

Inibidor SglT2: Um Antidiabético, Cardiopotenciador, Renoprotector... ou o Elixir do Internista?

SglT2 Inhibitor: An Antidiabetic, Cardioenhancer, Renoprotector...or the Internist's Elixir?

Bernardo Vidal Pimentel¹ , Vanessa Novais de Carvalho², Nuno Maia das Neves¹, Francisco Soares Laranjeira¹, Pedro Morais Sarmiento¹

Resumo:

Este artigo de revisão aborda a história, a prova subjacente, os mecanismos propostos e a implicação clínica dos inibidores dos co-transportadores de sódio e glicose tipo 2 (iSGLT2), enquadrando-os na perspectiva integradora do especialista em Medicina Interna da presente década.

Os inibidores dos co-transportadores de sódio e glicose, outrora identificados na casca da raiz da macieira, mas sem fim terapêutico óbvio, foram inicialmente desenvolvidos como mais um agente hipoglicemiante. Recentemente, a sua utilização sofreu uma transformação. Ensaio clínico controlados e aleatorizados de grande tamanho amostral revelaram: primeira classe de fármacos a melhorar *outcomes* cardiovasculares e mortalidade na diabetes tipo 2; uma nova classe de farmacológica modificadora de prognóstico na insuficiência cardíaca; primeira classe com benefício prognóstico claro na morbimortalidade da doença renal crónica. Os mecanismos ainda não são completamente compreendidos, mas hipóteses incluem efeito diurético e modulação do metabolismo.

A Medicina Interna, como especialidade generalista diferenciadora, está capacitada por excelência para lidar com a transversalidade da utilização dos iSGLT2.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus Tipo 2/tratamento farmacológico; Doença renal crónica; Inibidores dos Co-Transportadores de Sódio e Glucose; Insuficiência Cardíaca/tratamento farmacológico; Medicina Interna.

Abstract:

This review article addresses the history, underlying evidence, proposed mechanisms, and clinical implication of sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT2i), framing them from the perspective of the general practitioner internist of the present decade.

The sodium glucose cotransporter inhibitors, once identified in the apple tree root bark but with no obvious therapeutic purpose, were initially developed as another hypoglycemic agent. Recently, its use has undergone a reversal. Large randomized controlled clinical trials revealed: first drug class to improve cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes; one more prognosis-modifying class in heart failure; first class with clear benefit in prognosis and even mortality in chronic kidney disease. The mechanisms are still not completely understood, but hypotheses include a diuretic effect and metabolism modulation.

Internal Medicine, as a differentiating generalist specialty, is *par excellence* able to deal with the all spectrum use of SGLT2i.

Keywords: Diabetes Mellitus, Type 2/drug therapy; Heart Failure/drug therapy; Internal Medicine; Renal Insufficiency, Chronic/drug therapy; Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors/therapeutic use.

Introdução

Este artigo de revisão narrativa servirá o propósito de fazer um resumo transversal e detalhado sobre os inibidores dos co-transportadores de sódio e glicose tipo 2 (iSGLT2), as glicoflozinas. A revisão contemplará a história, a prova subjacente quanto à eficácia e segurança, os mecanismos propostos, uma síntese de utilização e a implicação clínica dos relativamente recentes iSGLT2. Além de uma revisão, pretender-se-á enquadrar este grupo farmacológico numa perspectiva de utilização transversal ao doente complexo e com pluripatologia da presente década, a perspectiva do médico generalista e internista.

A Descoberta

Os inibidores dos co-transportadores de sódio e glicose (iSGLT) já se encontram presentes há milhares de anos na natureza, mas foi preciso esperar até 1835 para que um grupo de químicos franceses revelasse a sua existência ao extrair da casca da macieira um composto ao qual chamaram “flo-rizina”.¹ Com o avanço da ciência, chegou-se à conclusão

¹Serviço de Medicina Interna, Hospital da Luz Lisboa, Lisboa, Portugal

²Serviço de Medicina Interna, Hospital da Luz Setúbal, Setúbal, Portugal

<https://doi.org/10.24950/rspm.2183>

de que a florizina, além de contribuir para a cor e sabor da maçã, se consumida em doses elevadas, causava glicosúria acompanhada de poliúria e perda ponderal. Este efeito foi inicialmente interpretado como um fenómeno de indução de diabetes.²

No final do século XX, após a caracterização dos co-transportadores de sódio e glucose (SGLT) e do mecanismo de acção destes, começou-se a suspeitar de um potencial benefício hipoglicemiante.³ Descobriu-se que esse efeito hipoglicemiante é alcançado essencialmente através da inibição a nível renal dos SGLT tipos 1 (SGLT1) e 2 (SGLT2), presentes nos segmentos S3 e S1/2 do túbulo contornado proximal, respectivamente, que são responsáveis por 10% (S3) e 90% (S1/2) da reabsorção tubular de glucose (Fig. 1). A florizina acabou por ser abandonada como fármaco potencial por não ter demonstrado eficácia clínica em humanos e por apresentar desvantagens farmacológicas como baixa selectividade para os SGLT2 e baixa biodisponibilidade.⁴ Felizmente, da florizina surgiram os primeiros iSGLT2 sintéticos, progressivamente mais seletivos para os SGLT2, com menos efeitos adversos e com o intuito inicial de serem mais uma arma na terapêutica hipoglicemiante disponível para os doentes diabéticos (Fig. 1).¹ Mas não seriam apenas isso, como a prova científica veio a revelar.

Resumo Cronológico Baseado na Prova

2015: O INÍCIO DE UMA NOVA ERA

Até então, apenas a metformina demonstrara redução de

mortalidade na diabetes *mellitus* do tipo 2 (DM2) no famoso ensaio UKPDS 34.⁵ Nenhum outro antidiabético oral (ADO) provara benefício na mortalidade ou nos *outcomes* cardiovasculares, principais causas de morbimortalidade na DM2.⁶ Mais preocupante, surgiu um sinal de malefício com o aumento de insuficiência cardíaca (IC) com os ADO no global e, em particular, uma tiazolidinediona.⁷ Depois de debate e reflexão, a Food and Drug Administration (FDA) abandonou a visão glucocêntrica e exigiu a obrigatoriedade de prova de segurança cardiovascular, com aferição em ensaio controlado e aleatorizado, pré-especificada e com ocultação, de *outcomes* de eventos cardiovasculares, para aprovação de novos ADO.⁸ Esta exigência demonstrou ser fulcral para a revolução terapêutica que aí viria.

