

Daniela Tavares Capitão

Inibidores SGLT2: benefícios para além do controlo glicémico



Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2020

Daniela Tavares Capitão

Inibidores SGLT2: benefícios para além do controlo glicémico



Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2020

Daniela Tavares Capitão

Inibidores SGLT2: benefícios para além do controlo glicémico

Atesto a originalidade do trabalho

(Daniela Tavares Capitão)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, sob a orientação da Professora Doutora Adriana Pimenta e coorientação da Professora Doutora Renata Souto.

Resumo

Nesta dissertação pretende-se identificar e clarificar os principais benefícios dos inibidores SGLT2 para além do controlo glicémico nomeadamente na diminuição do peso corporal, da pressão arterial, do ácido úrico e no aumento dos níveis de eritropoietina. Procura-se ainda demonstrar a eficácia dos inibidores SGLT2 na vertente cardiovascular designadamente, na redução da morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca e na vertente renal com a diminuição do seu declínio.

Foi realizada uma extensa revisão bibliográfica com o intuito de análise do estado atual em termos de conhecimento nesta área, reconhecendo as lacunas existentes e percebendo de que forma a ciência está a evoluir no desenvolvimento do tema.

Assim, demonstrou-se que a utilização dos inibidores SGLT2 abriram um novo caminho na medicina clínica que vai além do tratamento da diabetes mellitus tipo 2 (DM 2). Isto é, verificou-se que os benefícios cardiovasculares ocorrem nos pacientes na presença ou ausência de DM 2, nomeadamente, com reduções significativas: na hospitalização por insuficiência cardíaca, na taxa de enfarte do miocárdio, no surgimento de acidente vascular cerebral e na morte cardiovascular.

Em relação aos benefícios renais verificou-se que os pacientes com doença renal crónica tinham um risco significativamente menor: de declínio sustentado de pelo menos 50% na taxa de filtração glomerular, doença renal em estágio terminal ou morte por causas renais, independente da presença ou ausência de DM 2.

Os aspetos relacionados com a farmacovigilância dos inibidores SGLT2 também confirmaram a segurança na utilização destes medicamentos.

Palavras-chave: Diabetes *Mellitus*, inibidores SGLT2, empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina, benefícios cardiovasculares e renais, resultados clínicos, perfil segurança.

Abstract

This dissertation aims to identify and clarify the main benefits of SGLT2 inhibitors in addition to glycemic control, specifically, regarding the reductions of body weight, blood pressure, uric acid, and increased levels of erythropoietin. The effectiveness of SGLT2 inhibitors in the cardiovascular aspect, namely, in the reduction of cardiovascular death and hospitalization to heart failure and in the renal aspect with the reduction of its decline is demonstrate.

An extensive literature review was conducted to analyze the current state of the art in this area, recognizing the existing gaps and understanding how science is evolving in the development of the theme.

Thus, it was demonstrated that the use of SGLT2 inhibitors opened a new path in clinical medicine that goes beyond the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM 2). That is, it was found that the cardiovascular benefits occur in patients in the presence or absence of DM 2, namely, with significant reductions: in hospitalization for heart failure, in the rate of myocardial infarction, in the appearance of stroke and in cardiovascular death.

Regarding kidney benefits, it was found that patients with chronic kidney disease had a significantly lower risk: of sustained decline in glomerular filtration rate of at least 50%, end-stage kidney disease or death from kidney causes, regardless of the presence or absence of DM 2.

The aspects related to the pharmacovigilance of SGLT2 inhibitors have also confirm the safety in the use of these drugs.

Keywords: Diabetes Mellitus, SGLT2 inhibitors, empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin, cardiovascular and renal benefits, outcome trials, safety profile.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, o meu agradecimento à Professora Doutora Adriana Pimenta, pela sua orientação, prontidão e disponibilidade, bem como a partilha de conhecimentos científicos que ao longo destes meses foram essenciais e que contribuíram para o desenvolvimento deste projeto.

Agradeço de igual forma à Professora Doutora Renata Souto pela coorientação e pela sua ajuda nesta fase final.

Aos meus pais e à minha irmã, por tudo o que fizeram durante este processo e em toda a minha vida que me permitiram chegar até aqui e seguir os meus sonhos. Ao meu namorado, pelo apoio incondicional e palavras certas que foram importantes nesta longa caminhada. Agradeço por todo o apoio que recebi da parte deles porque sem isso nada disto seria possível.

Aos meus amigos e colegas de trabalho, agradeço por todo o apoio durante este processo. Aos que me davam alento para continuar, à paciência que tiveram nos dias mais duros, à disponibilidade prestada e principalmente por me mostrarem que todo o meu esforço valerá a pena.

Um último agradecimento às minhas colegas de curso. Todos os dias foram pequenas vitórias no nosso percurso. A nossa união aligeirou os tempos difíceis por que passamos. Guardo um pouco de cada uma no coração, para a vida.

Índice

Índice de figuras	VI
Índice de tabelas	VII
Abreviaturas	VIII
I. Introdução	1
II. Diabetes Mellitus	3
2.1. Diagnóstico clínico.....	5
2.2. Tratamento da diabetes.....	6
2.2.1. Tratamento não farmacológico.....	6
2.2.2. Tratamento farmacológico	6
III. Inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2)	9
3.1. Papel dos rins na reabsorção da glicose	9
3.2. Desenvolvimento clínico dos inibidores SGLT2	13
3.2.1. Canagliflozina	15
3.2.2. Dapagliflozina	17
3.2.3. Empagliflozina	19
3.3. Eficácia dos inibidores SGLT2 no controlo da glicemia	20
3.4. Efeitos adversos dos inibidores SGLT2.....	21
3.4.1. Infecções do trato geniturinário	22
3.4.2. Cetoacidose diabética.....	23
3.4.3. Amputação	23
3.4.4. Fraturas ósseas	24
3.4.5. Hipotensão/Desidratação/ Depleção de volume.....	25
3.4.6. Alterações no perfil lipídico.....	26
IV. Benefícios para além do controlo glicémico dos inibidores SGLT2	27
4.1. Redução da pressão arterial.....	28

4.2.	Redução do peso corporal	28
4.3.	Redução do ácido úrico	29
4.4.	Melhoria nos níveis de eritropoietina.....	31
4.5.	Benefícios cardiovasculares	32
4.6.	Evidência de potenciais benefícios renais dos inibidores SGLT2	38
V.	Conclusão	43
VI.	Bibliografia	44

Índice de figuras

Figura 1. Algoritmo de tratamento em diabéticos sem doença cardiovascular aterosclerótica, doença renal crónica ou insuficiência cardíaca	8
Figura 2. Transporte renal de glicose	11
Figura 3. Reabsorção tubular renal de glicose	12
Figura 4. Estrutura química da florizina e dos candidatos a inibidores SGLT2	14
Figura 5. Estrutura química da canagliflozina	15
Figura 6. Estrutura química da dapagliflozina	17
Figura 7. Estrutura química da empagliflozina	19
Figura 8. Mecanismos sugeridos para os benefícios cardiovasculares e renais dos inibidores de SGLT2. AGE, produto final de glicação avançada; RAGE, recetor para produtos finais de glicação avançada	27
Figura 9. Potencial mecanismo pelo qual os inibidores de SGLT2 aumentam a produção de eritropoietina	31

Índice de tabelas

Tabela 1. Resultados da segurança dos inibidores SGLT2 nos ensaios clínicos.....	22
Tabela 2. Características e resultados dos três principais ensaios clínicos com os inibidores SGLT2.....	33
Tabela 3. Características e resultados dos três principais estudos observacionais com os inibidores SGLT2	35
Tabela 4. Resultado do estudo CREDENCE realizado com canagliflozina (100 mg)....	39

Abreviaturas

ADA – *American Diabetes Association*

ADO – Antidiabéticos Oraís

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CANVAS – Ensaio clínico da canagliflozina para avaliação cardiovascular, do inglês *Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study*

DCV – Doenças Cardiovasculares

DECLARE-TIMI 58 – Ensaio do efeito cardiovascular da dapagliflozina, do inglês *The Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58*

DGS – Direção Geral da Saúde

DM – Diabetes Mellitus

DM 1 – Diabetes Mellitus tipo 1

DM 2 – Diabetes Mellitus tipo 2

DMG – Diabetes Mellitus Gestacional

DPP4 – Dipeptidilpeptidase-4

DRC – Doença renal crónica

EMA – Agência Europeia do Medicamento, do inglês *European Medicines Agency*

EMPA-REG OUTCOME – Ensaio de eventos cardiovasculares associados à empagliflozina, do inglês *Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients*

EUA – Estados Unidos da América

FDA – Administração Federal de Alimentos e Medicamentos, do inglês *Food and Drug Administration*

GLP-1 – Agonistas dos recetores péptido-1 similar ao glucagon, do inglês *glucagon-like peptide 1*

HbA_{1c} – Hemoglobina glicada

HDL – Lipoproteína de alta densidade, do inglês *high density lipoprotein*

HR – Razão de riscos, do inglês *hazard ratio*

IC – Insuficiência cardíaca

LDL – Lipoproteína de baixa densidade, do inglês *low density lipoprotein*

OMS – Organização Mundial da Saúde

PA – Pressão arterial

SGLT2 – Co-transportador de sódio-glicose 2, do inglês *sodium-glucose cotransporter*

2

TFG – Taxa de filtração glomerular

I. Introdução

A Diabetes *Mellitus* (DM) apresenta uma prevalência elevada e crescente a nível mundial. Portugal tem uma das taxas de prevalência mais elevadas da Europa, com elevado predomínio da Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM 2), para a qual é possível a instituição de medidas de prevenção e rastreio. A DM acarreta elevados custos pessoais, sociais e económicos (Vale et al., 2019).

Estima-se que atualmente a DM afete mais de um milhão de portugueses. O peso desta doença crónica torna-se esmagador quando a mesma é reconhecida como a principal causa de cegueira e de amputações não traumáticas, bem como uma das maiores razões para o desenvolvimento de doença renal cónica, assim como causa importante de mortalidade precoce e de redução de anos de vida saudável. Além do seu peso na esfera pessoal, tem impacto na dinâmica familiar e social (Vale et al., 2019).

O diagnóstico precoce das complicações crónicas da DM e respetivo tratamento é outra prioridade, pois pode controlar a progressão para formas mais graves das mesmas. Nomeadamente, pode prevenir casos de cegueira, insuficiência renal com necessidade de hemodiálise ou amputações dos membros inferiores (Vale et al., 2019).

A incidência da DM 2 e as suas complicações cardiovasculares e renais estão a aumentar. Assim, juntamente com as intervenções no estilo de vida, várias classes de medicamentos são prescritas para os pacientes com o objetivo de prevenir/tratar a DM 2 e as suas complicações microvasculares e macrovasculares. Entre os fármacos antidiabéticos, a metformina é proposta como agente farmacológico inicial para o tratamento da DM 2, mas a adição de um segundo fármaco é necessário em muitos pacientes. Os medicamentos antidiabéticos disponíveis para pacientes com DM 2 tratados com metformina ou com intolerância à metformina incluem agentes orais, como sulfonilureias, tiazolidinedionas, inibidores da dipeptidilpeptidase-4 (DPP-4) e os inibidores seletivos do transportador ligado à glicose de sódio tipo 2 (SGLT2) e agentes parenterais, como os agonistas do recetor peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e insulinas (Filippas-Ntekouan, Filippatos e Elisaf, 2018).

O uso de inibidores de SGLT2 tem sido associado a vários benefícios metabólicos e cardiovasculares em pacientes com DM 2, prevendo-se que a sua taxa de prescrição aumente substancialmente. Portanto, o conhecimento do seu perfil de segurança é de especial importância (Filippas-Ntekouan, Filippatos e Elisaf, 2018).

As doenças cardiovasculares (DCV), incluindo insuficiência cardíaca, são uma das principais causas de morbilidade e mortalidade em pessoas com DM 2. Após avaliação dos perfis de segurança dos medicamentos antidiabéticos, a terapêutica com os inibidores SGLT2 mostrou uma redução do risco cardiovascular e renal, diminuição da pressão arterial, perda de peso, redução de ácido úrico e uma melhoria nos níveis de eritropoietina, nos indivíduos com DM 2 (Ali et al., 2019).

