já que se verificou um aumento dos valores médios de $0,6\%$, mas que pode ser atribuído ao acaso, dado que não se encontrou significância estatística.

Para além disto, o nosso estudo verificou que, no que toca à percentagem de controlo das PMD2, se tomarmos como referência o valor de 7%, em 2017, a percentagem de PMD2 controladas era de apenas 34% e passados 5 anos passou para 32,1% ($\Delta=-0,06$). Já quando aumentamos o limiar para 8%, a percentagem de doentes controlados entre 2017 e 2022 aumentou de 73,7% para 74% ($\Delta=+0,004$). Este facto vem corroborar os resultados dos estudos EMPA-REG e CANVAS, em que também não foram atingidos os valores de HbA1c $\leq 7\%$ na maioria dos doentes e em que os valores médios de HbA1c obtidos foram de 7,81% e 8,05%, respetivamente. (13,14)

A leitura dos dados deve ser, no entanto, cautelosa. Importa primeiro referir que a amostra obtida tem uma limitação do ponto de vista geográfico já que é constituída apenas por doentes sob tutela da ARS Centro. Apesar da distribuição dos doentes ser relativamente uniforme entre as USF envolvidas, existem algumas variações que, pelas particularidades de cada USF, podem enviesar os resultados obtidos. Para além disto, existem informações que desconhecemos relativamente à nossa amostra e que podem ter afetado a qualidade dos resultados. Nomeadamente, no que toca à prescrição de estilos de vida saudáveis e se houve adesão a essas recomendações por parte dos doentes. E ainda, a presença de outras comorbilidades nos doentes da amostra ou a medicação concomitante, especialmente outros anti-diabéticos orais para além dos iSLGT2 em estudo. Também não foi tido em conta o iSLGT2 específico prescrito a cada um dos doentes e a dose administrada, ao contrário dos estudos EMPA-REG, CANVAS e da American Heart Association. Finalmente, nota para o facto de que o período de 5 anos em que o nosso estudo decorreu, incluiu os cerca de dois anos (2020 e 2021) da pandemia COVID-19, que por ter sido uma situação atípica em todo o mundo, poderá também ter influenciado os resultados a vários níveis.

CONCLUSÃO

Pelos resultados do nosso estudo e respondendo ao objetivo do nosso trabalho, conclui-se que os iSLGT2 demonstram alguma eficiência ao nível da redução do IMC e da HbA1c, embora apenas o IMC tenha apresentado uma alteração estatisticamente significativa. O mesmo não pode ser dito no que toca ao PA que não mostra evidência de variação significativa nem em termos estatísticos nem clínicos. Quanto à percentagem de doentes controlados, tendo como referência valores de HbA1c $\leq 7\%$, observou-se uma diminuição do número de doentes controlados. No entanto, a este nível, ao aumentarmos o limiar de controlo para os 8%, não só as taxas de controlo foram superiores, como se verificou um aumento do número de doentes controlados, entre 2017 e 2022.

Os resultados deste estudo vêm, então, corroborar a utilidade dos iSLGT2 no tratamento da DM2, tratando-se de mais uma ferramenta no combate a uma doença que se torna cada vez mais prevalente tanto no nosso país como a nível mundial.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Professor Doutor Luiz Santiago pela orientação e ajuda ao longo de todo o trabalho.

À Professora Doutora Bárbara Oliveiros pelo apoio prestado durante todo o estudo.

À minha mãe, aos meus avós, ao meu pai e aos meus restantes familiares por todo o esforço para que eu pudesse chegar a esta etapa da minha vida.

Aos meus amigos por estarem sempre presentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Improving Diabetes Outcomes For All, A Hundred Years On From The Discovery Of Insulin, Report of the Global Diabetes Summit co-hosted by the World Health Organization and the Government of Canada [Internet]. 2021. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
2. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Apr 1;138:271–81.
3. RPD-Março-2020-Revista-Nacional-págs-19-27.
4. IDF Diabetes Atlas 10th edition [Internet]. Available from: www.diabetesatlas.org
5. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Care in Diabetes—2023*. *Diabetes Care* [Internet]. 2023 Jan 1;46(Supplement_1): S19–40. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/46/Supplement_1/S19/148056/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes
6. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Care in Diabetes—2023*. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(supp):S140–57.
7. Lajara R. The potential role of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in combination therapy for type 2 diabetes mellitus. Vol. 15, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. Informa Healthcare; 2014. p. 2565–85.
8. Artasensi A, Pedretti A, Vistoli G, Fumagalli L. Type 2 diabetes mellitus: A review of multi-target drugs. Vol. 25, *Molecules*. MDPI AG; 2020.
9. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(2):255–323.
10. Centro de Informação do Medicamento, Boletim Abril-Junho 2022. Terapêutica Hormonal de Substituição Na Menopausa. A Menopausa Como Etapa Do Ciclo Reprodutivo Da Mulher. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

11. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* [Internet]. 2023 Jan 1;46(Supplement_1):S97–110. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36507646>
12. Bilhete De Identidade Dos Indicadores Dos Cuidados De Saúde Primários Para o Ano De 2017. 2017.
13. Steiner S. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. Vol. 13, *Zeitschrift fur Gefassmedizin*. Krause und Pachernegg GmbH; 2016. p. 17–8.
14. 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. *New England Journal of Medicine*. 2017 Aug 17;377(7):644–57.
15. Zhang XL, Zhu QQ, Chen YH, Li XL, Chen F, Huang JA, et al. Cardiovascular safety, long-term noncardiovascular safety, and efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: A systemic review and meta-analysis with trial sequential analysis. Vol. 7, *Journal of the American Heart Association*. American Heart Association Inc.; 2018.
16. de Lima JC, Moura-Assis A, Cintra RM, Quinaglia T, Velloso LA, Sposito AC. Central role of obesity in endothelial cell dysfunction and cardiovascular risk. *Rev Assoc Med Bras*. 2019 Jan 1;65(1):87–97.

ANEXOS

Anexo I- Autorização da Comissão de Ética da Administração Regional de Saúde do Centro para a realização do estudo.



PARECER FINAL: FAVORÁVEL	DESPACHO: Tomado conhecimento e deliberado homologar o Parecer Favorável da Comissão de Ética para a Saúde. 17.11.2022 Conselho Diretivo da A.R.S. do Centro, I.P.
ASSUNTO:	Título: 99/2022 - Diabetes, iSGLT2: Quão eficientes são no controlo analítico e na antropometria? Autores: David Paraiso Gonçalves Saldanha (IP), FMUC, Luiz Miguel Santiago (FMUC e ACeS Baixo Mondego, João Pestana, USF Topázio. (Proc. 99/2022) Dr.ª Rosa Reis Abreu Presidente, Dr. Adria Ruivo Vogal,
<p>Objetivos deste trabalho são:</p> <p>Verificar na coorte de doentes com diagnóstico de DM2 e tratados com iSGLT2 na área da ARS Centro, no período de 2017 a 2022, a progressão da obesidade a ser medida pelo Índice de Massa Corporal e pelo perímetro peri-umbilical, e o controlo desta doença metabólica pelo valor de HbA1c, em função da terapêutica farmacológica, tentando perceber se os resultados do mundo real são coincidentes com os de ensaios clínicos clínicos, com reduções esperadas até 1,2% da HbA1c e acentuadas reduções de índice de Massa Corporal e de Perímetro Abdominal.</p> <p>Todos os dados a ser utilizados no estudo serão anónimos e fornecidos pelos serviços informáticos da ARS do Centro. Os dados a serem fornecidos são os das pessoas com o diagnóstico ICPC2 de diabetes não insulino-tratada (ICPC2 T90) dos ACeS Baixo Mondego e Dão Lafões e que receberam em 2017 terapêutica com iSGLT2.</p> <p>Quanto à metodologia, os dados a requerer são: Classe Graffar, sexo, idade, perímetro abdominal (PA), índice de massa corporal (IMC) e valor de HbA1c em 2017, o mais próximo possível do fim de 2017, e os mesmos dados, segundo a mesma metodologia, para o ano de 2022. São registados os fármacos constantes da ficha do programa de Diabetes de tais pessoas para os anos de 2017 e 2022 no último registo de consulta na Ficha de Diabetes de cada ano.</p> <p>Uma vez que os dados são fornecidos pelos serviços informáticos da ARS do Centro, não haverá lugar ao pedido de consentimento informado (pode-se discutir se o tratamento dos dados fornecidos tem o mesmo objetivo que permitiu a sua colheita mas podemos entender este trabalho como um modo de analisar a qualidade da consulta).</p> <p>Não há custos adicionais. São enviados os currícula.</p> <p>O Relator e Presidente da CES-ARS do Centro, Prof. Doutor CA Fontes Ribeiro</p>	