Em 2015, com a publicação dos resultados do estudo “*Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*” (EMPA-REG OUTCOME),⁹ surgiu, uma nova realidade. Neste ensaio clínico, que incluiu ao longo de 3 anos mais de 7000 adultos com DM2 e doença cardiovascular (DCV) estabelecida, a empagliflozina demonstrou uma surpreendente redução na ocorrência do *outcome* primário composto, constituído por mortalidade de causa cardiovascular, enfarte agudo do miocárdio (EAM) ou acidente vascular cerebral (AVC) não-fatal (Tabela 1). Ainda mais surpreendente, esse benefício incluiu redução das mortalidade total e mortalidade por causa cardiovascular.

Pela primeira vez desde a metformina, tínhamos um ADO a reduzir mortalidade na DM2 e com uma magnitude nunca

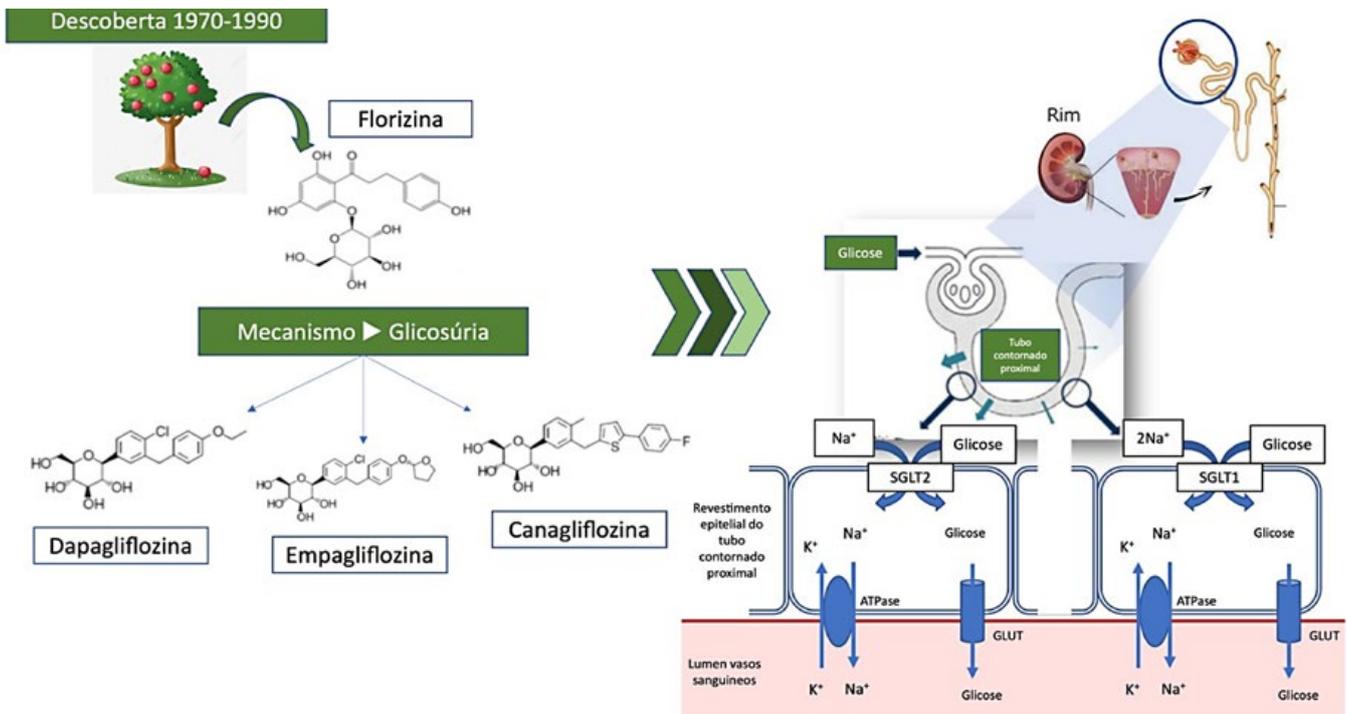


Figura 1: Os inibidores do cotransportador de sódio-glucose: Composição química, mecanismo de acção, e principais análogos sintéticos.

Tabela 1: Nesta tabela, incluem-se resumidos e esquematizados os resultados principais de todos os ensaios controlados e aleatorizados de grande tamanho amostral e com *outcomes* cardiovasculares com os inibidores do co-transportador de sódio-glucose do tipo 2 comercializados em Portugal e publicados à data.^{9-12,16-18,21-23} A eficácia é representada pelos valores de redução de risco relativo, redução de risco absoluto e *number needed to treat* (por esta ordem) para cada *outcome* estudado nos diferentes ensaios.

	POPULAÇÃO	OUTCOME 1º	MT	MCV	MACE	HospIC	HospT	MR	DRT	R40DFG ou TSR ou MR	DRT ou 2x↑Cr(S) ou MR ou MCV
DAPAGLIFLOZINA	DECLARE TIMI 58 n = 17.160	DM2 e FRV (DCV em <50%)	MACE ou MCV ou HospIC	= (↓)	= (↓)	= (↓)	27%/0.8%/125	-	-	47%/1.3%/77	-
	DAPA-HF n = 4.744	ICFe	MCV ou HospIC ou idas ao SU	↓ 17%/2.3%/43*	↓ 18%/1.9%/53	-	30%/3.7%/27	-	-	-	-
	DAPA-CKD n = 4.304	DRC (DFG>25)	DRT ou 2x↑Cr(S) ou MR ou MCV	↓ 31%/2.1%/48	= (↓)	-	= (↓)	=	36%/2.4%/42	-	39%/5.3%/19
	DELIVERY n = 6.263	IC e FE>40%	Agravamento IC ou MCV	= (↓)	= (↓)	-	23%/2.8%/36	?	-	-	-
EMPAGLIFLOZINA	EMPA-REG n = 7.020	DM2 e DCV	MACE	↓ 32%/2.6%/38	↓ 38%/2.2%/45	↓ 14%/1.6%/63	35%/1.4%/71	-	-	-	-
	EMPEROR-REDUCED n = 3.730	ICFe	MCV ou HospIC	= (↓)	= (↓)	-	29%/1.7%/59	(↓)	(↓)	(↓)	29%/3.6%/28
	EMPEROR-PRESERVED n = 5.988	IC e FE>40%	MCV ou HospIC	=	= (↓)	-	- (↓)	=	-	-	-
	EMPA-KIDNEY n = 6.609	DRC (DFG>20)	DRT ou R40DFG ou MR ou MCV	= (↓)	= (↓)	-	= (↓)	14%/-/-	-	-	-
CANAGLIFLOZINA	CANVAS n = 10.142	DM2 e FRV (DCV em ~60%)	MACE	= (↓)	= (↓)	14%/-/-	33%/-/-	= (↓)	-	40%/-/-	-
	CREDESCENCE n = 4.401	DM2 e DFG 30-90 e Albuminúria	DRT ou 2x↑Cr(S) ou MR ou MCV	= (↓)	= (↓)	20%/2.4%/42	39%/2.4%/42	-	-	38%/2.2%/45	30%/1.8%/56
TOTAL			(↓)	(↓)	↓	↓↓	(↓)	(↓)	↓	↓↓	↓↓