A metodologia aplicada nesta dissertação é uma revisão bibliográfica. A recolha da bibliografia foi efetuada através da pesquisa de artigos científicos entre os meses de novembro de 2019 a outubro de 2020. A pesquisa foi realizada nas bases de dados *PubMed* e *Google Scholar*. Adicionalmente, realizou-se uma pesquisa dos resumos das características do medicamento (RCM) de cada um dos inibidores SGLT2, através do *Infomed*.

Para proceder às pesquisas foi necessário definir palavras-chaves, em português e inglês, sendo estas: diabetes *mellitus*, inibidores SGLT2 (*SGLT2 inhibitors*), empagliflozina (*empagliflozin*), canagliflozina (*canagliflozin*), dapagliflozina (*dapagliflozin*), benefícios cardiovasculares e renais (*cardiovascular and renal benefits*), resultados clínicos (*outcome trials*), perfil segurança (*safety profile*).

Os critérios de inclusão estabelecidos foram a pesquisa de informação dos últimos dez anos em artigos científicos e revistas científicas, em português e inglês. Através da combinação das palavras chaves benefícios cardiovasculares e inibidores SGLT2 obteve-se um total de 8930 publicações.

Para a definição do corpo documental efetuou-se uma análise preliminar dos resumos/*abstracts*. Seguidamente, os artigos selecionados foram analisados na íntegra, eliminando registos duplicados e artigos fora do âmbito da pesquisa. O corpo documental ficou então definido em 53 artigos científicos.

II. Diabetes *Mellitus*

A Diabetes *Mellitus* (DM) pertence ao grupo de doenças metabólicas de etiologia múltipla caracterizada por uma hiperglicemia crónica com distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas, resultantes da deficiente secreção e/ou ação da insulina (Kharroubi, 2015).

Em 2015, de acordo com o Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico, a prevalência padronizada da DM na população residente em Portugal, com idades entre os 25 e 74, era de 9,9% sendo mais elevada nos homens (prevalência de 12,1%), que nas mulheres (prevalência de 7,8%). Neste estudo, 13% das pessoas com DM, desconheciam o diagnóstico (Vale et al., 2019).

Em relação a 2017, a Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE), na sua publicação de 2018, apontava para uma prevalência padronizada de Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM 1) e tipo 2 (DM 2) diagnosticadas em Portugal, de 9,9% na população entre os 18 e os 99 anos (Vale et al., 2019).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) e *American Diabetes Association* (ADA) classificam a DM em quatro categorias gerais: DM 1, DM 2, DM Gestacional e outros tipos específicos de DM.

A DM 1 é uma doença autoimune resultante da destruição das células β do pâncreas de indivíduos geneticamente suscetíveis, levando à ausência de produção de insulina sendo mais dominante em crianças ou jovens podendo, no entanto, aparecer em adultos ou idosos (Kharroubi, 2015). As causas da DM 1 ainda não são totalmente claras, mas há a possibilidade de estarem relacionadas com fatores genéticos, ambientais e imunológicos. O tratamento consiste na administração diária de insulina de forma a normalizar os níveis de glicose no sangue (Baynest, 2015).

A DM 2 corresponde a 90-95% dos pacientes com diabetes e a maioria são adultos. Esta patologia caracteriza-se por um estado de hiperglicemia resultante da resistência à insulina e da progressiva disfunção das células β do pâncreas, com diminuição da secreção de insulina. A DM 2 pode ocorrer devido a fatores ambientais, entre os quais os hábitos de

vida, como alimentação hipercalórica e o sedentarismo e, por vezes, o stress (Gavina e Heitor, 2019). O tratamento consiste na alteração do estilo de vida e na administração de antidiabéticos orais, visto que estes doentes não são dependentes de insulina exógena. Contudo, em caso de glicemias descontroladas pode ser necessário a administração de insulina para o seu controlo.

A Diabetes *Mellitus* Gestacional (DMG) é definida clinicamente como uma tolerância diminuída aos hidratos de carbono, com início ou primeiro diagnóstico durante a gestação. Tal ocorre, devido às hormonas placentárias que tanto contribuem para o aumento da resistência à insulina como para a diminuição da produção desta hormona pelas células β pancreáticas, o que leva à acumulação de glicose no sangue e consequentemente à hiperglicemia (Amaral et al., 2015).

Numa fase inicial, o tratamento consiste em terapêutica não farmacológica, designadamente, em terapêutica nutricional, com um plano alimentar personalizado de acordo com o estado nutricional, antecedentes clínicos, hábitos alimentares e socioculturais da grávida. No entanto, quando os objetivos glicémicos não são atingidos num período de 1 a 2 semanas, após implementação das medidas não farmacológicas, a terapêutica farmacológica deve ser iniciada. A avaliação do crescimento fetal durante o 3º trimestre pode determinar o início, bem como, o ajuste da terapêutica farmacológica. As opções terapêuticas englobam a administração de antidiabéticos orais (ADO) como a metformina e glibenclamida ou administração de insulina. A terapêutica com ADO, é uma alternativa segura, visto que, tem sido alvo de vários estudos que têm demonstrado a sua segurança e eficácia, não havendo diferenças comparativamente à insulina na evolução da gravidez e complicações neonatais (Amaral et al., 2015).

Os outros tipos específicos de DM correspondem a situações em que a DM é consequência de um processo etiopatogénico identificado, como: defeitos genéticos da célula β , defeitos genéticos na ação da insulina, doenças do pâncreas exócrino, endocrinopatias diversas e DM induzida por químicos ou fármacos (DGS, 2011).

2.1. Diagnóstico clínico

O diagnóstico clínico da diabetes é, na maioria das vezes, sugerido pela presença frequente da tríade de sintomas característicos: poliúria (aumento da necessidade de urinar), polidipsia (aumento da sede) e polifagia (aumento da sensação de fome). Sendo confirmado através de métodos laboratoriais.

Segundo a DGS, o diagnóstico de diabetes é feito com base nos seguintes parâmetros e valores para plasma venoso na população em geral:

- a) Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl (ou $\geq 7,0$ mmol/l); ou
- b) Sintomas clássicos + glicemia ocasional ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l); ou
- c) Glicemia ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l), na prova de tolerância à glicose oral (PTGO); ou
- d) Hemoglobina glicada A1c (HbA_{1c}) $\geq 6,5\%$.

A hemoglobina glicada (HbA_{1c}) é uma forma de hemoglobina que resulta de uma ligação não enzimática e irreversível entre a glicose em circulação sanguínea e a hemoglobina A (HbA), sendo útil na identificação dos níveis de glicemia dos últimos 120 dias, que corresponde à duração média de vida do glóbulo vermelho (Pasupathi et al., 2010). Assim, a sua concentração sanguínea depende da semivida do glóbulo vermelho, e da concentração de glicose sanguínea, sendo a sua taxa de formação diretamente proporcional à concentração de glicose. Deste modo, quanto mais constantes tenham sido os períodos de hiperglicemia ao longo dos últimos três ou quatro meses, mais elevados serão os valores de HbA_{1c} (Netto et al., 2009).

A PTGO é indicada quando os níveis de glicemia se encontram acima de 126 mg/dl em jejum e acima de 200 mg/dl em medições casuais. Nesta prova procede-se à determinação da glicemia em jejum após 2 horas da ingestão de 75 g de glicose, sendo necessário um jejum prévio de 8 horas (DGS, 2011).

Numa pessoa assintomática, o diagnóstico de diabetes, não deve ser realizado com base num único valor anormal de glicemia de jejum ou de HbA_{1c}, devendo ser confirmado através de uma segunda análise, após uma a duas semanas (DGS, 2011).

2.2. Tratamento da diabetes

A diabetes é uma doença crónica multifatorial, cujo tratamento depende da conjugação de três fatores: alimentação, atividade física e tratamento farmacológico.

2.2.1. Tratamento não farmacológico

A adoção de um estilo de vida saudável, através de uma alimentação equilibrada, controlo do peso e aumento da atividade física, constituem a base do tratamento da DM e são transversais a todas as fases do mesmo (Duarte et al., 2018) .

Uma alimentação equilibrada traz várias vantagens nomeadamente: manter um peso adequado; normalizar as glicemias e ajudar a controlar comorbilidades (tensão arterial, níveis colesterol, etc.) e diminuir o risco de complicações associadas à DM (por ex.: doença cardíaca e renal).

2.2.2. Tratamento farmacológico

O tratamento da DM 1 consiste na administração diária de insulina de origem exógena, visto que os indivíduos apresentam insuficiência insulínica pancreática.

No tratamento da DM 2 a utilização de qualquer fármaco deve ter em conta o balanço entre a eficácia na redução da glicemia, o perfil de efeitos secundários, os potenciais benefícios adicionais, os custos e, ainda, outros aspetos práticos como a posologia e a necessidade de monitorização da glicemia (Duarte et al., 2018).

A metformina é geralmente o fármaco de eleição para o tratamento inicial, visto que é eficaz, seguro, tem efeito neutro sobre o peso, baixo custo e possíveis benefícios na redução de eventos cardiovasculares. A insuficiência renal constitui um dos principais fatores limitantes na sua utilização, dado que, a metformina é excretada sob a forma inalterada na urina, o que pode levar à sua acumulação em situações de insuficiência renal com conseqüente possibilidade de ocorrer acidose láctica (DGS, 2011). No entanto há uma

evidência crescente de que se trata de uma opção segura nas situações de doença renal ligeira a moderada estabilizada (Duarte et al., 2018).

Nos casos em que a metformina esteja contraindicada ou não seja tolerada deve-se optar por uma outra classe farmacológica, embora as escolhas sejam mais limitadas na presença de insuficiência renal. Nos doentes renais crónicos e de elevado risco cardiovascular é segura e preferencial a utilização dos inibidores SGLT2 e também dos agonistas dos recetores GLP-1 (Duarte et al., 2018).

Se nos doentes com DM 2 (sem doença cardiovascular aterosclerótica, doença renal crónica ou insuficiência cardíaca) a terapêutica com a metformina isoladamente não atingir o valor alvo de HbA_{1c} individualizado decorridos 3 a 6 meses, prossegue-se para a terapêutica dupla, isto é, à metformina associa-se mais um fármaco, escolhido tendo em conta fatores específicos do indivíduo com diabetes e/ou da doença, de uma das seguintes classes de antidiabéticos: sulfonilureia, glitazona, inibidor da dipeptidilpeptidase-4 (DPP4), inibidor SGLT2, agonistas dos recetores GLP-1, ou insulina basal (Figura 1) (DGS, 2011). Caso não seja atingido o valor alvo com a terapêutica dupla instituída, prossegue-se com a associação de três fármacos. Quando, ainda assim, os objetivos não são alcançados, o tratamento é alterado para terapêutica injetável em associação (Figura 1).

