

EFICÁCIA E EVENTOS ADVERSOS DOS INIBIDORES DE SGLT2

EFICACY AND ADVERSE EVENTS OF SGLT2 INHIBITORS

Carlos P. Nunes¹; Conrado T. Giusti²

¹ Professor do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO, ² Acadêmico do 11º período do curso de graduação em medicina no UNIFESO.

RESUMO

Introdução: O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é um distúrbio metabólico crônico caracterizado pela perda progressiva da função das células β -pancreáticas associada a resistência a insulina que, por sua vez, acarreta complicações microvasculares como a retinopatia, a neuropatia e a nefropatia diabéticas. Considera-se a estimativa de que quase 440 milhões de pessoas no mundo terão DM2 até 2030. **Objetivo:** Apresentar uma revisão atualizada acerca dos efeitos farmacológicos e eventos adversos relativos ao uso da classe farmacológica dos inibidores da proteína SGLT2 em pacientes com DM2. **Método:** Trabalho descritivo de revisão de literatura. Foram feitas pesquisas na base de dados da BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e do GS (Google Scholar). Foram usados os descritores: “Dapagliflozina” e “diabetes”, e os critérios de inclusão foram: artigos que abordaram o uso de pelo menos um dos três representantes da classe dos inibidores de SGLT2: Dapagliflozina, Canagliflozina, Empagliflozina em seres humanos adultos para o controle da hiperglicemia. Após a aplicabilidade desses critérios foram selecionados 19 artigos no total. **Resultado:** O emprego dos inibidores de SGLT2 em pacientes com DM2 produz mais efeitos benéficos, tais como redução da hemoglobina glicada e redução do peso, do que eventos adversos, sendo a Empagliflozina o representante com maior eficácia dentro dessa classe farmacológica. **Conclusão:** O uso dos inibidores de SGLT2 mostrou-se eficaz em reduzir a glicemia e o risco cardiovascular em pacientes com DM2 e seus efeitos adversos não produziram intercorrências clínicas significativas.

Descritores: Dapagliflozina, diabetes

ABSTRACT

Introduction: Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) is a chronic metabolic disorder characterized by the progressive loss of β -pancreatic cell function associated with insulin resistance, which in turn leads to microvascular complications such as diabetic retinopathy, neuropathy and nephropathy. It is estimated that nearly 440 million people worldwide will have T2DM by 2030. **Objective:** To provide an up-to-date review of the pharmacological effects and adverse events related to the use of the SGLT2 protein inhibitor pharmacological class in patients with T2DM. **Method:** Descriptive work of literature review. Searches were made in the database of the VHL (Virtual Health Library) and GS (Google Scholar). The descriptors “Dapagliflozin” and “diabetes” were used, and the inclusion criteria were: articles addressing the use of at least one of the three representatives of the SGLT2 inhibitor class: Dapagliflozin, Canagliflozin, Empagliflozin in adult humans for control of hyperglycemia. After applying these criteria, 19 articles were selected in total. **Result:** The use of SGLT2 inhibitors in DM2 patients produces more beneficial effects, such as reduced glycosylated hemoglobin and weight reduction, than adverse events, with Empagliflozin being the most effective representative within this pharmacological class. **Conclusion:** The use of SGLT2 inhibitors proved to be effective in reducing blood glucose and cardiovascular risk in patients with DM2 and their adverse effects did not produce significant clinical complications.

Keywords: Dapagliflozin, diabetes

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde, o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é responsável por aproximadamente 90-95% dos casos de diabetes em todo o mundo. Sabe-se que existiam 451 milhões de pessoas (de 18 a 99 anos) com a doença no mundo em 2017 e estima-se que esse número deverá aumentar para 693 milhões até 2045. O DM2 é uma doença metabólica crônica caracterizada pelo desenvolvimento de resistência periférica à insulina (especificamente em músculo, fígado e tecido adiposo) e falência progressiva das células β - pancreáticas, resultando na diminuição da secreção de insulina pelo pâncreas. Tais fatos resultam no desenvolvimento da hiperglicemia, sendo esta responsável pela ocorrência de complicações microvasculares e macrovasculares que diminuem a expectativa e qualidade de vida dos pacientes acometidos.^{1,2}