*Redução de risco relativo / redução de risco absoluto / *number needed to treat*

Legenda: 2x↑Cr(S) – aumento da creatinina sérica em ≥50% | DRC – doença renal crónica | DRT – doença renal terminal | FE – fracção de ejeção | FRV – factores de risco vascular | HospIC – hospitalizações por IC | HospT – hospitalizações totais | IC – insuficiência cardíaca | MACE – *major adverse cardiovascular events* | MCV – mortalidade de causa cardiovascular | MT – mortalidade total | mortalidade de causa renal | TSR – técnicas de substituição renal | R40DFG – redução do DFG em ≥40%.

observada. Porém, a aparente contradição de ausência de redução de EAM e AVC parecia difícil de encaixar na redução de mortalidade, o que nos levou a um resultado também inesperado: a redução nas hospitalizações por IC. Pela primeira vez desde sempre, um ADO demonstrava impacto positivo na IC, o que, como veremos, foi crucial na marcha de investigação que se avizinhava.

2015 A 2019 → COMEÇANDO PELA DIABETES

Entre 2015 e 2019, foram publicados mais três ensaios clínicos e aleatorizados relevantes com dois novos iSGLT2: a canagliflozina e a dapagliflozina.

Em 2017, os resultados do “*Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study*” (CANVAS) demonstraram sinal para redução numérica de mortalidade total e cardiovascular com a canagliflozina, mas sem a significância estatística alcançada pela empagliflozina.¹⁰

Apesar de uma população não muito diferente do EMPA-REG, tratava-se genericamente de adultos mais saudáveis (DCV em apenas 60%), o que provavelmente explicará essa diferença. Foi observado benefício semelhante ao EMPA-REG

na hospitalização por IC com a novidade do benefício na doença renal, estudada através do *outcome* composto de redução de 40% do débito filtrado glomerular, necessidade de técnicas de substituição renal ou mortalidade por causa renal. A ideia de que os iSGLT2 seriam simultaneamente cardio e renoprotectores surgia como incontornável.

Dois anos mais tarde, no estudo “*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events*” (DECLARE-TIMI 58), a dapagliflozina também reduziu numericamente o *outcome* primário composto de hospitalização por IC ou mortalidade cardiovascular numa população de 17 160 doentes com uma proporção ainda menor de DCV estabelecida (<50%), com reprodução dos efeitos protectores na hospitalização por IC e doença renal.¹¹ Apesar do benefício numérico, a redução na mortalidade total não obteve significância estatística, tanto na população de prevenção primária como na de prevenção secundária, o que pode ser novamente explicado pela população (ainda mais) saudável.

Ainda no mesmo ano, foi publicado o estudo “*Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation*” (CREDESCENCE), mais uma vez

com a canagliflozina, mas desta vez a estudar a nefropatia diabética.¹² Foram incluídos 4401 adultos com DM2, albuminúria e DFG>30 mL/min/1,73 m². Este estudo foi interrompido precocemente pois verificou-se uma grande redução na morbimortalidade renocardíaca, representada no *outcome* primário composto por duplicação da creatinina sérica, doença renal crónica (DRC) em fase terminal, mortalidade de causa renal ou de causa cardiovascular.

Por fim, em 2020 foram publicados mais três ensaios clínicos na área da DM2. O “*Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes Trial*” (VERTIS-CV) testou a ertugliflozina, o primeiro e único iSGLT2 que não demonstrou benefício clínico à data, pondo em causa a existência de um efeito de classe.¹³ O “*Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure*” (SOLOIST-WHF) e o “*Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk*” (SCORED) testaram a sotagliflozina, inibidor simultâneo dos SGLT1 e SGLT2, em doentes com IC aguda e DRC.^{14,15} Apesar dos resultados positivos, a suspensão precoce destes dois ensaios por aparente falta de fundos limita as conclusões. Curiosamente, em todos estes parecia haver um benefício de particular magnitude nos subgrupos de IC e DRC.

Todos estes resultados antecipavam a novidade terapêutica que estaria por vir.

2019-2020 → AVANÇANDO PARA O CORAÇÃO

Em 2019, surgiu o primeiro ensaio clínico aleatorizado a estudar um iSGLT2 fora do universo da DM2, o “*Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure*” (DAPA-HF).¹⁶ Neste, estudou-se a dapagliflozina em 4744 doentes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) sintomática, em que menos de metade apresentava DM2 e a maioria incluía terapêutica modificadora de prognóstico (TMP) de IC otimizada com as três principais vias farmacológicas de então: antagonistas dos receptores beta-adrenérgicos, bloqueadores da angiotensina II (inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas dos receptores da angiotensina II) e antagonistas dos receptores mineralocorticóides. Ainda assim, os resultados foram surpreendentes.

Verificou-se uma redução impressionante no *outcome* primário composto por hospitalização por IC, visitas ao serviço de urgência por IC ou mortalidade cardiovascular. Além disso, o benefício verificou-se em praticamente todos os subgrupos pré-especificados (incluindo doentes a cumprir TMP) e *outcomes* secundários, incluindo redução numérica de mortalidade total e cardiovascular. Estes resultados foram estimulantes, pois acabava de surgir um 4º pilar no TMP com redução significativa em *outcomes* muito relevantes para os doentes com IC: hospitalização por IC, mortalidade total e mortalidade cardiovascular.