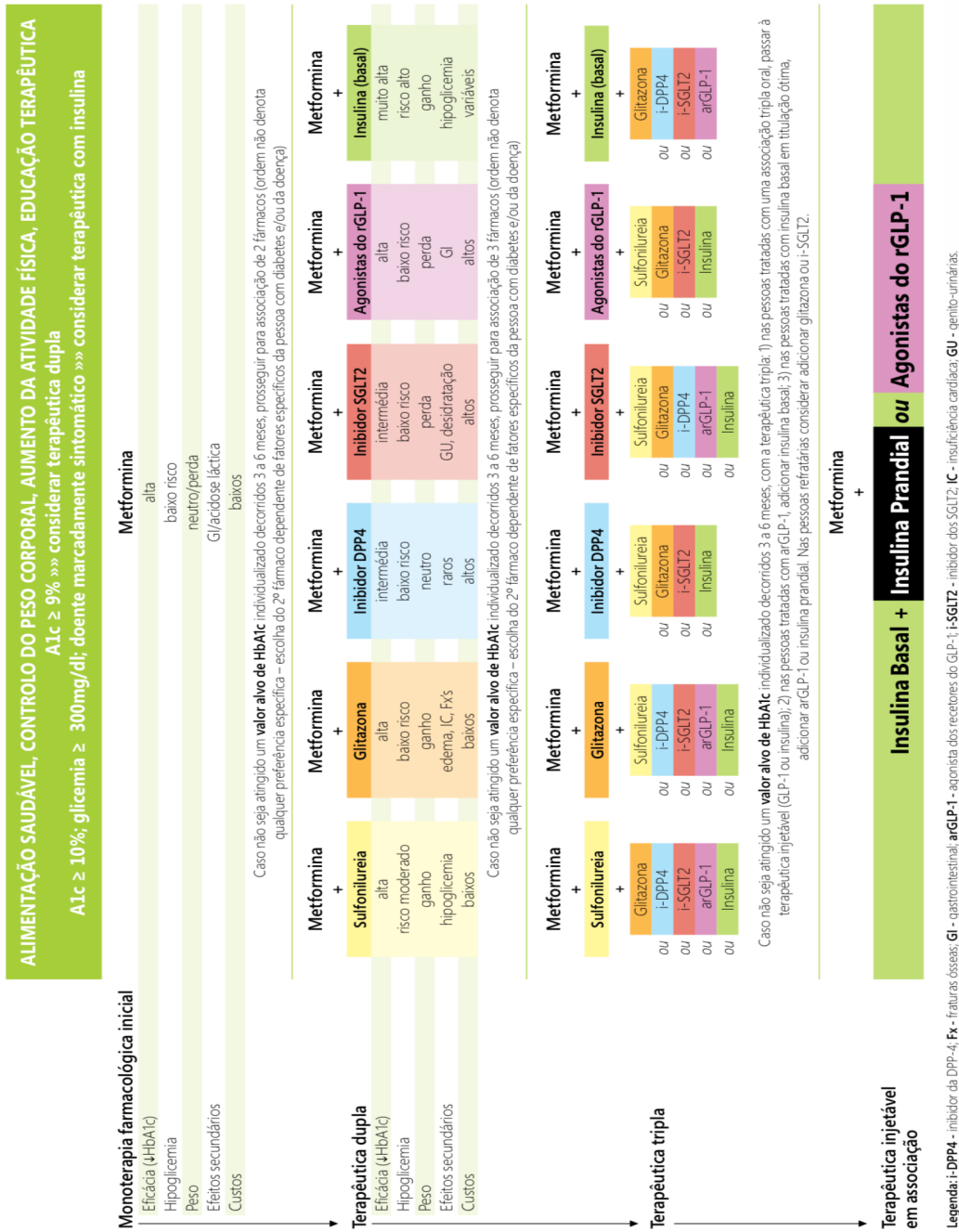


Figura 1. Algoritmo de tratamento em diabéticos sem doença cardiovascular aterosclerótica, doença renal crónica ou insuficiência cardíaca (retirado de Duarte et al., 2018).

III. Inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2)

Os inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) pertencem a uma nova classe de fármacos que reduzem as concentrações plasmáticas de glicose, através da inibição da sua reabsorção pelo rim, com o conseqüente aparecimento de glicosúria. Esta classe de fármacos diminui os níveis de HbA_{1c} independentemente da sensibilidade à insulina ou da funcionalidade das células β pancreáticas. Por esta razão, pode exercer os seus efeitos anti-hiperglicémicos em combinação com qualquer outra classe de antidiabéticos orais e com a insulina (Ferrannini e Solini, 2012).

3.1. Papel dos rins na reabsorção da glicose

Os rins desempenham um papel importante na regulação da homeostasia da glicose, quer através da via da gliconeogénese (produção de glicose para a circulação sanguínea), quer pela reabsorção de glicose resultante da filtração glomerular (Nauck, 2014).

Em indivíduos saudáveis aproximadamente 160-180 g de glicose são filtradas diariamente pelos rins e entram no sistema tubular renal. Mais de 99% dessa glicose, filtrada pelos glomérulos, é reabsorvida pelo túbulo renal proximal e retorna à circulação, de modo que praticamente nenhuma glicose é excretada na urina (Nauck, 2014; Vallon, 2015).

A capacidade do túbulo proximal de reabsorver a glicose aumenta à medida que a carga de glicose filtrada aumenta, o que pode ocorrer quando a sua concentração no plasma ou a taxa de filtração glomerular (TFG) aumentam, até que seja atingida a capacidade máxima de transporte desta espécie. Uma vez atingido esse nível, o excesso de glicose não pode ser reabsorvido e é excretado na urina (glicosúria) (Nauck, 2014).

A reabsorção renal de glicose é mediada por duas famílias distintas de transportadores de glicose que atuam sinergicamente para esse efeito. Os membros da família GLUT, do inglês *glucose transporters*, responsáveis pela difusão facilitada de glicose de acordo com o seu gradiente de concentração (transporte facilitado) e os co-transportadores de sódio e glicose, membros da família SGLT, do inglês *sodium-Glucose cotransporters* que

transportam glicose contra o seu gradiente de concentração. Este mecanismo de transporte é considerado ativo, secundariamente, visto que depende do gradiente eletroquímico de sódio gerado pela Na^+/K^+ ATPase (Nauck, 2014; Calado e Nunes, 2015; Fioretto, Giaccari e Sesti, 2015).

Foram encontrados 14 membros da família de GLUTs, tendo estes sido divididos em três classes, com diferentes especificidades, propriedades cinéticas e perfis de expressão tecidual (Deng e Yan, 2016).

Os GLUTs têm a capacidade de realizar fluxo bidirecional de glicose, sendo o gradiente do substrato que determina a direção intra ou extracelular da glicose. Sendo um substrato energético que está constantemente a ser consumido nas células, as forças de gradiente garantem um influxo do substrato na maioria dos diferentes tipos celulares, através dos diversos tipos de GLUTs (Poudel, 2013).

Desta família é de destacar o GLUT4, envolvido na captação mediada pela insulina de glicose no músculo e tecido adiposo, o GLUT1, responsável pelo transporte de glicose dependente da insulina, sendo expresso em alguns tecidos, incluindo eritrócitos e células endoteliais, e o GLUT2, presente nas células epiteliais do intestino e túbulo renal, nas quais a glicose é transportada acoplada ao sódio (Na^+) pelos SGLTs, elevando a concentração intracelular do substrato, para que ocorra um efluxo a favor do gradiente de concentração na membrana basolateral dessas células. Assim, a glicose difunde-se passivamente no espaço intercelular através de transportadores de glicose (GLUT2) (Figura 2) (Fioretto, Giaccari e Sesti, 2015; Navale e Paranjape, 2016).

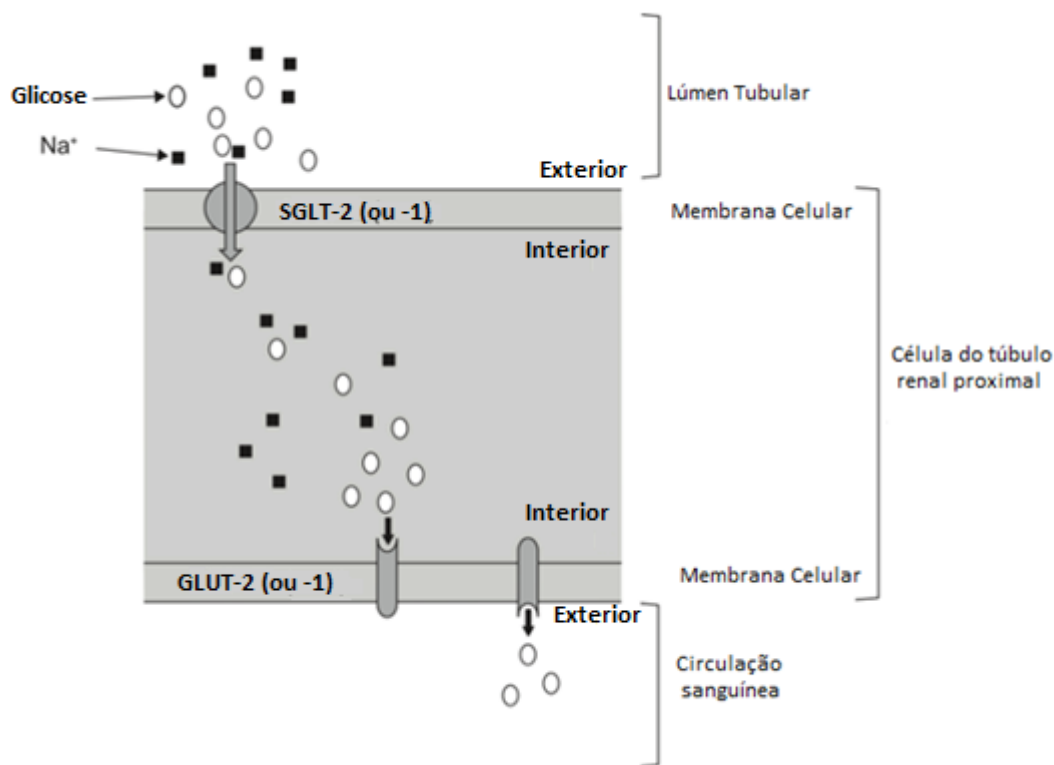


Figura 2. Transporte renal de glicose (adaptado de Nauck, 2014).

Os co-transportadores de sódio-glicose, nomeadamente SGLT1 e SGLT2, desempenham um papel crucial na reabsorção de glicose. Os SGLT1 (também conhecidos por SLC5A1) são responsáveis por grande parte de captação de glicose para o intestino, enquanto os SGLT2 (também conhecidos por SLC5A2) são responsáveis pela maioria da reabsorção no sistema tubular renal (Hardman e Dubrey, 2011; Rieg e Vallon, 2018; Peene, 2014).

A reabsorção ativa de glicose do lúmen tubular para o interior da célula epitelial é levada a cabo via SGLT2 ou SGLT1, de localização apical, sendo que o posterior retorno à circulação é mediada por GLUT2 ou GLUT1, de expressão basolateral (Calado e Nunes, 2015).

As proteínas SGLT2 estão localizadas nos segmentos do túbulo contornado proximal (segmento S1 e S2) e são caracterizadas pela elevada capacidade de transporte e baixa afinidade, sendo que são capazes de reabsorver cerca de 90% da glicose renal filtrada (Figura 2). Os restantes 10% são removidos no segmento reto distal (segmento S3) pelas proteínas SGLT1, que apresentam uma elevada afinidade e baixa capacidade de transporte (Figura 3). Assim, em condições fisiológicas, toda e qualquer glicose filtrada

é reabsorvida. As SGLT1 também são extensivamente expressas na pequena porção intestinal, onde desempenham um papel significativo na absorção de glicose no trato gastrointestinal (Hardman e Dubrey, 2011; Calado e Nunes, 2015).