Classificam-se como complicações microvasculares: a retinopatia, a neuropatia e a nefropatia diabéticas que podem resultar em cegueira, perda de sensibilidade periférica e insuficiência renal crônica, respectivamente. Já as complicações macrovasculares correspondem ao desenvolvimento da cardiopatia isquêmica, doença cerebrovascular e doença vascular obstrutiva periférica, podendo levar ao infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico e eventos tromboembólicos, respectivamente.^{1,2}

Sabe-se que a crescente prevalência de sobrepeso/obesidade, falta de atividade física, idade maior que 45 anos, tabagismo, elevada pressão arterial sistêmica e dislipidemia são alguns dos fatores de risco para o desenvolvimento do DM2. Além disso, pacientes com DM2 apresentam risco 2 a 4 vezes maior de desenvolver insuficiência cardíaca e morte cardiovascular quando comparados àqueles sem diabetes, mesmo na ausência de cardiopatia isquêmica. O risco de morte cardiovascular aumenta significativamente quando os níveis de Hemoglobina glicada (HbA1c) excedem 7% em pacientes com DM2.^{3,4}

Os critérios diagnósticos do Diabetes Mellitus estabelecidos pela Sociedade Brasileira de Diabetes requerem pelo menos um dos parâmetros laboratoriais a seguir: Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL, glicemia 2 horas após o teste oral de tolerância à glicose com 75g de glicose ≥ 200 mg/dL ou (HbA1c) $\geq 6,5\%$, confirmados

em dois exames, ou glicemia aleatória ≥ 200 mg/dL e com sintomas de hiperglicemia (poliúria, polifagia e polidipsia).⁵

Por ser uma doença crônica e progressiva, o controle glicêmico no paciente para a estabilização da doença é um desafio constante para a medicina de todo o mundo. Tal controle segundo o Sistema Único de Saúde (SUS), é iniciado logo após o diagnóstico. Para os pacientes com glicemia >300 mg/dL ou com sintomas importantes de hiperglicemia (poliúria, polidipsia e polifagia) é indicada a insulinização plena imediata. Para aqueles que não se enquadram neste esquema, a conduta preconizada é promover mudanças ao estilo de vida (MEV) do paciente, tais como: práticas regulares de exercícios físicos, dieta guiada por nutricionista e abandono do tabagismo e etilismo. Caso após 3 meses do início de MEV o paciente não atinja o alvo glicêmico desejado (HbA1c $< 7\%$), é preconizada a adição do primeiro antidiabético oral (chamados de primeira linha) regular à estratégia de MEV com reavaliação da HbA1c após 3 meses. Caso o controle ainda não seja atingido, deve-se adicionar um segundo antidiabético oral (segunda linha) ao esquema já proposto. Atualmente, a metformina em monoterapia é o tratamento usual de primeira linha, enquanto os inibidores do cotransportadores de sódio glicose 2 (SGLT2) são recomendados para uso de segunda linha.^{3, 4, 5}

Os inibidores de SGLT-2, foram aprovados como monoterapia ou terapia adjuvante para o DM2 na União Europeia em novembro de 2012 e nos EUA em janeiro de 2014, também foi aprovada pela Administração Estatal de Alimentos e Medicamentos da China em 2017. Desde então, esta classe farmacológica tem sido proposta como uma nova estratégia terapêutica para o diabetes, pois ele medeia a reabsorção de glicose no túbulo proximal inicial e quase 90% da reabsorção de glicose pelo rim, enquanto o cotransportadores SGLT-1 medeiam somente 10% da reabsorção total de glicose. Os inibidores de SGLT-2 podem reduzir a reabsorção renal de glicose no túbulo contornado proximal inibindo especificamente a atividade do SGLT-2, levando ao aumento da excreção urinária de glicose. Além disso, tais fármacos são rapidamente absorvidos após a administração oral, atingindo concentrações plasmáticas máximas dentro de duas horas, a biodisponibilidade oral após a administração de uma dose de 10 mg é

de 78% e a meia-vida média foi de 12,9 horas.^{6,7,8}

Dado seu mecanismo de ação independente da insulina, estes podem ser utilizados em qualquer fase da progressão da doença, com possíveis vantagens como diminuição da hemoglobina glicada, diminuição da glicemia de jejum e pós-prandial, redução de peso, diminuição da pressão arterial e prevenção de complicações micro e macrovasculares. Muitos membros dos inibidores de SGLT-2 atualmente estão em estágios variáveis de desenvolvimento clínico, e os medicamentos mais utilizados são: Canagliflozina, Empagliflozina e Dapagliflozina (este último, o mais estudado e utilizado de todos, pois foi o pioneiro do grupo).⁸