Em 2020, foi a vez da empagliflozina provar o seu papel na ICFER com o EMPEROR-*Reduced*¹⁷ com características e resultados muito semelhantes. As maiores diferenças foram o aumento da abrangência para DFG mais baixo (>20 mL/min/1,73 m²) e a ausência de benefício com significância estatística da dapagliflozina na mortalidade total e mortalidade cardiovascular, mostrando a empagliflozina apenas tendência para benefício numérico.

2020-2022 → CONCLUINDO COM O RIM

Num dos últimos degraus da escadaria cronológica, encontram-se os dois ensaios na DRC, o estudo “*Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease*” (DAPA-CKD) e o “*Study of Heart and Kidney Protection with Empagliflozin*” (EMPA-KIDNEY), que estudaram a dapagliflozina e empagliflozina, respectivamente.^{18,19}

O DAPA-CKD foi um ensaio clínico aleatorizado com 4000 adultos com DFG entre 25 e 75 mL/min/1,73 m² e albuminúria, verificou-se uma impressionante redução no *outcome* primário de morbimortalidade renocardíaca, incluindo menos progressão para diálise isoladamente.¹⁸ Verificou-se, igualmente, uma impressionante redução na mortalidade total, redução ainda maior do que no DAPA-HF. É relevante estarmos a falar de doentes renais da prática clínica comum, praticamente todos (98%) medicados com bloqueadores de angiotensina II, a maioria com disfunção renal major (>50% com DFG<45 mL/min/1,73 m²) e um terço com nefropatia não-diabética. Atenuando eventuais confundidores, apenas 37% e 11% apresentavam DCV e IC, respectivamente.

Recentemente, no final de 2022, o EMPA-KIDNEY veio revalidar o enorme benefício dos iSGLT2 na DRC com a empagliflozina.¹⁹ A eficácia foi semelhante, com a novidade de também terem estudado as hospitalizações por todas as causas, que foram reduzidas. Surpreendentemente, apenas 50% tinham DRC por nefropatia diabética ou hipertensiva e 25% tinham doença glomerular, factor que gera hipóteses para abrir ainda mais portas terapêuticas.

Estes resultados são não só surpreendentes mas também “modificadores da prática clínica”, já que até à data apenas uma classe farmacológica (bloqueadores da angiotensina II) demonstrara algum benefício clínico na DRC, a mesma já utilizada em quase 100% dos doentes (actualmente, já foi adicionada uma 3ª classe, a dos antagonistas dos receptores mineralocorticóides não-esteróides fruto dos estudos “*Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease*” (FIDELIO-CKD) e “*Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease*” (FIGARO-CKD)).^{20,21}

PRESENTE E FUTURO → A ERA DO INTERNISTA?

No presente, observa-se um leque de utilização dos iSGLT2 em constante e crescente evolução.

Em 2021, ficamos a conhecer o “*Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*” (EMPEROR-Preserved), o primeiro grande ECA a demonstrar resultados positivos para um *outcome* primário no tratamento da IC com FE preservada (ICFEp) independentemente da presença de diabetes.²² Foi estudada a utilização de empagliflozina em 5988 doentes com FE>40%, cardiopatia estrutural ou hospitalização por IC recente e NTproBNP elevado. Ao fim de dois anos, verificou-se uma redução no *outcome* primário composto por mortalidade cardiovascular ou hospitalizações por IC. Essa redução foi predominantemente obtida à custa da diminuição das hospitalizações por IC, sem redução das hospitalizações totais, mortalidade cardiovascular ou total. Adicionalmente, cerca de 1/3 tinha FEj>60%, subgrupo pré-especificado em que não se verificou benefício estatisticamente significativo. Ou seja, a empagliflozina parece apresentar algum benefício em doentes selecionados com ICFEp, mas sem a relevância e magnitude do seu impacto nas ICFEr e DRC.

Em 2022, foi a vez do estudo “*Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure*” (DELIVER) testar a dapagliflozina em 6263 doentes com FEj > 40%, com resultados não muito diferentes do EMPEROR-Preserved: foi atingida a redução no *outcome* primário composto de agravamento da insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular à custa da diminuição de hospitalizações por IC.²³ A grande diferença foi que, ao contrário da empagliflozina, também se verificou melhoria no subgrupo com FEj>60% com a dapagliflozina.

Com estes resultados, a inibição da SGLT2, através da empagliflozina e da dapagliflozina, demonstrou ser até à data o único alvo terapêutico com eficácia em todo o espectro da IC, independentemente da fração de ejeção.

Não sabemos ao certo que mais utilizações esta classe poderá vir a ter, mas muitos ensaios clínicos a testar os iSGLT2 em populações pertinentes estão em curso, nomeadamente: hemodiálise e transplante renal, nefrite lúpica, amiloidose cardíaca, cirrose e até hiponatremia. No entanto, é já hoje evidente que estes benefícios englobem uma combinação entre protecção *cardiorenal*, sobretudo, e algum controlo glicémico. Finalmente, já existe até *real world data* a confirmar os benefícios metabólicos e cardiovasculares encontrados nos ensaios descritos.²⁴⁻²⁶

Concluindo, depois de alguns anos de produção científica profícua, chegou-se à conclusão de que a abrangência de utilização dos iSGLT2 envolve mais do que uma tipologia estande de doente e, conseqüentemente, mais do que uma especialidade médica verticalizada. Portanto, a sua utilização fará certamente parte do inventário terapêutico da Medicina Interna.