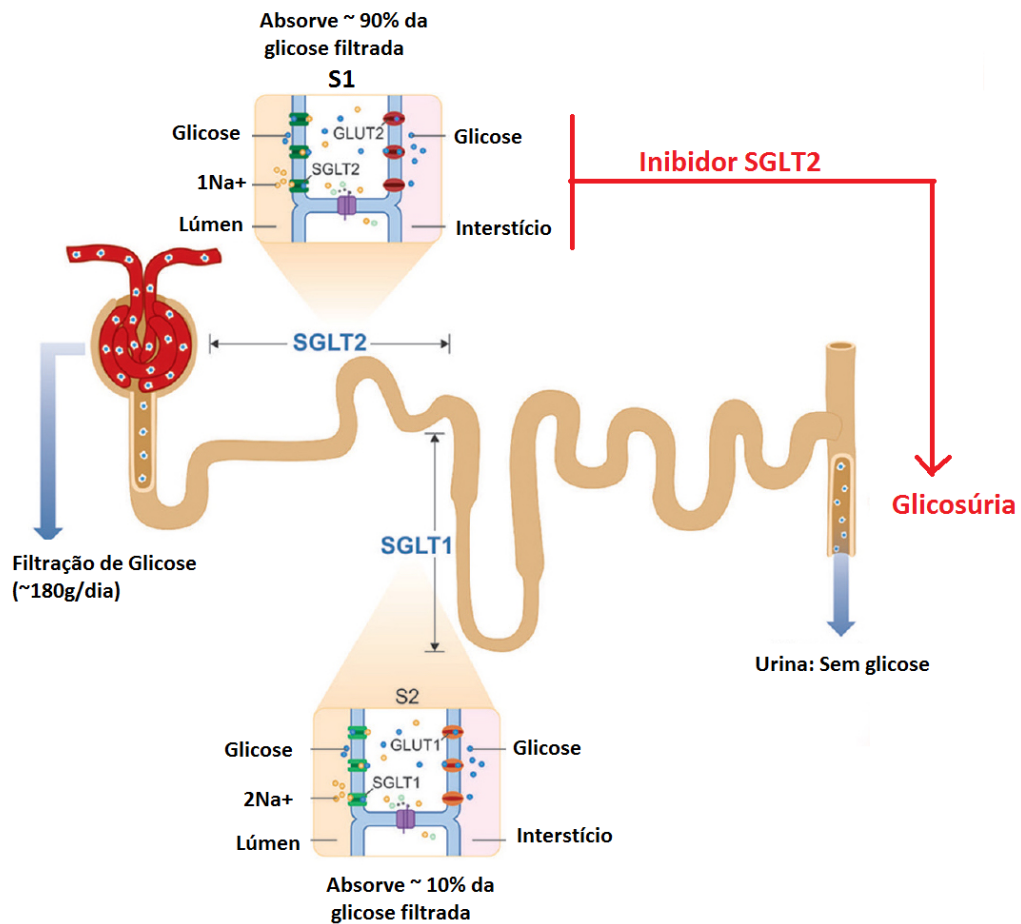


Figura 3. Reabsorção tubular renal de glicose (adaptado de Kalra et al. 2017).

3.2. Desenvolvimento clínico dos inibidores SGLT2

O desenvolvimento de fármacos inibidores SGLT2 iniciou-se com estudos do efeito da florizina, um glicósido natural encontrado na casca das raízes de árvores frutíferas e descoberto há mais de 150 anos, sobre a utilização da glicose a nível renal. Esses estudos demonstraram que a florizina bloqueia o transporte de glicose em vários tecidos, incluindo no rim e intestino delgado. Mais tarde, verificou-se que tal ocorria devido à inibição das proteínas SGLT. A florizina é um inibidor competitivo não seletivo dos SGLT1 e dos SGLT2, no entanto tem maior afinidade para os SGLT2 (Nauck, 2014).

Na década de 1980, foram investigadas as propriedades antidiabéticas da florizina em ratos parcialmente pancreatectomizados e verificou-se que a glicosúria induzida pela florizina era associada à normalização da glicose plasmática, sem induzir hipoglicemia. A florizina também normalizou a sensibilidade à insulina nesses ratos, mas não afetou a ação da insulina nos animais controlo (ratos não pancreatectomizados). A glicosúria subsequente reverteu a resistência à insulina e a interrupção da florizina levou ao retorno da hiperglicemia e da resistência à insulina. Apesar destes resultados, este fármaco não foi considerado adequado para o desenvolvimento clínico no tratamento da diabetes por ser potencialmente tóxico e devido à sua baixa biodisponibilidade oral, visto que, a florizina é metabolizada a floretina pela glucosidase no intestino e, por esta razão, a sua administração teria de ser por via parentérica. Além disso, a floretina é um potente inibidor do GLUT1, o que poderia levar à redução do transporte de glicose para outros tecidos, nomeadamente para o sistema nervoso central (Hardman e Dubrey, 2011; Nauck, 2014).

Consequentemente, a pesquisa farmacêutica incidiu na procura de alternativas à florizina que possuíssem maior estabilidade/biodisponibilidade e seletividade para o SGLT2, tendo sido avaliados análogos O- e C-glicosídeos (Figura 4) (Nauck, 2014).

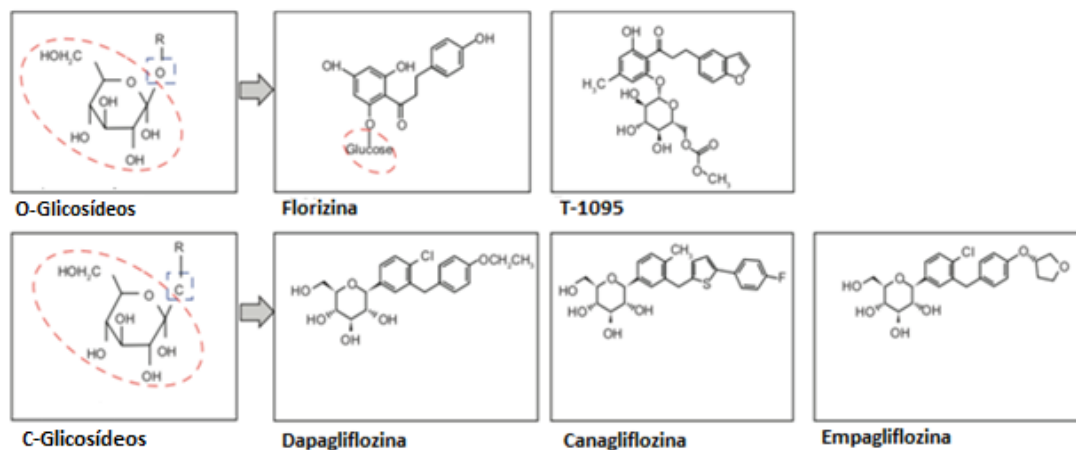


Figura 4. Estrutura química da florizina e dos candidatos a inibidores SGLT2 (adaptado de Nauck, 2014).

Os candidatos O-glicosídeos, como a sergliflozina e T-1095 foram investigados primeiro, mas foram descontinuados precocemente no desenvolvimento clínico, provavelmente por razões relacionadas com a inibição não seletiva do SGLT2 e/ou por questões de biodisponibilidade. Em contrapartida os candidatos C-glicosídeos foram bem-sucedidos e vários compostos progrediram para ensaios clínicos e subsequente aprovação (Nauck, 2014).

Na Europa e nos Estados Unidos da América (EUA) foram aprovados pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) e pela Administração Federal de Alimentos e Medicamentos (FDA), respetivamente, a utilização de três inibidores SGLT2: canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina existindo outros em desenvolvimento clínico (Scheen, 2016).

3.2.1. Canagliflozina

A canagliflozina, desenvolvido pela *Johnson & Johnson e New Brunswick*, foi o primeiro inibidor SGLT2 a ser aprovado pela FDA em março de 2013 e o segundo aprovado pela EMA em setembro de 2014 (Figura 5) (Grempler et al., 2012).

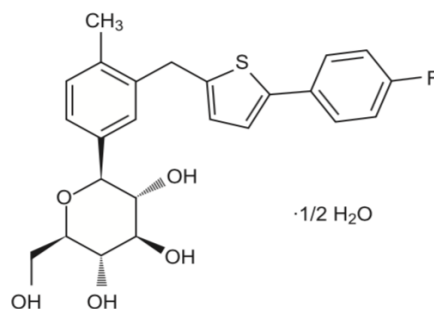


Figura 5. Estrutura química da canagliflozina.

É um inibidor competitivo, reversível e altamente seletivo do SGLT2 (250 vezes mais seletivo para SGLT2, do que para SGLT1). É administrada por via oral, rapidamente absorvida no trato gastrointestinal, atingindo o pico de concentração plasmática em 1-2 horas. No plasma encontra-se extensivamente ligada a proteínas plasmáticas, nomeadamente à albumina sérica (~ 99%) (Haas et al., 2014; Devineni e Polidori, 2015).

Os efeitos sistémicos da canagliflozina foram observados utilizando uma ampla faixa de dosagens (50-1600 mg) com uma biodisponibilidade oral de 65%. A administração de canagliflozina em simultâneo com refeições com alto teor de gordura não teve um impacto significativo na sua biodisponibilidade. No entanto, com base no seu potencial de reduzir as excursões plasmáticas de glicose pós-prandial, devido à demora na absorção intestinal de glicose, recomenda-se que administração de canagliflozina seja realizada antes da primeira refeição do dia (Sarnoski-Brocavich e Hilas, 2013; Devineni e Polidori, 2015).

A sua excreção ocorre predominantemente pelas fezes (~60%) e em menor quantidade pela urina (~33%) (Devineni e Polidori, 2015). É metabolizada via uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferase, originando dois metabólitos farmacologicamente inativos, M7 e M5, que são principalmente excretados pela urina (Haas *et al.*, 2014).

A canagliflozina é comercializada como substância ativa do medicamento *Invokana*[®] nas dosagens de 100 e 300 mg. Apresenta-se na forma farmacêutica de comprimidos revestidos por película e devem ser administrados por via oral, uma vez por dia, de preferência antes da primeira refeição do dia. A dose inicial de tratamento recomendada é de 100 mg, podendo ser aumentada para 300 mg em casos que necessitam de um controlo glicémico mais apertado (Janssen-Cilag, 2013).

Em junho de 2019, foi aprovado para participação, em Portugal, o medicamento *Vokanamet*[®] que consiste na junção de duas substâncias ativas: metformina (1000 mg) e canagliflozina (50 mg). É indicado em adultos com DM 2, como adjuvante na dieta e exercício, nos doentes controlados insuficientemente com as doses máximas toleradas de metformina isoladamente ou em associação com outros medicamentos para a DM e nos doentes já em tratamento com a associação de canagliflozina e metformina em comprimidos separados. Existe na forma farmacêutica de comprimidos revestidos por película e devem ser administrados por via oral, duas vezes por dia, com as refeições de modo a reduzir os efeitos gastrointestinais indesejáveis associados à metformina (Janssen-Cilag, 2014).

O perfil farmacocinético da canagliflozina é independente da idade, peso corporal, sexo ou etnia e permanece inalterado nos indivíduos com insuficiência hepática ligeira ou moderada. No entanto, nos indivíduos com insuficiência renal a sua eficácia é reduzida devido à diminuição da carga de glicose filtrada. Por esta razão, não é recomendada a sua administração em indivíduos com disfunção renal gravemente comprometida, nomeadamente com doença renal terminal ou em diálise (Haas et al., 2014).

A canagliflozina tem um potencial limitado para as interações medicamentosas, mas a coadministração com rifampicina reduz modestamente as suas concentrações plasmáticas e, portanto, pode ser necessário uma monitorização adequada do controlo glicémico (Devineni e Polidori, 2015).

3.2.2. Dapagliflozina

A dapagliflozina, desenvolvida pela *Bristol-Myers Squibb* e *AstraZeneca*, foi aprovada pela EMA em novembro de 2012 e pela FDA como terapêutica da DM 2 em janeiro de 2014 (Figura 6) (Nauck, 2014).

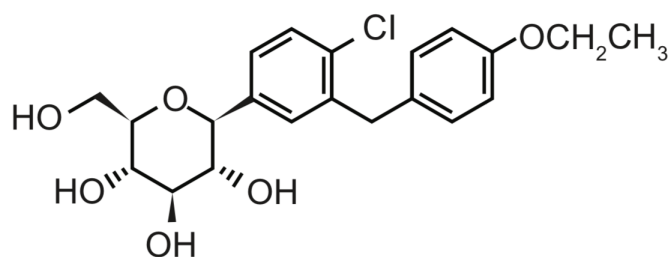


Figura 6. Estrutura química da dapagliflozina.

É um inibidor competitivo, seletivo e reversível dos SGLTs, 1400 vezes mais seletivo para o SGLT2 do que para o SGLT1, e apresenta uma ligação C-glicosídeo que lhe confere grande estabilidade.

A dapagliflozina tem uma semivida entre 17-18h, tornando adequada a sua administração uma vez ao dia. É rapidamente absorvida, após administração oral, atingindo uma concentração plasmática máxima cerca de duas horas após a toma (Abdul-Ghani, Norton e DeFronzo, 2012). Liga-se as proteínas plasmáticas em aproximadamente 91% (Dhillon, 2019).

Após uma dose de 10 mg, a sua biodisponibilidade oral absoluta é de 78% e a farmacocinética não é afetada pelos alimentos numa extensão clinicamente significativa. Não inibe o citocromo P450 não sendo por isso esperado que altere a depuração metabólica de fármacos administrados concomitantemente. (Dhillon, 2019).