O Diabetes Mellitus tipo 2 é uma condição crescente em todo o mundo. Nesses pacientes, um ótimo controle glicêmico é dificilmente alcançado ou mantido a longo-prazo, havendo necessidade, muitas vezes, da adição de múltiplos antidiabéticos orais/ insulino terapia. A fim de evitar a progressão da doença, é imprescindível uma intervenção terapêutica precoce para preservar a função das células β e aumentar a sensibilidade à insulina. Por isso, é de suma importância o médico se atualizar constantemente a despeito dos novos fármacos disponíveis para o controle glicêmico, dentre eles os inibidores de SGLT2, que serão abordados no presente estudo.

OBJETIVOS

Objetivos Primários: Reunir em um só trabalho uma atualização sobre os efeitos positivos e efeitos adversos da classe farmacológica dos inibidores de SGLT2.

MÉTODOS

Revisão bibliográfica. Foram realizadas duas pesquisas informatizadas. A primeira foi feita na base de dados BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), do Governo Federal do Brasil. Nela, foram introduzidos os seguintes descritores: “Dapagliflozina, diabetes”, sendo encontrados um total de 14 artigos. Para uma melhor seleção dos artigos foram utilizados os seguintes filtros: ano de 2018 e 2019, sendo selecionados do total, 2 artigos. Os mesmos foram lidos na íntegra e adicionados ao presente estudo por estarem cumprindo os requisitos dos critérios de inclusão e não estarem no critério de exclusão.

Os critérios de inclusão foram: artigos que abordaram o uso de pelo menos um dos três representantes da classe dos inibidores de SGLT2: Dapagliflozina, Canagliflozina, Empagliflozina em seres humanos adultos para o controle glicêmico contra a hiperglicemia. Incluem-se também como critério de inclusão os artigos superiores ou referentes ao ano de 2018 e aqueles que possuam em seu título os descritores utilizados neste estudo. Já os critérios de exclusão compreendem artigos inferiores ao ano de 2018, artigos produzidos com base de estudos em não-humanos e crianças, artigos que não correlacionam o uso de Dapagliflozina ou Canagliflozina ou Empagliflozina em pacientes diabéticos tipo 2.

A segunda pesquisa informatizada foi realizada, desta vez, na base de dados do Google Scholar. Nela, foram introduzidos os seguintes descritores: “Dapagliflozina, diabetes”, sendo encontrados um total de 13.100 artigos. Para uma melhor seleção dos artigos foram utilizados os seguintes filtros: “não incluir patentes nem citações” e “selecionar artigos produzidos entre as datas: 01/01/2019 - 10/08/2019”, restando um total de 1572 artigos. Foi utilizada a ferramenta “pesquisa avançada”, disponível na mesma base de dados utilizada, na qual foi solicitado que somente fossem selecionados artigos cujo os descritores fizessem parte do título. Assim sendo, restaram 80 artigos. Destes, somente 17 atenderam aos critérios de inclusão e não estavam presentes nos critérios de exclusão, após os 17 serem lidos na íntegra.

Portanto, contando com as 2 bases de dados utilizadas para a seleção dos artigos, totalizaram um total de 19 artigos que foram utilizados como base para a confecção do presente estudo.

RESULTADOS

Eficácia relativa ao uso de inibidores de SGLT2

As diretrizes do American College of Cardiology, da American Diabetes Association (ADA) e da European Society of Cardiology recomendam o uso de inibidores de SGLT2 como drogas adicionais em pacientes com DM2 com aterosclerose.⁷ No Brasil, o uso de inibidores de SGLT2 no âmbito do SUS deve estar condicionado à faixa etária acima de 65 anos e ao diagnóstico da diabetes mellitus tipo 2, conforme recomendações da Sociedade Brasileira

de Diabetes e American Diabetes Association e exames complementares para comprovação da doença cardiovascular estabelecida, além de ter o acompanhamento destes pacientes pelo endocrinologista e/ou cardiologista.⁵

Estudos comprovam que a Dapagliflozina pode reduzir significativamente a hemoglobina glicada (HbA1c), e o peso corporal sem aumentar o risco de hipoglicemia em pacientes com DM2. Também pode reduzir a pressão arterial através da perda de peso e pela sua ação como diurético osmótico.⁸