Mecanismos

Os mecanismos associados aos resultados benéficos na

IC ainda permanecem por esclarecer. Existem três grandes hipóteses para tentar explicar os importantes efeitos cardiovasculares dos iSGLT2, para além dos mais modestos efeitos na glicemia, pressão arterial e perda ponderal:

1. A hipótese mais consistente é a do **diurético inteligente**, na qual os iSGLT2, sinérgica e simultaneamente, diminuem a pressão intraglomerular e promovem uma diurese seletiva, com a particularidade de espoliação primordial de fluido intersticial ao invés de intravascular e menor estímulo de activação neuroadrenérgica perniciosa.²⁷⁻³⁰ Curiosamente, observa-se aumento consistente do hematócrito por prováveis mecanismos renais intrínsecos, aumentando a eficiência das trocas respiratórias.³¹
2. Hipótese do **super combustível**, na qual os iSGLT2 modulam o metabolismo cardíaco (redução da via glicogénica e promoção das vias lipídica e proteica) de forma a tornar a produção energética mais eficiente, preservando o débito cardíaco e/ou atenuando os mecanismos deletérios da IC.³²⁻³⁵
3. Hipótese do **efeito fora de alvo**, na qual a inibição paralela dos co-transportadores de Sódio/Hidrogénio pelos iSGLT2 presentes no miocárdio e túbulo proximal renal poderá regular a homeostasia destes iões. No miocárdio, poderá haver melhoria das funções diastólica e sistólica e redução de risco de arritmias. No túbulo renal, poderá ser mais um contributo natriurético e de controlo da sobrecarga volémica.^{28,36}

É possível que estes mecanismos se complementem, interagindo com diferente relevância consoante a fase no decorrer do espectro contínuo da doença (Fig. 2), podendo explicar os diferentes resultados em biomarcadores verificados nos vários ensaios e estudos clínicos.

Futuro / Segurança

Como é reconhecido, os ensaios clínicos aleatorizados não são o método ideal de avaliar a segurança de um fármaco. No entanto, o grande tamanho amostral e a população heterogénea dos ensaios existentes permite uma qualificação e quantificação aproximada dos principais eventos adversos destes fármacos. Nesta revisão, reunimos os principais eventos adversos reportados pelos ensaios acima descritos, organizados consoante tendência para benefício ou malefício e respectiva magnitude (Tabela 2). Como se pode observar, apenas as infecções genito-urinárias e a hipovolémia parecem ser eventos adversos frequentes e consistentes, o que está em consonância com os estudos de farmacovigilância e segurança existentes.^{37,38} Felizmente, estes dois eventos adversos parecem ser compensados pela menor ocorrência de outros eventos adversos graves e de lesão renal aguda numa magnitude equivalente.

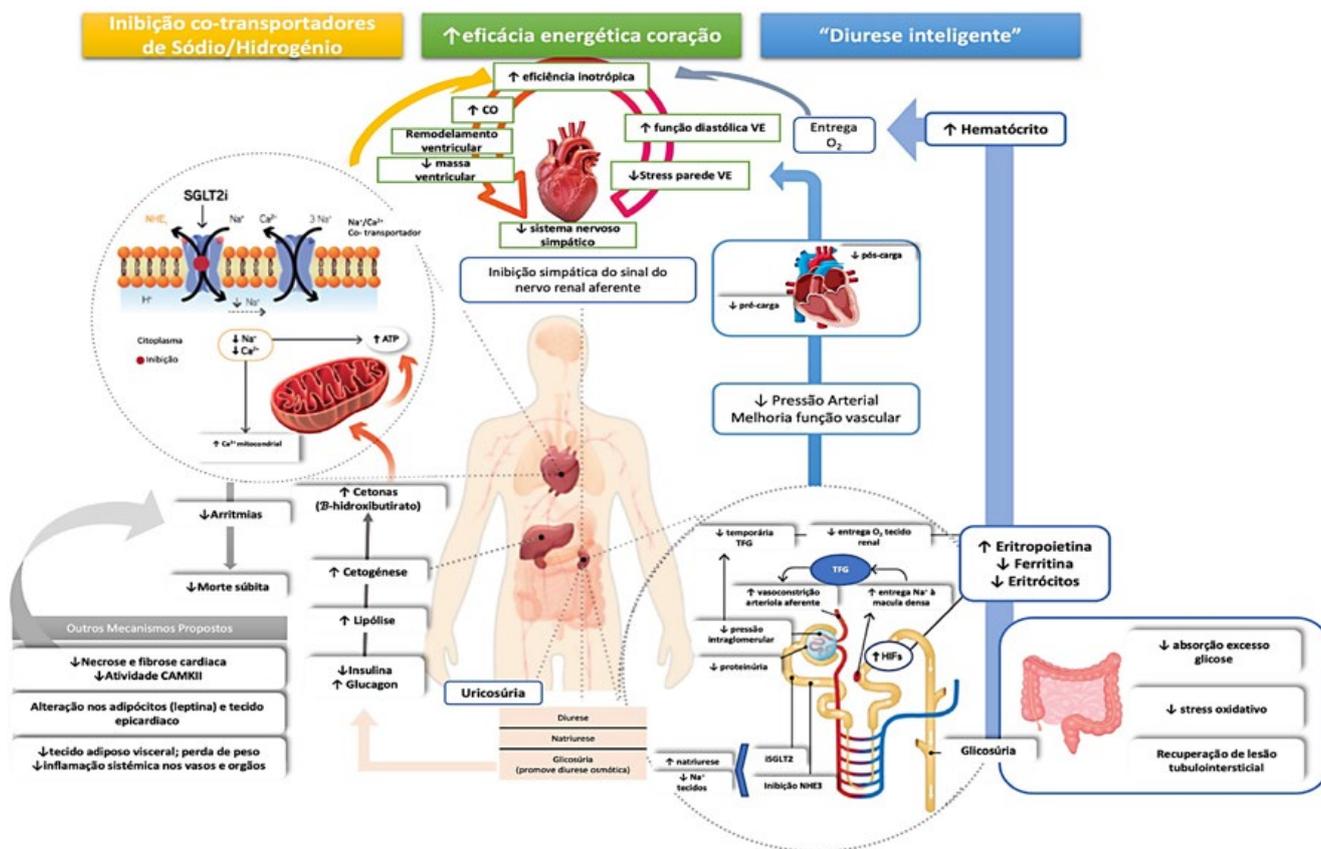


Figura 2: Resumo esquemático dos mecanismos propostos. Figura adaptada de Brito *et al.*⁴³

DM2

- 2019 – Consenso da ADA e EASD: iSGLT2 ou aGLP1 como 2ª linha se múltiplos FRV, DCV, IC ou DRC e independentemente do valor de HbA1C, favorecendo iSGLT2 em caso de **predomínio de IC ou DRC**
- ...presente – ADA: iSGLT2 ou aGLP1 como 1ª- ou 2ª-linha → 1ª-linha sobretudo se FRV, DCV, IC ou DRC