É amplamente metabolizada por uma enzima existente no fígado e nos rins, a UDP-glicuronosiltransferase 1-9 (UGT1A9), originando o seu principal metabolito inativo, o 3-O-glicuronídeo. Os metabolitos e a dapagliflozina são excretados na urina, com 75% de uma dose recuperada na urina (<2% como medicamento original inalterado) e 21% nas fezes (≈ 15% como medicamento original inalterado) (Dhillon, 2019).

A dapagliflozina é comercializada como substância ativa dos medicamentos *Forxiga*[®] e *Edistride*[®], que se encontram na forma de comprimidos revestidos por película de 5 e 10 mg. Em Portugal apenas está disponível a dosagem de 10 mg, que é a dose diária recomendada, que pode ser administrada a qualquer hora do dia com ou sem alimentos. No entanto, se for utilizado em associação com insulina ou com outros antidiabéticos orais, as doses devem ser adaptadas de forma a diminuir o risco de hipoglicemia (AstraZeneca, 2012).

Está indicado para o tratamento de indivíduos com DM 2 em monoterapia quando a metformina é considerada inapropriada devido a intolerância, ou em associação com outros medicamentos para o tratamento da DM 2, quando os níveis de glicose não são controlados com dieta aliada ao exercício físico (AstraZeneca, 2012).

As designações comerciais *Xigduo*[®], *Ebymeet*[®] são resultado da junção da dapagliflozina (5 mg) e da metformina (850 mg ou 1000 mg) e devem ser administrados com as refeições, de forma a reduzir as reações gastrointestinais adversas associadas à metformina. Estes fármacos são indicados em adultos para o tratamento da DM 2 em doentes inadequadamente controlados com dose máxima tolerada de metformina em monoterapia ou com metformina em associação com outros medicamentos e em doentes a receber tratamento com a associação de dapagliflozina e metformina em comprimidos separados (AstraZeneca, 2014).

O medicamento *Qtern*[®] combina a dapagliflozina (10 mg) com saxagliptina (5 mg) e deve ser administrado uma vez por dia, a qualquer altura do dia, com ou sem alimentos. Está indicado para melhorar o controlo da glicemia quando a metformina e/ou sulfonilureia e um dos monocomponentes de *Qtern*[®], não proporcionam o controlo adequado da glicemia e quando estão a ser tratados com a associação de dapagliflozina e saxagliptina em comprimidos separados (AstraZeneca, 2016).

3.2.3. Empagliflozina

A empagliflozina, desenvolvida pela *Boehringer Ingelheim e Eli Lilly Pharmaceuticals*, foi aprovada pela EMA em maio de 2014 e pela FDA em agosto do mesmo ano (Figura 7) (Nauck, 2014).

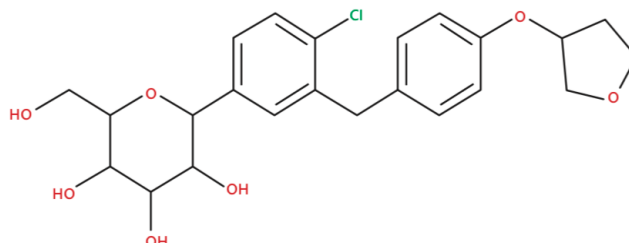


Figura 7. Estrutura química da empagliflozina.

É um inibidor potente, reversível e altamente seletivo de SGLT2 sendo 2500 vezes mais seletivo para o SGLT2 do que para o SGLT1 (Scott, 2014). Após administração oral, é rapidamente absorvida com uma concentração plasmática máxima entre 1,25-2,5 horas após a toma e apresenta um tempo de semivida de 7,76 a 11,7 horas. A sua ligação às proteínas plasmáticas é de 86,2% (Calado e Nunes, 2015).

A empagliflozina é metabolizada por glicuronidação através das enzimas uridina 5'-difosfoglicucosiltransferesas (UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 e UGT1A9). Não foram reportados metabolitos ativos deste fármaco no plasma e os produtos de glicuronidação constituem menos de 10% do total do composto administrado. É eliminado maioritariamente inalterado pelas fezes (41%) e pela urina (54%) (Calado e Nunes, 2015).

A empagliflozina é comercializada com a designação Jardiance®, sob a forma farmacêutica de comprimidos revestidos por película, nas dosagens de 10 e 25 mg. A administração é feita por via oral, uma vez por dia, com ou sem alimentos. A dose inicial de tratamento recomendada é de 10 mg, podendo ser aumentada para 25 mg em casos tolerantes que necessitem de um melhor controlo glicémico (Boehringer, 2014).

Quando utilizada em associação com uma sulfonilureia ou com insulina, pode ser necessário reduzir a dose de sulfonilureia ou insulina, de modo a diminuir o risco de hipoglicemia (Boehringer, 2014).

Os medicamentos Glyxambi® e Synjardy® são resultado da combinação de empagliflozina com linagliptina e de empagliflozina com a metformina, respetivamente. O medicamento Glyxambi® é indicado para melhorar o controlo da glicemia quando a metformina e/ou sulfonilureia e um dos monocomponentes deste medicamento não proporcionam um controlo da glicemia adequado e quando estão a ser tratados com a associação de empagliflozina e linagliptina em comprimidos separados (Boehringer, 2016).

O medicamento Synjardy® é indicado no tratamento de adultos com DM 2, como adjuvante da dieta e do exercício, nos doentes insuficientemente controlados com a dose máxima tolerada de metformina em monoterapia, em associação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes e em doentes já tratados com a associação de empagliflozina e metformina em comprimidos separados (Boehringer, 2015).

3.3. Eficácia dos inibidores SGLT2 no controlo da glicemia

Os inibidores SGLT2 foram estudados em monoterapia ou em combinação com outros antidiabéticos orais ou com a insulina para o controle da hiperglicemia na DM 2. Permitem atingir uma redução na HbA_{1c} de 4,4–12,1 mmol/mol (0,4–1,1%), dependendo da HbA_{1c} basal, do medicamento específico e da dose usada. Em relação a outros inibidores SGLT2 a HbA_{1c} é ligeiramente mais reduzida com a canagliflozina em doses elevadas, provavelmente como resultado da sua ação adicional de inibição da SGLT1 no intestino. Quando comparados com os inibidores da DPP4, os inibidores do SGLT2 parecem ser relativamente mais potentes. Em paralelo com as sulfonilureias, estas últimas demonstram uma redução inicial da HbA_{1c} mais elevada havendo, no entanto, uma perda parcial da sua eficácia ao longo do tempo, resultando numa ligeira vantagem para os inibidores SGLT2, dado que, demonstram efeitos na redução da HbA_{1c} em 2 anos.

Os inibidores SGLT2 estão associados a uma baixa incidência de hipoglicemia e podem ser adicionados a qualquer tratamento de diabetes existente para efetuar uma redução na HbA_{1c}, independentemente da terapia de base (Lupsa e Inzucchi, 2018).

3.4. Efeitos adversos dos inibidores SGLT2

Os perfis de segurança dos inibidores SGLT2 foram revistos por vários autores. As reações adversas descritas são: infeções urogenitais, cetoacidose diabética, depleção de volume e lesão renal aguda. De acordo com uma revisão recente de Shi et al. (2019), os riscos relativos das reações adversas observados em ensaios clínicos randomizados controlados por placebo são os seguintes: reações adversas relacionados aos medicamentos: 1,34 (IC 95% 1,26-1,43); infeções do trato urinário: 1,04 (IC 95% 0,97-1,11); infeções do trato genital: 3,71 (IC 95% 3,19-4,32) e depleção de volume: 1,26 (IC 95% 1,08-1,46).

Noutra revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados com inibidores SGLT2, realizada por Donnan et al. (2019), o risco relativo de lesão renal aguda foi 0,59 (IC 95% 0,39-0,89) e de cetoacidose diabética 0,66 (IC 95% 0,30-1,45). A canagliflozina e ertugliflozina demonstraram risco aumentado de amputações de membros inferiores, enquanto o risco de fratura óssea foi observado apenas com a canagliflozina (Kalra et al., 2020).

Os inibidores SGLT2 são geralmente bem tolerados e a maioria dos estudos não revelou um aumento na taxa de descontinuação da terapêutica por causa dos efeitos adversos (Reddy e Inzucchi, 2016).

Os principais efeitos adversos (frequência ou gravidade) serão discutidos e analisados de seguida (Tabela1).

Tabela 1. Resultados da segurança dos inibidores SGLT2 nos ensaios clínicos (adaptada de Kalra et al., 2020).

	Placebo (n=2333)	Empagli. (n=4687)	Placebo (n=28569)	Dapagli. (n=8574)	Placebo	Canagli.
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	Taxa por evento de 1000 PY	Taxa por evento de 1000 PY
Hipoglicemia	650 (27.9)	1303 (27.8)	NR	NR	16.4	50.0
Cetoacidose diabética	1 (<0.1)	4 (0.1)	12 (0.2)	27 (0.3)	0.3	0.6
Infeções do trato urinário	423 (18.1)	842 (18.0)	133 (1.6)	127 (1.5)	37.0	40.0
Infeções genitais	42 (1.8)	301 (6.4)	9 (0.1)	76 (0.9)	10.8	34.9
Depleção de volume	115 (4.9)	239 (5.1)	207 (2.4)	213 (2.5)	18.5	26.0
Fraturas ósseas	91 (3.9)	179 (3.8)	440 (5.1)	457 (5.3)	11.9	15.4
Lesão renal aguda	37 (1.6)	45 (1.0)	175 (2.0)	125 (1.5)	4.1	3.0
Amputação membro inferior	43 (1.8)	44 (1.9)	113 (1.3)	123 (1.4)	3.37	6.30

PY, paciente-ano; NR, Não reportado; Empagli., Empagliflozina; Dapagli., Dapagliflozina; Canagli., Canagliflozina

3.4.1. Infeções do trato geniturinário

O efeito adverso mais comum dos inibidores de SGLT2 é o aumento da incidência de infeções micóticas genitais nomeadamente, balanite e vulvovaginite. Numa extensão relativamente menor, esta classe de fármacos, pode levar ao desenvolvimento de infeções do trato urinário (ITU). Tal ocorre, devido à glicosúria induzida farmacologicamente pelos inibidores SGLT2 que pode favorecer o crescimento de microrganismos patogénicos (Lupsa e Inzucchi, 2018). Estes efeitos são mais comuns em mulheres do que em homens e ocorrem em indivíduos suscetíveis, como mulheres na pós-menopausa e indivíduos com histórico de ITU. Geralmente, são efeitos de gravidade ligeira a moderada e não necessitam de descontinuação do tratamento (Ferrannini e Solini, 2012).

3.4.2. Cetoacidose diabética

A cetoacidose diabética, de natureza euglicémica, é uma complicação do tratamento com os inibidores SGLT2 que ocorre com mais frequência nos indivíduos com DM 1, mas também pode ocorrer nos indivíduos com DM 2 (Lupsa e Inzucchi, 2018).

Os inibidores SGLT2 desencadeiam múltiplos mecanismos que podem predispor à cetoacidose diabética. Quando os inibidores SGLT2 são combinados com insulina, muitas vezes é necessário diminuir a dose de insulina para evitar hipoglicemia. A dose mais baixa de insulina pode ser insuficiente para suprimir a lipólise e a cetogénese. Além disso, o SGLT2 é expresso nas células β pancreáticas, e os inibidores SGLT2 promovem a secreção de glucagon. A hiperglucagonemia aumenta a tendência para a produção de cetonas ao nível hepático e os inibidores SGLT2 também podem diminuir a excreção urinária de corpos cetónicos. Uma diminuição na depuração renal dos corpos cetónicos pode aumentar os seus níveis plasmáticos (Lupsa e Inzucchi, 2018 e Taylor, Blau e Rother, 2015).

3.4.3. Amputação

Os doentes com DM 2 (especialmente com diabetes não controlada, problemas cardíacos e/ou vasculares) têm maior risco de desenvolver infeção e úlceras que podem levar a amputações dos membros inferiores (Infarmed, 2017).