No que tange à eficácia relacionada ao sistema cardiovascular, estudos sobre fibrose cardíaca mostraram que os inibidores de SGLT2 possuem ação anti-fibrótica potencial para a prevenção e tratamento da fibrose cardíaca após o infarto do miocárdio através de efeitos independentes da glicose, mas que ainda são desconhecidos⁶. No perfil lipídico, a classe farmacológica em questão reduziu os níveis de LDL oxidada no sangue, reforçando assim sua proteção ao sistema cardiovascular, pela redução da formação de placas de ateroma.¹²

Estudos mostraram que o alto nível de glicose característica do DM2 ativa STAT1 (ativador da transcrição-1) e TGFβ (fator de crescimento transformador-beta 1) na nefropatia diabética, e ambos estão relacionados ao processo de fibrose túbulo-intersticial renal. Assim sendo, evidenciou-se que os inibidores de SGLT2 possuem efeitos renoprotetores e anti-fibróticos que são mediados, pelo menos parcialmente, pela inativação da via de sinalização STAT1 / TGF-β1. Confirmou-se também que o inibidor de SGLT2 induz a alteração hemodinâmica renal benéfica na DM2, que se caracteriza pela vasodilatação da arteríola renal eferente, que por sua vez, reduz a taxa de filtração

glomerular. Tal efeito retarda a progressão da nefropatia diabética.^{6,13}

Em adição, sabe-se que a hipomagnesemia (baixo nível de magnésio sérico [Mg]) é comumente observada em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2). Assim sendo, o tratamento com 10 mg de dapagliflozina resultou na correção das concentrações de Mg em pacientes com DM2 e hipomagnesemia. Além disso, a proporção de pacientes com hipermagnesemia não aumentou com o tratamento com dapagliflozina.¹⁸

Também foram constatados efeitos hepáticos positivos com o uso de inibidores de SGLT2, pois esta classe farmacológica melhora a esteatose hepática em pacientes com diabetes tipo 2 e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e atenua a fibrose hepática apenas em pacientes com fibrose hepática significativa.¹⁴

Por fim, estudos comprovaram efeito positivo da referida classe medicamentosa na melhora de sintomas de pacientes com síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS) e DM2. O mecanismo, provavelmente, é devido a ação dos medicamentos citados na redução do peso dos referidos pacientes, uma vez que a redução da gordura corporal é um importante pilar terapêutico para o tratamento da SAOS.⁹

Efeitos adversos relativos ao uso de inibidores de SGLT2

Atualmente, tem-se bem estabelecida a ordem de frequência dos eventos adversos já documentados referentes a classe dos inibidores de SGLT2.^{5,19} A tabela abaixo, retirada da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), dispõe tal ordem:

Reação muito comum ($\geq 1/10$): hipoglicemia (quando utilizado com sulfoniluréia ou insulina).
--

Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): monilíase vaginal, vulvovaginite, balanite e outras infecções genitais a, micção aumentada a prurido, reações alérgicas de pele (ex. rash, 14 urticárias), infecções do trato urinário (incluindo pielonefrite e urosepse), sede, aumento dos lipídios séricos
--

Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): hipovolemia, disúria, aumento da creatinina sérica, cetoacidose, taxa de filtração glomerular diminuída, aumento do hematócrito (para a dosagem 25 mg).
--

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): aumento do hematócrito (para a dosagem 10 mg).

Reação com frequência desconhecida: angioedema.

Assim sendo, diversos estudos mostraram que os inibidores de SGLT2 aumentam o risco de ITU e infecções genitais, e esses são os efeitos adversos mais comuns desta classe farmacológica. O mecanismo pelo qual ocorrem tais efeitos não é claro, mas pode estar relacionado com o fato de aumentar o nível de glicose na urina, o que proporciona um ambiente de crescimento para bactérias e microrganismos. Contudo, foi constatado que as infecções geralmente são leves a moderadas e respondem ao tratamento antimicrobiano padrão.^{8, 10}

Além disso, alguns estudos especularam que pacientes em uso de Dapagliflozina desenvolveram câncer de bexiga e câncer de mama, mas essa conclusão ainda precisa de mais ensaios clínicos para ser validada.⁸

A cetoacidose diabética é complicação mais temida relativa ao uso de inibidores do SGLT2, e ocorre por razões ainda desconhecidas. Além disso, a FDA publicou recentemente um alerta sobre a incidência de gangrena de Fournier, além do risco aumentado de fratura devido ao uso de inibidores de SGLT2, mas ressalta que são necessários mais estudos para comprovar tais fatos.⁷