IC

- 2020 – FDA e EMA: Dapagliflozina aprovada na ICFeR | 2021 – FDA e EMA: Empagliflozina aprovada na ICFeR
- 2021 – ESC e HFA: Atualização à norma de abordagem da IC aguda e crónica. Como se esperava, os iSGLT2 integraram oficialmente os **quatro pilares de tratamento da ICFeR** (= classes modificadoras de prognóstico).
- 2022 – FDA e EMA: Empagliflozina aprovada na ICFeP | 2023 - EMA: Dapagliflozina aprovada na ICFeP

DRC

- 2021 – KDIGO: Norma sobre DRC e DM2 recomendou a utilização precoce e concomitante de iSGLT2 e metformina se DM2 e TFG>30ml/min/1.73m². Foi ainda actualizado o conceito de *nefropatia diabética*.
- 2021 – FDA e EMA: Dapagliflozina aprovada na DRC
- 2023 – FDA: Empagliflozina aprovada na DRC

ADA – American Diabetes Association | EASD – European Association for the Study of Diabetes | EMA – European Medicines Agency | ESC – European Society of Cardiology
 FDA – Federal Drug Administration | HFA – Heart Failure Association | KDIGO – Kidney Diseases Improving Global Outcomes

Figura 3: Recomendações das principais sociedades médicas e aprovações por indicação das entidades reguladoras de saúde americana (FDA) e europeia (EMA).

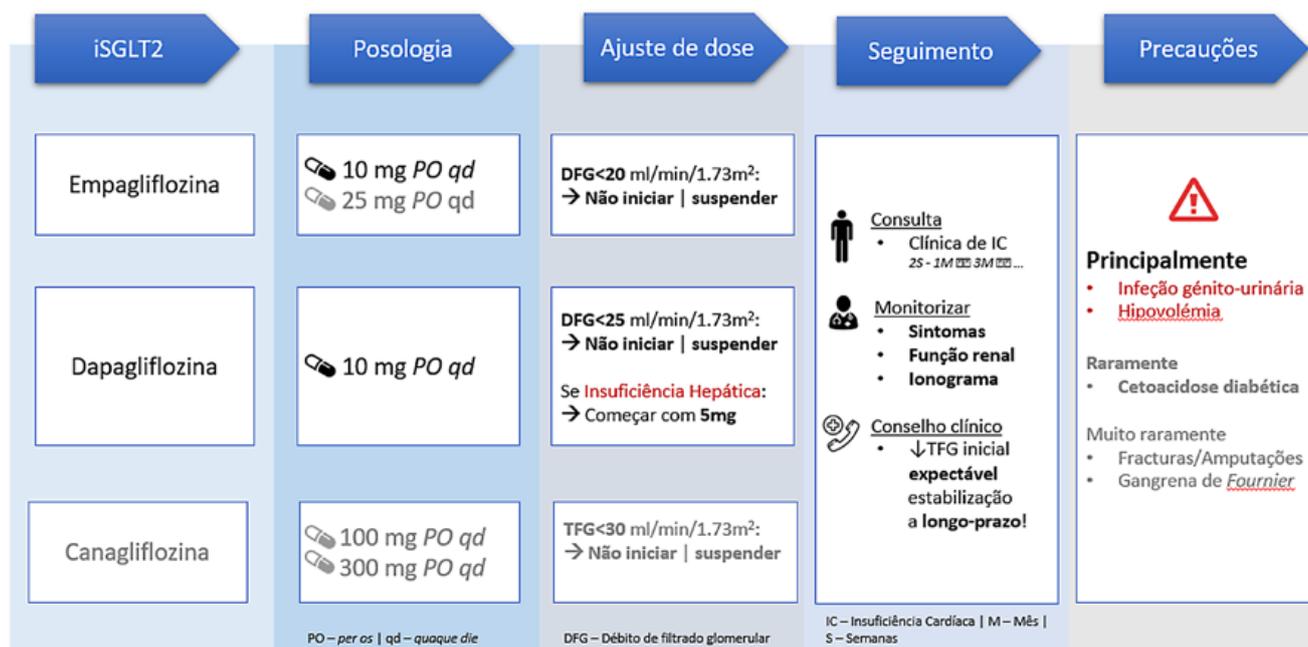


Figura 4: Representação esquemática de gestão dos iSGLT2

PASSADO, PRESENTE E FUTURO – RECOMENDAÇÕES E UTILIZAÇÃO

É importante perceber as recomendações das agências reguladoras e sociedades médicas das várias especialidades que lidam com esta classe de medicamentos, que resumimos de forma esquemática (Fig. 3). A evolução temporal das mesmas espelha a pegada farmacológica desta classe em permanente inovação.

COMO UTILIZAR?

Para facilitar a utilização do médico generalista potencialmente prescritor de iSGLT2, elaborámos uma representação gráfica (Fig. 4) baseada numa recente publicação de síntese de utilização dos iSGLT2.³⁹

Destacam-se as formulações com empagliflozina 10 mg e dapagliflozina 10 mg por serem as mais relevantes para as indicações actuais. É importante ressaltar a existência de combinações desses iSGLT2 com metformina e linagliptina, não contemplados neste esquema. À data, o limite de DFG seguro para utilização dos iSGLT2 é o destacado, com possível atualização futura consoante novos dados. É importante ressaltar o reconhecimento do efeito esperado de ligeira redução inicial da DFG e estabilização a longo-prazo, o que se relaciona com o próprio mecanismo de acção renoprotector dos iSGLT2. Como esquematizado previamente (Tabela 2), os principais EA serão a hipovolémia e a infecção génito-urinária, sobretudo ligeiras e tratáveis, na maioria dos casos sem necessidade de descontinuação do iSGLT2. Finalizando, mantém-se a importância do seguimento e monitorização segundo o modelo já genericamente recomendado para o seguimento da IC.^{40,41}

Conclusão – O Elixir do Internista?

“Few can foresee whither their road will lead them, till they come to its end meaning”.¹ No famoso romance de ficção “O Senhor dos Anéis”, J.R.R. Tolkien argumentava que, na grande maioria das vezes, só se conhece a finalidade do caminho estando próximo da meta.⁴² Pode-se argumentar se tal aforismo metaforiza ou não a existência humana, mas, provavelmente, espelhará a história dos inibidores dos co-transportadores de sódio e glucose (iSGLT) que foi descrita nesta revisão narrativa cronológica e baseada na prova.