Nos ensaios clínicos foi observado um aumento dos casos de amputação de membros inferiores (principalmente dos dedos dos pés) em doentes que tomaram canagliflozina em comparação com aqueles que tomaram placebo. Contudo, o mecanismo pelo qual este fármaco pode aumentar este risco ainda não é conhecido (Lupsa e Inzucchi, 2018). Uma vez que os inibidores SGLT2 têm o mesmo mecanismo de ação, o risco de aumento de amputações pode também existir para a dapagliflozina e a empagliflozina, apesar de tal não ter sido observado. No entanto, os dados disponíveis são ainda limitados (Infarmed, 2017).

3.4.4. Fraturas ósseas

A canagliflozina também pode aumentar o risco de fraturas ósseas. No ensaio clínico para a sua avaliação cardiovascular (CANVAS, do inglês *Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study*), a taxa de todas as fraturas foi maior com canagliflozina *versus* placebo (15,4 *vs* 11,9 participantes com fratura por 1000 pessoas-ano). Os resultados foram semelhantes em relação a eventos de fratura por baixo trauma (11,6 *vs* 9,2 participantes com fratura por 1000 pessoas-ano). No entanto, houve evidência de heterogeneidade nos resultados entre os dois estudos que compõem o programa CANVAS (CANVAS e CANVAS-Renal), com as fraturas por baixo trauma e todas as fraturas a ocorrerem com maior frequência nos grupos canagliflozina *vs* placebo em CANVAS, mas não em CANVAS-Renal. Isto é inesperado, pois no CANVAS-Renal os participantes podem ser considerados com maior risco de fratura devido ao seu maior grau de comprometimento da função renal. O aumento do risco de fratura com canagliflozina foi observado logo nas primeiras semanas de tratamento, com uma taxa contínua de aumento depois disso (Lupsa e Inzucchi, 2018).

A causa do risco do aumento de fratura com este fármaco é desconhecida, não é provável que tenha um efeito direto no esqueleto via SGLT2, pois o transportador não é encontrado no osso. Uma possível explicação, particularmente para fraturas que ocorrem após alguns meses de exposição ao medicamento, é hipotensão ortostática resultando em tontura postural e quedas (no ensaio CANVAS encontrou-se um risco aumentado de depleção de volume no grupo tratado com canagliflozina). Além disso, a canagliflozina pode afetar negativamente a densidade óssea e o metabolismo ósseo.

Um estudo randomizado mostrou que a administração de doses de canagliflozina de 100 e 300 mg foram associadas a uma diminuição na densidade mineral óssea total do quadril ao longo de 104 semanas (alterações subtraídas do placebo: -0,9% e -1,2%, respetivamente) não tendo a densidade mineral óssea sido afetada em outros locais medidos.

Um efeito indireto da canagliflozina no osso através de alterações na hemóstase do cálcio também é improvável, uma vez que nos estudos clínicos de fase 2 em indivíduos com DM 2 e em indivíduos não diabéticos com sobrepeso/obesidade, o tratamento com

canagliflozina não foi associado a alterações significativas no cálcio sérico, fósforo, hormona da paratireoide ou 25- ou 1,25-di-hidroxivitamina D.

No ensaio de eventos cardiovasculares associados à empagliflozina (EMPA-REG OUTCOME, do inglês *Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients*), a proporção de participantes que desenvolveram fraturas foi baixa no grupo da empagliflozina combinada e no grupo do placebo (3,8% e 3,9%, respetivamente).

Uma meta-análise de ensaios que avaliam os resultados de segurança combinados de canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina não suportou um efeito prejudicial dos inibidores de SGLT2 nos ossos. A taxa de eventos de fratura foi de 1,59% no grupo com os inibidores SGLT2 e 1,56% no grupo controle. Além disso, a incidência de eventos de fratura foi semelhante entre os três inibidores de SGLT2 (Lupsa e Inzucchi, 2018).

Conclui-se que a canagliflozina, e possivelmente todos os inibidores SGLT2, deve ser usada com precaução em pacientes com fraturas por fragilidade ou osteoporose estabelecida, ou com risco de queda (Tamargo, 2019).

3.4.5. Hipotensão, desidratação e depleção de volume

O efeito diurético dos inibidores de SGLT2 pode desencadear algumas reações adversas relacionados à diminuição de líquidos em indivíduos suscetíveis. Nos estudos realizados com placebo, foram verificados efeitos não graves que ocorreram mais frequentemente com dapagliflozina do que com placebo (Scheen, 2016).

Os inibidores de SGLT2 diminuem a pressão arterial devido à indução da diurese osmótica, o que leva à redução do volume intravascular. Esse efeito é benéfico em indivíduos com hipertensão não controlada, mas pode levar a tonturas posturais, hipotensão ortostática e desidratação, especialmente em idosos com doença renal ou uso em simultâneo de diuréticos de ansa (Lupsa e Inzucchi, 2018).

3.4.6. Alterações no perfil lipídico

No geral, os efeitos dos inibidores da SGLT2 no perfil lipídico parecem bastante limitados e provavelmente não são clinicamente relevantes. A canagliflozina foi associada a um aumento médio de 8% nos níveis plasmáticos de colesterol, nomeadamente, da lipoproteína de baixa densidade (LDL) em comparação com o placebo. No entanto, o efeito potencialmente negativo é provavelmente compensado por outros efeitos lipídicos benéficos, como aumento da lipoproteína de alta densidade (HDL) e diminuição dos triglicéridos. Entre os pacientes com DM 2 com DCV tratados principalmente com fármacos do grupo das estatinas, os níveis de colesterol LDL foram ligeiramente mais elevados com empagliflozina do que com placebo, mas esse efeito adverso foi compensado por um aumento concomitante do colesterol HDL (Scheen, 2016).

IV. Benefícios para além do controlo glicémico dos inibidores SGLT2

Os mecanismos pelos quais os inibidores SGLT2 têm efeitos benéficos para além do controlo glicémico ainda não estão plenamente elucidados. Os biomarcadores e os desfechos substitutos (*surrogate endpoints*) em diversos estudos clínicos recentes demonstram que a inibição do SGLT2 modifica muitos fatores de risco para DCV para além dos níveis de glicose, onde se incluem: a pressão arterial, peso, adiposidade visceral, hiperinsulinemia, rigidez arterial, albuminúria, níveis circulantes de ácido úrico e stress oxidativo. Por sua vez, estes fatores estão implícitos em várias vias relacionadas com os resultados cardio-renais. Assim, os inibidores SGLT2 modulam a natriurese e glicosúria, o que modifica diversos intervenientes nessas vias (Ali et al., 2019).

Os principais benefícios dos inibidores SGLT2 serão discutidos de seguida (Figura 8).

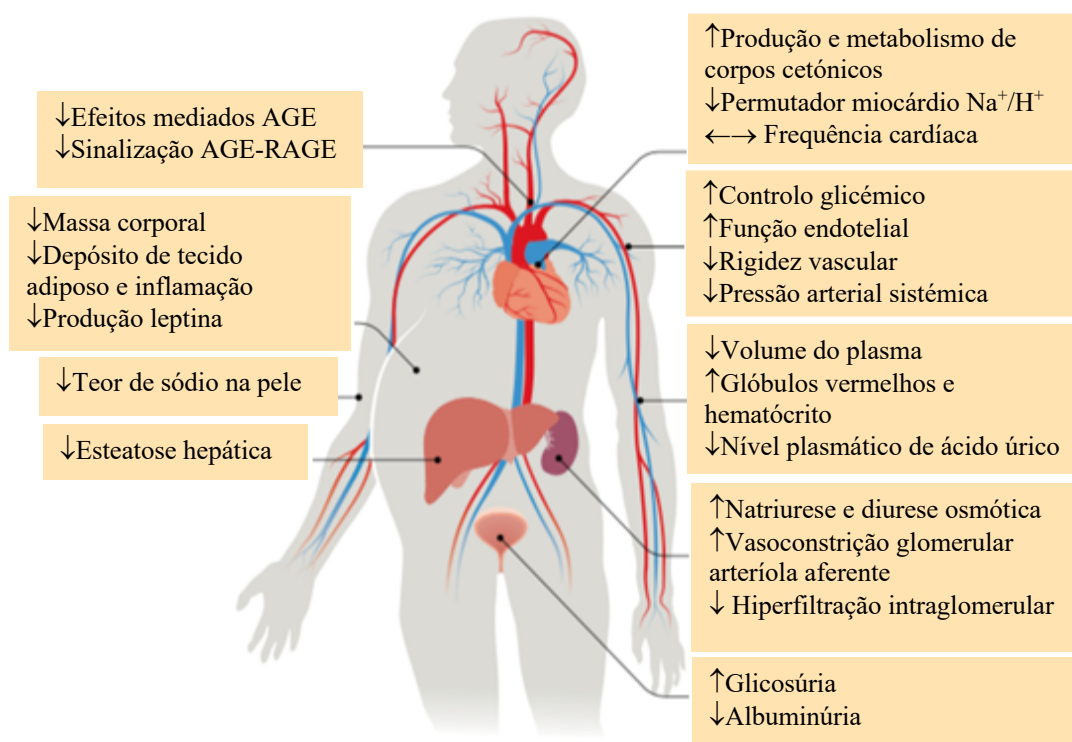


Figura 8. Mecanismos sugeridos para os benefícios cardiovasculares e renais dos inibidores de SGLT2. AGE, produto final de glicação avançada; RAGE, recetor para produtos finais de glicação avançada (adaptada de Cowie e Fisher, 2020).

4.1. Redução da pressão arterial

Os inibidores SGLT2 diminuem a pressão arterial (PA) promovendo uma diurese osmótica e contração do volume intravascular. Este efeito não parece estar relacionado com a redução da HbA_{1c}, pois indivíduos com função renal moderadamente reduzida exibem diminuição da PA, apesar da pequena redução da HbA_{1c} (Lupsa e Inzucchi, 2018).

Os estudos realizados com inibidores SGLT2 demonstram reduções significativas na PA, com maiores reduções observadas na PA sistólica (1,66-6,9 mmHg) do que na PA diastólica (0,88-3,5 mmHg). É importante realçar que os pacientes não desenvolvem hiponatremia (redução da concentração plasmática de sódio) como acontece com alguns diuréticos. Acredita-se que as reduções iniciais na PA ocorram devido aos efeitos diuréticos e depleção de volume. No entanto, efeitos a longo prazo podem ser atribuídos à inibição do sistema renina-angiotensina e à perda de peso. Os inibidores SGLT2 podem ser uma classe ideal de fármacos para pacientes com DM 2 e hipertensão (Hsia, Grove e Cefalu, 2017).

4.2. Redução do peso corporal

Os inibidores SGLT2 oferecem uma nova opção para combater quer a obesidade quer a DM 2. A perda calórica induzida pelo aumento da excreção urinária de glicose, promove a perda de peso, que parece ser sustentada ao longo do tempo (Scheen, 2016).

Vários estudos investigaram mudanças na composição corporal e concluíram que, após um decréscimo inicial de peso resultante da perda de líquidos devido ao efeito diurético, a maior parte da diminuição de peso ocorrida posteriormente é atribuída à redução da massa gorda. No entanto, a perda de peso observada foi consistentemente muito menor do que a prevista pela perda de calorias através da glicosúria. Essas observações sugerem que a glicosúria crónica provoca um aumento adaptativo na ingestão de energia que diminui a redução de peso (Scheen, 2016).

A percentagem de peso varia ligeiramente de acordo com o fármaco e a dose utilizada. Uma metanálise de ensaios clínicos randomizados envolvendo participantes tratados com

300 mg canagliflozina, 25 mg empagliflozina ou 10 mg dapagliflozina por dia mostrou uma perda de peso de 2,66, 1,81 e 1,80 kg, respetivamente, em comparação com placebo (Lupsa e Inzucchi, 2018).

Em comparação com outros antidiabéticos orais também demonstrou ser mais eficaz na perda de peso (Scheen, 2016).