Já no que tange a possível injúria renal provocada pelos inibidores de SGLT2, verificou-se que eles induzem um nível maior de *N*-acetil-beta-D-glicosaminidase (NAG) na urina, em comparação com a Metformina. A NAG (*N*-acetil-beta-D-glicosaminidase) é um marcador precoce de lesão renal aguda com origem nas células tubulares proximais e tem sido sugerido que esse marcador preveja a nefropatia diabética. O aumento da NAG não foi associado a alterações concomitantes da função renal, como creatinina sérica e depuração de creatinina, microalbuminúrica ou β 2-microglobulina. Portanto, a relevância clínica das alterações nos níveis de NAG na urina requer mais estudos para determinar se é um fenômeno temporário ou permanente que ocorre durante o tratamento com inibidores de SGLT2.¹¹

DISCUSSÃO

Além dos efeitos positivos e eventos adversos relativos ao uso de inibidores de SGLT2 elucidados por este trabalho, é de grande valia

manifestar a neutralidade desta classe medicamentosa em comparação ao placebo ou outros medicamentos em alguns aspectos que foram investigados por outros trabalhos.

Quanto ao risco de ocorrer outros eventos adversos, tais como: hipoglicemia, cefaléia, nasofaringite, diarreia, e hipovolemia, foi constatado que a dapagliflozina teve resultados semelhantes ao placebo.⁸

Já em termos de função endotelial, foi constatado que tratamento com 8 semanas de dapagliflozina não alterou a função endotelial sistêmica e os marcadores de lesão renal, exceto o NAG urinário, e proporcionou um controle glicêmico similar ao da Metformina.¹¹

Porém, apesar de o controle glicêmico tenha sido melhorado com o uso de inibidores de SGLT2, nenhum efeito na sensibilidade à insulina foi observado ao nível dos tecidos tais como músculo esquelético, fígado, miocárdio ou tecido adiposo branco e marrom, e a produção de glicose endógena permaneceu inalterada.¹⁶

Outro ponto importante para abordarmos na presente discussão é a comparação entre as diferentes variedades de inibidores de SGLT2 existentes no mercado entre eles mesmos e com outros antidiabéticos orais utilizados pela população diabética. Assim sendo, para o controle da pressão arterial, os pacientes que utilizaram Empagliflozina como parte de seu esquema medicamentoso demonstraram uma pressão arterial sistólica significativamente menor comparada à Dapagliflozina, mas não houve diferença na pressão arterial diastólica entre estes dois fármacos.²

Já a comparação entre o uso de Dapagliflozina versus Saxagliptina em pacientes com DM2 inadequadamente controlados pela metformina, a Dapagliflozina está associada a uma maior durabilidade do controle glicêmico do que a Saxagliptina entre 18 e 24 e 20 a 102 semanas de tratamento que foram observadas.¹⁵

Um estudo opôs um grupo de pacientes que receberam Dapagliflozina e outro que fez uso de Empagliflozina. A seguir, ambos os grupos foram comparados quanto à redução de peso, níveis de HDL colesterol, e o restante do perfil lipídico, e ficou evidenciado que: o peso corpo-

ral foi reduzido em ambos os grupos de pacientes. Porém, nos pacientes do grupo da Empagliflozina o peso foi reduzido em $-3,0 \pm 7,5$ kg ($P < 0,001$), enquanto o grupo Dapagliflozina foi reduzido em $-1,5 \pm 2,7$ kg. Ademais, houve uma diferença significativa no aumento do HDL, comparando os dois grupos em 52 semanas. A Empagliflozina demonstrou aumentar o colesterol HDL em $1,9 \pm 5,7$ mg / dl ($P < 0,001$) enquanto que a Dapagliflozina não demonstrou alteração significativa do HDL nos pacientes do seu grupo. Não foram medidas diferenças significativas nos outros perfis lipídicos, incluindo colesterol total, triglicerídeos e colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL).²