Enquanto aguardamos pela novidade e segurança científica que o futuro nos trará, arriscamos dizer que os iSGLT2 são já mais que um simples antidiabético, modificador de prognóstico cardíaco ou preventor de disfunção renal. São uma ferramenta essencial no arsenal de quem cuida e trata do doente com doença cardiorenvascular.

Já presente há muito no mundo biológico e farmacológico, este composto extraído da casca da raiz da macieira finalmente justificou a sua existência e agigantou a discussão à volta do tratamento da DM2, extravasando o debate da Endocrinologia para a Cardiologia e Nefrologia. Trata-se, portanto, de um medicamento cuja abrangência não se compartimentaliza numa só área. No fundo, direcionou a discussão para a totalidade que o doente representa.

A Medicina Interna, provavelmente a área integradora por excelência, presente desde o caos hospitalar ao conforto do lar, desde o tratamento agudo na descompensação de doença ao tratamento crónico na manutenção de saúde, surge como a solução perfeita de manuseio deste elixir ancião que conheceu um caminho ao cruzar a meta. ■

Tabela 2: Nesta tabela, incluem-se resumidos e esquematizados os principais resultados de segurança de todos os ensaios controlados e aleatorizados de grande tamanho amostral e com *outcomes* cardiovasculares com os inibidores do co-transportador de sódio-glicose do tipo 2 comercializados em Portugal e publicados à data.^{9-12, 16-18, 21-23} Os resultados são transmitidos em valores de *number needed to treat* e *number needed to harm*.

	IGU	Hipovolémia	CAD	Fracturas / Amputações	Gangrena de Fournier	Suspender	EA graves	LRA	Hipoglicémia	Neoplasia Bexiga
DAPAGLIFLOZINA	DECLARE TIMI 58 n = 17.160 G: NNH 125 p < 0.001 U: nulo (=)	Sintomática nulo (=)	NNH 500 p 0.02	nulo (=)	-	NNH 83 P 0.01	NNT 48 p < 0.001	NNT 200 p 0.002	NNT 333 p 0.02	NNT 500 p 0.02
	DAPA-HF n = 4.744	-	nulo (↑)	nulo (=)	nulo (=)	nulo(↓)	-	-	nulo (=)	-
	DAPA-CKD n = 4.304	-	NNH 59 p 0.01	-	nulo (=)	-	nulo (↓)	NNT 23 p 0.002	-	NNT 167 p 0.04
	DELIVERY n = 6.263	nulo (=)	nulo (↑)	nulo (↑)	nulo (↓)	nulo (=)	nulo (=)	nulo (↓)	nulo (↓)	nulo (=)
EMPAGLIFLOZINA	EMPA-REG n = 7.020 G: NNH 22 p < 0.001	nulo (↑)	nulo (=)	nulo (=)	-	NNH 48 P < 0.01	NNT 53 p < 0.001	NNT 71 p < 0.01	nulo (=)	-
	EMPEROR-PRESERVED n = 5.988 G: NNH 67 p ? U: NNH 55 p ?	NNH 55 p ?	=	F: NNH 333 p ? F: NNT 333 p ?	-	-	NNT 27 p ?	NNT 143 p ?	nulo (↓)	-
	EMPEROR-REDUCED n = 3.730 G: NNH 91 p ? U: NNH 250 p ?	NNH 143 p ?	nulo (=)	nulo (=)	-	-	NNT 15 p ?	-	nulo (=)	-
	EMPA-KIDNEY n = 6.609	nulo (=)	nulo (=)	nulo (↑)	nulo (↑)	-	nulo (=)	nulo (↓)	nulo (↓)	nulo (=)
CANAGLIFLOZINA	CANVAS n = 10.142 G: NNH 42 p < 0.001 G: NNH 196 p < 0.001 U: nulo (↑)	NNH 143 p 0.009	nulo (↑)	A: NNH 333 p < 0.001 F: NNH 333 p 0.02	-	nulo (↑)	NNT 63 p 0.04	nulo (↓)	nulo (↑)	nulo (=)
	CREDESCENCE n = 4.401 G: NNH 133 p ? G: NNH 154 p ? U: nulo (↑)	nulo (↑)	NNH 500 p ?	nulo (=)	-	-	NNT 53 p ?	NNT 333 p ?	nulo (↓)	nulo (=)
TOTAL	↑↑ (+♠)	↑	↑?	↑?	-	↑?	↓↓	↓	↓?	↓?

Legenda: A – amputações | CAD – cetoacidose diabética | EA – efeitos adversos | F – fracturas | G – infecções genitais | IGU – infecções génito-urinárias | LRA – lesão renal aguda | NNH – *number needed to harm* | NNT - *number needed to treat* | p – *p value* | U – inf- urinárias.

Agradecimentos

Os nossos sinceros agradecimentos a todos os colaboradores e participantes envolvidos nesta revisão narrativa, incluindo todos os autores, investigadores e médicos responsáveis pelo corpo de informação existente, todos os nossos colegas médicos e até o próprio doente, que diariamente nos serve com a partilha da sua experiência particular.

Declaração de Contribuição

BVP, VNC, NMN, FSL, PMS – Conceção, análise, redação e revisão do artigo.
Todos os autores aprovaram a versão final a ser submetida.

Contributorship Statement

BVP, VNC, NMN, FSL, PMS - Design, analysis, writing and revision of the article.
All authors approved the final draft.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.
Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa ou bolsa.
Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.
Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0 commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Bernardo Vidal Pimentel – bernardo.vidal.pimentel@hospitaldaluz.pt
Serviço de Medicina Interna, Hospital da Luz Lisboa, Lisboa, Portugal
Avenida Lusitana, 100, 1500-650 Lisboa