Um estudo analisou as alterações na composição corporal observadas durante o tratamento com dapagliflozina nos pacientes com DM 2 que não foram adequadamente controlados apenas com metformina. Comparada ao placebo, 10 mg de dapagliflozina produziram reduções estatisticamente significativas no peso corporal (-3,0 kg vs -0,9 kg placebo) e na circunferência da cintura (-2,51 cm vs -0,99 cm placebo) em 24 semanas. Além disso, a dapagliflozina produziu uma maior diminuição na massa gorda em comparação com o placebo (-1,48 kg vs placebo) e também foi associada a reduções nos volumes de tecido adiposo visceral e subcutâneo abdominal em comparação com o placebo. O decréscimo em massa gorda foi responsável por aproximadamente dois terços da perda total de peso observada nos pacientes submetidos ao tratamento com dapagliflozina, confirmando que a perda de peso com dapagliflozina ocorre principalmente devido à perda calórica da glicosúria e não à perda de líquidos (Ptaszynska et al., 2013).

4.3. Redução do ácido úrico

O ácido úrico é produzido, na maioria das vezes, a partir da decomposição de purinas endógenas e provenientes da dieta, sendo aproximadamente dois terços deste composto excretado na urina. A pH fisiológico, quase neutro, o ácido úrico existe quase que exclusivamente na forma de urato, mas quando em elevada concentração e a pH baixo, o ácido úrico tende a formar cristais (Bailey, 2019).

Quando encontrado no plasma, o ácido úrico possui propriedades antioxidantes. No entanto, no citoplasma ou numa placa aterogénica, converte-se num agente pró-oxidante, promovendo o stress oxidativo e contribuindo para doenças cardiovasculares (Verma, 2019).

A hiperuricemia é considerada um fator de risco independente para as doenças cardiovasculares e também contribui para a progressão da doença renal crónica. Os inibidores SGLT2 diminuem o ácido úrico sérico através da alteração da atividade de transporte deste composto no túbulo renal pelo aumento da glicosúria (Scheen, 2016).

Uma meta-análise de 62 estudos em pacientes com DM 2 avaliou os efeitos dos inibidores SGLT2 no ácido úrico sérico. Embora todos os inibidores SGLT2 incluídos na análise diminuíssem significativamente os níveis de ácido úrico em comparação com o controlo, o tratamento com empagliflozina resultou numa maior redução. Estes resultados sugerem que esta classe de medicamentos pode ser benéfica para pacientes com DM 2 e hiperuricemia.

Uma subanálise recente do estudo EMPA-REG OUTCOME examinou a associação entre os níveis de ácido úrico e os resultados cardio-renais em pacientes com DM 2. Nesta análise, o ácido úrico plasmático parecia estar associado à hospitalização por insuficiência cardíaca e morte cardiovascular. Embora sejam necessários mais trabalhos para estabelecer as relações de causa e efeito, este estudo mostrou que as alterações no ácido úrico observadas com empagliflozina podem mediar a redução de morte cardiovascular em aproximadamente 25% (Verma, 2019).

4.4. Melhoria nos níveis de eritropoietina

Aumentos modestos nos níveis de hematócrito de 2-4% têm sido observados de forma consistente nos ensaios clínicos com inibidores SGLT2, um efeito que não pode ser explicado apenas pela hemoconcentração. Em vez disso, acredita-se que o aumento da eritropoiese se deve à inibição SGLT2. Em adultos saudáveis, os fibroblastos em redor dos túbulos proximais produzem eritropoietina. Em pacientes com DM 2, as citocinas inflamatórias são libertadas por células epiteliais tubulares proximais em stress, levando à transformação de fibroblastos em miofibroblastos, que não possuem a capacidade de secretar eritropoietina. Os inibidores SGLT2 aliviam o stress metabólico no epitélio tubular proximal, permitindo que os miofibroblastos se convertam em células produtoras de eritropoietina (Figura 9). Assim, os níveis elevados de hematócrito podem ser considerados um marcador substituto para a redução do stress metabólico no rim (Verma, 2019).

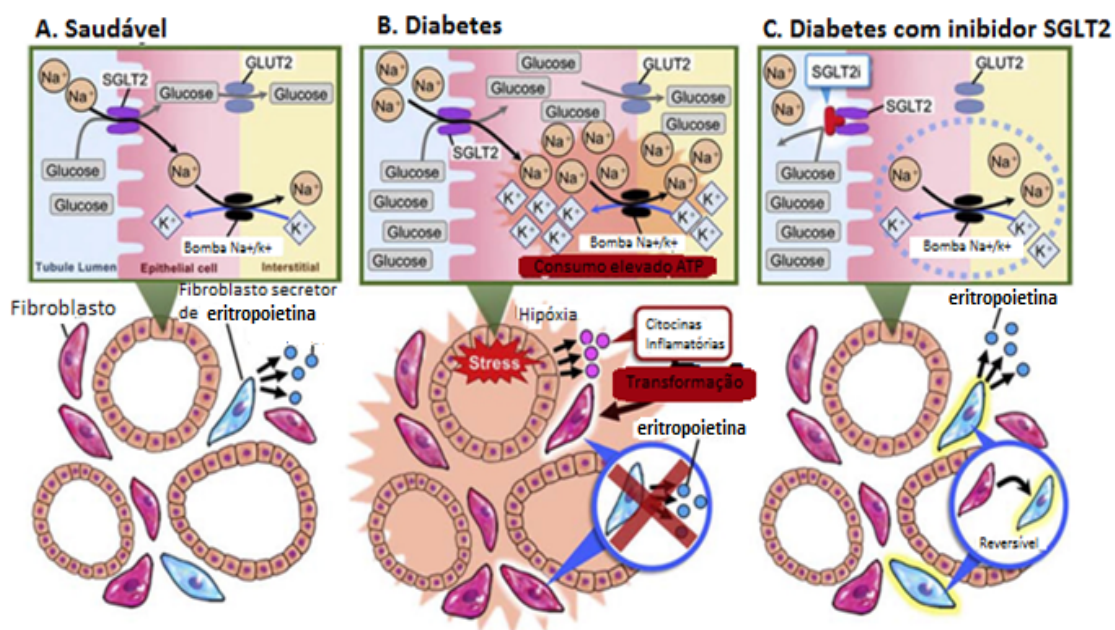


Figura 9. Potencial mecanismo pelo qual os inibidores de SGLT2 aumentam a produção de eritropoietina (adaptada de Verma, 2019).

4.5. Benefícios cardiovasculares

A doença cardiovascular tem um grande impacto na saúde dos indivíduos com DM. A DM 2 está associada a um aumento de cerca de duas vezes, no risco de desenvolvimento de uma ampla gama de doenças cardiovasculares. O risco de mortalidade após a primeira incidência de enfarte do miocárdio é maior nestes pacientes do que naqueles sem diabetes. A prevenção de eventos cardiovasculares é, por isso, uma grande preocupação no seu tratamento (Rabizadeh, Nakhjavani e Esteghamati, 2019).

Nos últimos anos, foram realizados três importantes ensaios clínicos em pacientes com DM 2 em relação à segurança cardiovascular e aos benefícios dos inibidores SGLT2: o ensaio EMPA-REG OUTCOME, o ensaio CANVAS e o ensaio do efeito cardiovascular da dapagliflozina (DECLARE-TIMI 58, do inglês *The Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58*) (Tamargo, 2019; Ferreira, Teixeira e Carvalho, 2020).

Além disso, os dados da prática clínica de um grande estudo observacional CVD-REAL (do inglês, *Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of SGLT-2 Inhibitors*) conduzido nos EUA e na Europa, apoia os benefícios cardiovasculares observados nos ensaios randomizados (Emden et al., 2018).

O ensaio EMPA-REG OUTCOME foi um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar o efeito da empagliflozina administrada uma vez por dia (na dose de 10 ou 25 mg) *versus* placebo. Este ensaio foi realizado em pacientes adultos, de elevado risco, com DM 2 e doença cardiovascular estabelecida e com taxa de filtração glomerular (TFG) de pelo menos 30 ml por minuto por 1,73 m² de área de superfície corporal (Zinman et al., 2015).

Em comparação com o placebo, a empagliflozina demonstrou uma redução de 14% no *endpoint* primário de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral isquémico (AVC), uma redução de 38% no risco de morte cardiovascular e 32% no risco de morte por outras causas, bem como uma redução de 35% na hospitalização por insuficiência cardíaca (Tabela 2) (Emden et al., 2018; Lupsa e Inzucchi, 2018).

Tabela 2. Características e resultados dos três principais ensaios clínicos com os inibidores SGLT2 (adaptado de Tamargo, 2019).

Parâmetros	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS	DECLARE- TIMI 58
Medicamento/dosagem	Empagliflozina (10 - 25 mg)	Canagliflozina (100 - 300 mg)	Dapagliflozina (10 mg)
Nº Pacientes/idade	7020/63	10142/63	17160/64
Feminino (%)	28,5	35,8	37,4
Etnia branca/asiática/ preta (%)	72,6/21,5/5,1	78,3/12,7/3,3	79,4/13,5/3,6
Duração DM 2 (anos)	57% >10	13,5	10,5
HbA_{1c} (%)	8.0	8.2	8.3
IMC (kg/m²)	30,7	32	32
DCV Prévia (%)	99,5	65,6	40,6
Doença artéria coronária (%)	76	57	33
Enfarte miocárdio (%)	47	--	--
AVC (%)	23,5	19,3	7,6
IC (%)	10,1	14,4	10
Doença da artéria periférica (%)	21	20,8	6,0
Tempo médio de seguimento (anos)	3,1	2,4	4,2
TFG (ml/min/1,73 m²) (%)	83,1	76,5	85,2
MACE	0,86 (0,74-0,99)	0,86 (0,75-0,97)	0,93 (0,84-1,03)
Morte por DCV	0,62 (0,49-0,77)	0,87 (0,72-1,01)	0,98 (0,82-1,17)
Morte (outras causas)	0,68 (0,57-0,82)	0,87 (0,74-1,01)	0,93 (0,82-1,04)
Enfarte do miocárdio (fatal ou não fatal)	0,87 (0,70-1,09)	0,89 (0,73-1,09)	0,89 (0,77-1,01)
Hospitalização por IC	0,65 (0,50-0,85)	0,67 (0,52-0,87)	0,83 (0,73-0,95)

Resultados demonstrados através da razão de risco (HR, do inglês *Hazard Ratio*) (95% intervalo de confiança). IMC: índice de massa corporal; DCV: doença cardiovascular; IC: insuficiência cardíaca; MACE: eventos cardiovasculares adversos *major* (morte CV; enfarte do miocárdio não fatal; AVC não fatal).

O programa CANVAS compreendeu dois ensaios (CANVAS e CANVAS-Renal), incluiu pessoas com 30 ou mais anos e com doença cardiovascular estabelecida. Além disso, envolveu um grupo de prevenção primária de pacientes com idade igual ou superior a 50 anos que tinham dois ou mais fatores de risco predefinidos para doenças cardiovasculares. Todos os participantes deveriam ter uma TFG ≥ 30 mL/min/1,73m² no início do estudo (Zinman et al., 2015).

A taxa do *endpoint* primário de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal e AVC não fatal foi reduzida com canagliflozina em comparação com placebo na população geral do estudo (26,9 vs 31,5 por 1000 pacientes-ano). O fármaco não teve efeito no *endpoint* primário *versus* placebo no subgrupo de participantes do estudo sem história de doença cardiovascular. O risco de hospitalização por insuficiência cardíaca foi reduzido significativamente com a canagliflozina em comparação com placebo (HR: 0,67) (Wiviott et al., 2019).

O ensaio DECLARE-TIMI 58 recrutou aleatoriamente pacientes com DM 2 e com DCV estabelecida e com múltiplos fatores de risco para DCV para receber dapagliflozina ou placebo. Os resultados de eficácia primários foram um composto de eventos cardiovasculares adversos *major* (MACE) – definidos como morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal e AVC não fatal – e um composto de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca. Os resultados de eficácia secundários foram um composto renal (redução de $\geq 40\%$ na taxa de filtração glomerular para < 60 ml/minuto/1,73 m² de área de superfície corporal, nova doença renal em estágio final ou morte por causas renais ou cardiovasculares) e morte por qualquer causa (Wiviott et al., 2019).

Nos pacientes com DM 2 que tinham ou estavam em risco de doença cardiovascular aterosclerótica, o tratamento com dapagliflozina não resultou numa taxa maior ou menor de MACE do que o placebo, mas resultou numa taxa menor de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca.