Ademais, quanto a possibilidade da utilização de um inibidor de SGLT2 em vez de insulina injetável como uma opção de 4ª adição em pacientes com DM2 que já receberam metformina, glimepirida e inibidores de DPP4, a terapia de combinação quádrupla com inibidores de SGLT2 poderia ser um regime terapêutico viável, pois resultou em efeitos de redução de glicose comparáveis ou ainda mais eficazes em pacientes com DM2. Tal fato também beneficia àqueles pacientes que rejeitam em utilizar a insulina. Para reforçar essa tese a combinação oral de um inibidor de SGLT2 e um inibidor de dipeptidil peptidase 4, alcançou controle glicêmico semelhante à insulina basal em pacientes com diabetes tipo 2 mal controlada com metformina, sem aumentar a hipoglicemia ou o peso corporal.¹²

Quanto a ocorrência de infecção do trato urinário, apenas a Empagliflozina não demonstrou um aumento da chance de infecção do trato urinário em comparação com o placebo. No entanto, um artigo incluído na revisão mostrou que quando Empagliflozin é usado em uma dose de 50mg, houve uma maior chance de desenvolver ITU.¹

Para finalizar a discussão sobre a comparação entre as diferentes variedades de inibidores de SGLT2 existentes no mercado entre eles mesmos constatou-se que a empagliflozina foi mais eficaz na redução da Hemoglobina Glicada (HbA1c). Além disso, o início precoce da combinação de inibidores do SGLT2 e metformina pode permitir que os pacientes alcancem os alvos da HbA1c mais rapidamente, levando a um menor tempo de controle glicêmico inadequado, bem como perda de peso e melhor con-

trole da pressão arterial. A escolha de intensificar precocemente o tratamento do DM 2 confere melhor controle glicêmico a longo prazo em comparação com a intensificação tardia^{4,17}

Portanto, mesmo com o presente estudo evidenciando os riscos e benefícios potenciais do uso dos inibidores de SGLT2 em pacientes com diabetes tipo 2, a CONITEC por meio dos seus membros presentes na sua 69ª reunião ordinária, recomendou de forma preliminar a não incorporação ao SUS da empagliflozina para pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com mais de 65 anos e doença cardiovascular estabelecida (esta foi a primeira discussão sobre a incorporação do medicamento ao SUS). O plenário considerou que existe incerteza sobre o benefício do desfecho composto, não sendo possível determinar se os benefícios de eficácia apontados para o grupo que utilizou o medicamento foram resultantes do uso desta terapia ou do tratamento concomitante das doenças cardiovasculares de base.⁵

Após estabelecida essa recomendação foram identificadas 908 contribuições (opiniões de médicos/ especialistas da área) a respeito da avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC, sendo 772 (85%) delas, discordantes totalmente. Mesmo após isto, os membros da CONITEC presentes na 72ª reunião ordinária, no dia 8 de novembro de 2018, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a não incorporação no SUS da empagliflozina para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida, sob a mesma justificativa citada acima.⁵

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Constata-se pelo presente estudo, que a eficácia relativa ao uso de inibidores de SGLT2 supera os eventos adversos em quantidade. Além disso, os eventos adversos que são comprovados cientificamente não possuem elevada mortalidade e morbidade e são facilmente controlados. Porém, mesmo com os estudos da comunidade científica comprovando a eficiência e segurança dos inibidores de SGLT2 para o tratamento do DM2, a CONITEC não recomendou a incorporação da Empagliflozina ao SUS.