Recebido / Received: 2023/07/11

Aceite / Accepted: 2023/11/09

Publicado / Published: 2024/06/28

REFERÊNCIAS

1. White JR. Apple trees to sodium glucose co-transporter inhibitors: a

- review of SGLT2 inhibition. *Clin Diabetes*. 2010;28: 5-10. doi: 10.2337/diaclin.28.1.5
2. Ehrenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005;21:31-8. doi: 10.1002/dmrr.532
 3. Lee WS, Kanai Y, Wells RG, Hediger MA. The high affinity NA/glucose cotransporter: re-evaluation and distribution of expression. *J Biol Chem*. 1994; 269:12032-9. doi: 10.1002/dmrr.532
 4. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Role of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 2011;32:515-31. doi: 10.1210/er.2010-0029
 5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group et al. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352: 854-65. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07037-8
 6. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H, WHO Multinational Study Group, et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. 2001;44: S14-S21. doi: 10.1007/PL00002934
 7. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, Wiley C, Wilson LM, Marinopoulos SS, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2008;168.19: 2070-80. doi: 10.1001/archinte.168.19.2070
 8. Guidance for Industry Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research [consultado 2023 Jul 10]. Available at: http://www.sefap.it/servizi_lineeguida_200901/8576fnl.pdf.
 9. 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: 2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
 10. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377: 644-57. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
 11. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380: 347-57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389
 12. Mahaffey KW, Jardine MJ, Bompont S, Cannon CP, Neal B, Heerspink HJL, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease in primary and secondary cardiovascular prevention groups: results from the randomized CREDENCE trial. *Circulation*. 2019;140: 739-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042007.
 13. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383: 1425-35. doi: 10.1056/NEJMoa2004967.
 14. Bhatt DL, Szarek M, Steg G, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med*. 2021; 384: 117-28. doi: 10.1056/NEJMoa2030183
 15. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2021;384: 129-39. doi: 10.1056/NEJMoa2030186
 16. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381: 1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303
 17. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383: 1413-24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190
 18. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383: 1436-46. doi: 10.1056/NEJMoa2024816
 19. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385: 1451-61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038
 20. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383: 2219-29. doi: 10.1056/NEJMoa2025845
 21. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021; 385: 2252-63. doi: 10.1056/NEJMoa2110956
 22. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2023;388: 117-27. doi: 10.1056/NEJMoa2204233
 23. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2022;387: 1089-98. doi: 10.1056/NEJMoa2206286
 24. Stapff MP. Using real world data to assess cardiovascular outcomes of two antidiabetic treatment classes. *World J Diabetes*. 2018;9:252-7. doi: 10.4239/wjd.v9.i12.252.
 25. D'Andrea E, Wexler DJ, Kim SC, Paik JM, Alt E, Paterno E. Comparing Effectiveness and Safety of SGLT2 Inhibitors vs DPP-4 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes and Varying Baseline HbA1c Levels. *JAMA Intern Med*. 2023;183:242-54. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.6664. .
 26. Vasconcelos C, Vilar Santos S, Vilela A, de Faria R, Reis Á. Inibidores da SGLT2 no tratamento da diabetes mellitus e a sua influência no peso, a experiência de uma unidade de saúde portuguesa. *Rev Port Med Geral Fam*. 2023;39:187-94. doi:10.32385/rpmgf.v39i3.13641
 27. Perrone-Filardi P, Avogaro A, Bonora E, Colivicchi F, Fioretto P, Maggioni AP, et al. Mechanisms linking empagliflozin to cardiovascular and renal protection. *Int J Cardiol* 2017;241: 450-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.03.089
 28. Verma S and McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018;61: 2108-17. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7
 29. de la Espriella R, Bayés-Genis A, Morillas H, Bravo R, Vidal V, Núñez, et al. Renal function dynamics following co-administration of sacubitril/valsartan and empagliflozin in patients with heart failure and type 2 diabetes. *ESC Heart Failure*. 2020;7: 3792-800. doi: 10.1002/ehf2.12965
 30. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, Fleming J, Mahoney D, Maulion C, et al. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardio-Renal Effects. *Circulation*. 2020;142: 1028-39. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045691
 31. Sano M, Goto S. Possible mechanism of hematocrit elevation by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and associated beneficial renal and cardiovascular effects. *Circulation*. 2019;139: 1985-7.
 32. Lehrke M. SGLT2 Inhibition: Changing What Fuels the Heart. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1945-7. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.023.
 33. Sato, Takao, et al. "The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume." *Cardiovasc Diabet*. 2018;17:6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038881
 34. Packer M. Do sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors prevent heart failure with a preserved ejection fraction by counterbalancing the effects of leptin? A novel hypothesis. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20: 1361-6. doi: 10.1111/dom.13229
 35. Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, Ishikawa K, Watanabe S, Picatoste B, et al. Empagliflozin ameliorates adverse left ventricular remodeling in nondiabetic heart failure by enhancing myocardial energetics. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73: 1931-44. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.056
 36. Uthman L, Baartscheer A, Schumacher CA, Fiolet JW, Kuschma MC, Hollmann MW, et al. Direct cardiac actions of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors target pathogenic mechanisms underlying heart failure in diabetic patients. *Front Physiol*. 2018;9: 1575. doi: 10.3389/fphys.2018.01575
 37. Goldman A, Fishman B, Twig G, Raschi E, Cukierman-Yaffe T, Moshkovits Y, et al. The real-world safety profile of sodium-glucose co-transporter-2

- inhibitors among older adults (≥ 75 years): a retrospective, pharmacovigilance study. *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22:16. doi: 10.1186/s12933-023-01743-5.
38. Fu EL, D'Andrea E, Wexler DJ, Paterno E, Paik JM. Safety of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients with CKD and Type 2 Diabetes: Population-Based US Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2023;18:592–601. doi: 10.2215/CJN.000000000000115.
 39. Vardeny O, Vaduganathan M. Practical guide to prescribing sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for cardiologists. *JACC Hear Fail.* 2019;7:169–72. doi: 10.1016/j.jchf.2018.11.013.
 40. Marques I, Gomes C, Viamonte S, Ferreira G, Mendonça C. Clínica Multidisciplinar de Insuficiência Cardíaca: Como Implementar. *Med Intern.* 2017;24:308-17.
 41. Bettencour P, Pimenta J, Araújo I, Marques I, Lourenço C, Sarmento PM. Checklist para A Pré-Alta de Internamento por Insuficiência Cardíaca. *Med Intern.* 2021;28:76-81.
 42. Tolkien JRR. *The Lord of the Rings: The Two Towers.* London: Harper Collins Publishers; 2012.
 43. Brito D, Bettencourt P, Carvalho D, Ferreira J, Fontes-Carvalho R, Franco F, et al. Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors in the Failing Heart: a Growing Potential. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2020;34:419-36. doi: 10.1007/s10557-020-06973-3.