CONFLITO DE INTERESSE

O autor declara não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Figueredo IR, Rose SCP, Freire NB, Patrocínio MS, Piérdona N, Bittencourt RJ. Use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and urinary tract infections in type 2 diabetes patients. Systematic review. *Rev. Assoc. Med. Bras.* (1992); 65(2): 246-252, Feb. 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.65.2.246>
2. Ku J, Lee DH, Jeon HJ, Oh TK. Empagliflozin versus dapagliflozin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin, glimepiride and dipeptidyl peptide 4 inhibitors. Cohort study. *Diabetes Research and Clinical Practice*; vol 151, p 65- 73, Mai 2019; Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.04.008>
3. H Xingyun, Wan H, Wu B. Cost-Effectiveness of Canagliflozin Versus Dapagliflozin Added to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes in China. Control case study. *Front. Pharmacol*; May 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00480>
4. Chin KL, Asenso RO, Hird TR, Magliano DJ, Zoungas S. Cost-effectiveness of first-line versus delayed use of combination dapagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes. Control case study. *Scientific Reports*; vol 9, no: 3256, Mar 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-40191-8>
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Empagliflozina para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida. Relatório de recomendação. CONITEC; Dez. 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio_Empagliflozina_DM2eDoencaCardiovascular.pdf
6. Feng M, L Haihong, Xu X, Wang J, Lyu W, Fu S. Efficacy and safety of dapagliflozin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*; 98(30): e16575, Jul 2019. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1097%2FMD.00000000000016575>
7. Huang F, Zhao Y, Wang Q, Hillebrands JL, Born JVD, Ji L, et al. Dapagliflozin Attenuates Renal Tubulointerstitial Fibrosis Associated With Type 1 Diabetes by Regulating STAT1/TGFβ1 Signaling. Randomized clinical trial. *Front. Endocrinol*; Jul 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00441>
8. Kalumpiu J. Dapagliflozin : manfaat dan risiko pada diabetes melitus tipe 2. Review Article. *Jurnal Biomedika Dan Kesehatan*; vol 2, no: 2, Jun 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.18051/JBiomed-Kes.2019.v2.i2>
9. Feng M, L Haihong, Xu X, Wang J, Lyu W, Fu S. Efficacy and safety of dapagliflozin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*; 98(30): e16575, Jul 2019. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1097%2FMD.00000000000016575>
10. Sun Q, Tang Y, Zhang M. Effect of Dapagliflozin on Obstructive Sleep Apnea in Patients with Type 2 Diabetes. Randomized clinical trial. *American Diabetes Association*; vol 68, Supplement 1, Jun 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/db19-1195-P>
11. Vijay V, KP Singh. Use of Dapagliflozin in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus: A Real-World Evidence Study in Indian Patients. Control case study. *Diabetes Technology & Therapeutics*; vol. 21, NO. 8, Jul 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0052>
12. Kong SH, Koo BK, Moon MK. Effects of Dapagliflozin on Endothelial function, Renal Injury Markers, and Glycemic Control in Drug-Naive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Randomized clinical trial. *Diabetes and Metabolism Journal*; 43 (5): 711-717, Mar 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0208>
13. Lim S, Cherney D. Effect of Dapagliflozin, a Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, on Vascular Function in Patients with Type 2 Diabetes Compared with Gliclazide. Cohort study. *American Diabetes Association*; vol 68, Supplement 1, Jun 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/db19-7-OR>
14. Brommel EJ, Muskiet MA, Baar JV, Kramer MH, Nieuwdorp M, Jolles JA, et al. ADA Presidents' Select Abstract: Dapagliflozin Reduces Measured GFR by Reducing Renal Efferent Arteriolar Resistance in Type 2 Diabetes. Randomized clinical trial. *American Diabetes Association*; vol 68, Supplement 1, Jun 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/db19-243-OR>

18. Shimizu M, Suzuki K, Kato K, Jojina T, Li-jima T, Murohisa T, et al. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. Randomized clinical trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism: A Journal of Pharmacology and Therapeutics*; vol 21, p 285-292, Fev 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/dom.13520>
19. Bailey CJ, Prado S, Wei C, Reyner D, Saraiva G. Durability of glycaemic control with dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, compared with saxagliptin, a DPP4 inhibitor, in patients with inadequately controlled type 2 diabetes. Randomized clinical trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism: A Journal of Pharmacology and Therapeutics*; vol 21, p 2564- 2569, Jul 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/dom.13841>
20. Rasku AL, Honka MJ, Kullberg J, Mononem N, Lehtimaki T, Saltevo J. The SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin Reduces Liver Fat but Does Not Affect Tissue Insulin Sensitivity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With 8-Week Treatment in Type 2 Diabetes Patients. Randomized clinical trial. *Diabetes Care*; 42(5): 931-937, Mai 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dc18-1569>
21. Vilsboll T, Ekholm E, Johnsson E, Dronamraju N, Jabbour S, Lind M. Dapagliflozin Plus Saxagliptin Add-on Therapy Compared With Insulin in Patients With Type 2 Diabetes Poorly Controlled by Metformin With or Without Sulfonylurea Therapy. Randomized clinical trial. *Diabetes Care*; Inssue 11, vol 42, Aug 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dc18-1988>
22. Toto RD, Goldenberg R, Cherton GM, Cain V, Stefansson BV, Sjostrom D, et al. Correction of hypomagnesemia by dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. Meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Diabetes and its Complications*; issue 10, vol 33, Jun 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2019.06.007>
23. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. Randomized clinical trial. *New England Journal of Medicine*; 380: 347-357, Jan 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>