Os benefícios dos inibidores SGLT2, na hospitalização por insuficiência cardíaca, também foram demonstrados fora do ambiente do ensaio clínico, usando dados de uma população não selecionada do quotidiano clínico (Tabela 3).

Tabela 3. Características e resultados dos três principais estudos observacionais com os inibidores SGLT2 (adaptado de Tamargo, 2019).

	EMPRISE (empagli. vs sitagliptina)	CVD-REAL (SGLT2i vs outros ADO)	CVD-REAL NORDIC (SGLT2i vs outros ADO)	CVD REAL 2 (SGLT2i vs outros ADO)
Nº pacientes	32,886	309,056	91,320	470,128
Idade	59	57	61	57
Feminino (%)	54	56	60	55
DVC prévia (%)	25	13	25	27
Morte (qualquer causa)	---	0,49 (0,41-0,57)	0,51 (0,45-0,58)	0,51 (0,37-0,70)
Hospitalização por IC	0,51 (0,39-0,68)	0,61 (0,51-0,73)	0,70 (0,61-0,81)	0,64 (0,50-0,82)

Os valores são apresentados como razão de risco (intervalo de confiança de 95%), a menos que indicado de outra forma. ADO, antidiabéticos orais.

A primeira análise provisória do estudo EMPRISE (do inglês, *The Empaglifozin Comparative Effectiveness and Safety Study Programm*) mostrou uma redução de 49% (HR= 0,51) na hospitalização por IC, nos pacientes que iniciaram empagliflozina (10 ou 25 mg) *versus* sitagliptina (um inibidor da DPP4) nos pacientes com DM 2 com ou sem história de doença cardiovascular (Paterno, 2019). Além disso, o CVD-REAL analisou dados de reclamações médicas, registos de atendimento primário/hospitalar e registos nacionais dos EUA e da Europa e confirmou que o início da terapêutica com os inibidores SGLT2, em comparação com outros medicamentos para redução da glicose, foi associado a uma taxa mais baixa de hospitalização por IC (HR = 0,61) e de todas as causas de morte (HR = 0,49). A maioria dos pacientes não tinha doença cardiovascular estabelecida, sugerindo que esses benefícios nos desfechos cardiovasculares podem ser aplicáveis também na prevenção primária, o que foi confirmado por outras análises (Wiviott et al., 2019; Ferreira, Teixeira e Carvalho, 2020).

O estudo CVD-REAL *Nordic* aplicado apenas na Dinamarca, Noruega e Suécia, revelou que o início do tratamento com inibidores SGLT2 estava associado a um risco reduzido de mortalidade cardiovascular e por outras causas, sem diferenças significativas em

relação ao enfarte miocárdio não fatal, AVC não fatal e também se observou uma diminuição do risco de hipoglicemia grave. Os efeitos foram evidentes independentemente da existência de doença cardiovascular prévia (Ferreira, Teixeira e Carvalho, 2020)

Com base em reclamações, registos médicos e nacionais, o estudo CVD-REAL 2 confirmou, numa população de base comunitária fora dos EUA e da Europa, que a iniciação com um medicamento inibidor SGLT2 *versus* outros medicamentos redutores de glicose foi associada a um menor risco de morte (HR = 0,51), IC (HR = 0,64), enfarte do miocárdio (HR = 0,81) e AVC (HR = 0,68), que foi consistente em todos os países e subgrupos de pacientes e independentemente de doença cardiovascular anterior (Ferreira, Teixeira e Carvalho, 2020).

Recentemente, os efeitos dos inibidores SGLT2 na redução do risco de hospitalização por insuficiência cardíaca foram também demonstrados em pacientes não diabéticos nomeadamente no ensaio clínico EMPEROR-Reduced, do inglês *Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction* (Packer et al., 2020).

Este ensaio foi um estudo duplo-cego, com 3730 pacientes com insuficiência cardíaca de classe II, III ou IV e uma fração de ejeção ventricular esquerda de 40% ou menos com ou sem DM, escolhidos aleatoriamente para receber, uma vez por dia, 10 mg de empagliflozina ou placebo, além da terapia recomendada para a IC. O resultado primário foi um composto de morte cardiovascular ou hospitalização por agravamento da insuficiência cardíaca (Packer et al., 2020).

O efeito da empagliflozina no resultado primário foi consistente em pacientes, independentemente da presença ou ausência de DM. O número total de hospitalizações por IC foi menor no grupo da empagliflozina do que no grupo do placebo (HR= 0,70; intervalo de confiança (0,58-0,85)). A taxa anual de declínio na TFG foi mais lenta no grupo da empagliflozina do que no grupo do placebo (-0,55 vs -2,28 ml/ min/1,73 m² de área de superfície corporal por ano), e os pacientes tratados com o fármaco tiveram um menor risco de efeitos renais graves (Packer et al., 2020).

No geral, o risco combinado de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca foi 25% menor nos pacientes que receberam empagliflozina do que naqueles que receberam placebo, uma diferença que foi principalmente relacionada a um risco 31% menor de hospitalização na insuficiência cardíaca. Esses benefícios foram observados em pacientes que receberam qualquer um dos medicamentos atualmente recomendados para insuficiência cardíaca, com ou sem DM (Packer et al., 2020).

Vários mecanismos de ação foram propostos para explicar os benefícios dos inibidores SGLT2 no coração. Até ao momento, nenhum dos mecanismos propostos foi capaz de explicar inequivocamente o benefício cardiovascular demonstrado nos ensaios clínicos randomizados. A inibição SGLT2 pode melhorar o metabolismo cardíaco e bioenergético ao elevar a produção de corpos cetónicos, que representam uma fonte de energia miocárdica mais eficiente do que os ácidos gordos e que requerem menos oxigénio para serem metabolizados, melhorando consequentemente a eficiência do oxigénio no miocárdio. O miocárdio é menos flexível no uso das fontes de energia disponíveis quando em stress provocado pela diabetes ou pela insuficiência cardíaca, assim a maior disponibilidade de cetonas pode permitir uma função cardíaca mais eficiente. Além disso, a hemoconcentração que é tipicamente induzida pela inibição SGLT2 pode resultar num melhor aporte de oxigénio aos tecidos e um potencial efeito sinérgico com o deslocamento do substrato metabólico do miocárdio (Ali et al., 2019).

4.6. Evidência de potenciais benefícios renais dos inibidores SGLT2

A doença renal crónica (DRC) é uma complicação frequente da DM 2 e está associada a desfechos clínicos complicados, incluindo um aumento do risco de mortalidade cardiovascular. Retardar o desenvolvimento e progressão da DRC é uma necessidade clínica nos pacientes com DM 2. Conforme referido, os inibidores SGLT2 têm efeitos para além da redução da glicose que incluem benefícios cardiovasculares e possuem também potenciais efeitos renoprotetores. Embora a eficácia de redução da glicose desses medicamentos seja dependente da função renal, os benefícios cardiovasculares e renais da inibição de SGLT2 parecem ser mantidos nos níveis estimados de filtração glomerular tão baixos quanto 30 mL/min/1,73 m². Evidências clínicas indicam que estes agentes podem reduzir o risco de desenvolvimento ou agravamento da albuminúria, um marcador de lesão renal (Davidson, 2019).

Os potenciais benefícios renais dos inibidores SGLT2 foram testados no ensaio CREDENCE (do inglês, *Evaluation of the Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Participants With Diabetic Nephropathy*). O CREDENCE foi realizado segundo um ensaio duplo-cego, randomizado e recrutou pacientes com DM 2 e doença renal crónica albuminúrica para receber canagliflozina, na dose de 100 mg por dia ou placebo. Todos os pacientes tinham uma TFG de 30 a <90 ml por minuto por 1,73 m² de área de superfície corporal e albuminúria (proporção de mg de albumina para g de creatinina, > 300 a 5000) e estavam a receber tratamento com bloqueadores do sistema renina-angiotensina (Perkovic et al., 2019).

O resultado do *endpoint* primário (Tabela 4) foi 30% menor no grupo da canagliflozina do que no grupo placebo, com taxas de eventos de 43,2 e 61,2 por 1000 pacientes-ano, respetivamente. O risco relativo para o conjunto doença renal em estágio final, duplicação do nível de creatinina ou morte por causas renais foi 34% menor e o risco relativo de doença renal em estágio final foi 32% menor quando comparado com o grupo placebo. O grupo canagliflozina também teve um menor risco de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio ou AVC e hospitalização por insuficiência cardíaca (Perkovic et al., 2019).

Benefícios semelhantes também foram revelados na subanálise dos ensaios EMPAREG-OUTCOME, Programa CANVAS e DECLARE-TIMI 58. Esses dados demonstram que os benefícios dos inibidores SGLT2 vão além dos territórios metabólico e cardiovascular e retardam o declínio da função renal (Ferreira, Teixeira e Carvalho, 2020).

Tabela 4. Resultado do estudo CREDENCE realizado com canagliflozina (100 mg), (adaptada de Perkovic et al., 2019).

Parâmetros	CREDENCE Canagliflozina (100mg)	PLACEBO	
Nº Pacientes/idade	2202/62,9	2199/9,2	
Feminino	762	732	
TFG (ml/min/1,73 m²) (§)	56,3±18,2	56,0±18,3	
Rácio Albumina/creatinina	923 (459-1794)	931 (473-1868)	
Eficácia	Eventos 1000 pacientes/por ano		Razão de risco (95% IC)
Resultado primário	43,2	61,2	0,70 (0,59-0,82)
Duplicação do nível de creatinina sérica	20,7	33,8	0,60 (0,48-0,76)
Doença renal estado final	20,4	29,4	0,68 (0,54-0,86)
TFG <15ml/min/1,73m²	13,6	22,2	0,60 (0,45-0,80)
Diálise iniciada ou transplante renal	13,3	17,7	0,74 (0,55-1,00)
Morte renal	0,3	0,9	---
Morte cardiovascular	19,0	24,4	0,78 (0,61-1,00)
Resultados secundários			
Morte cardiovascular ou hospitalização por IC	31,5	45,4	0,69 (0,57-0,83)
Morte cardiovascular, enfarte do miocárdio ou AVC	38,7	48,7	0,80 (0,67-0,95)
Hospitalização por IC	15,7	25,3	0,61 (0,47-0,80)
Morte por outras causas	29,6	35,0	0,83 (0,68-1,02)
Doença renal em estado final, morte renal, morte cardiovascular	37,6	51,2	0,73 (0,61-0,87)
Diálise, transplante renal, morte renal	13,6	18,6	0,72 (0,54-0,97)

Num estudo de longo prazo de pacientes com DM 2 e insuficiência renal moderada, os participantes tiveram maior probabilidade de regredir para uma categoria inferior de excreção de albumina quando receberam dapagliflozina *versus* placebo durante 104 semanas. Neste estudo, a relação albumina urinária para creatinina (RAUC) foi dividida em três categorias: 0 a <30 mg/g (normoalbuminúria), 30 a <300 mg/g (microalbuminúria) ou ≥ 300 mg/g (macroalbuminúria). Para 38 dos pacientes que receberam dapagliflozina (grupos de 5 e 10 mg, n = 168 no total) houve uma mudança da linha de base para uma categoria inferior na semana 104 em comparação com 18 pacientes que mudaram para uma categoria superior de RAUC.

Da mesma forma, um estudo de pacientes com DM 2 e doença renal crónica (DRC) mostrou que a adição de empagliflozina ao tratamento padrão foi associada a uma redução da albuminúria ao longo de 52 semanas. No final do tratamento, a comparação dos grupos de tratamento em pacientes com DRC em estágio 3 mostrou que mais pacientes que receberam 25 mg de empagliflozina melhoraram de macroalbuminúria no início para microalbuminúria, ou de microalbuminúria para ausência de albuminúria, em comparação com placebo (32,6% [n = 14] com empagliflozina 25 mg vs 8,6% [n = 3] com placebo e 27,5% [n = 14] com empagliflozina 25 mg vs 21,4% [n = 15] com placebo, respetivamente). A administração de canagliflozina em pacientes com DM 2 e DRC foi igualmente associada a uma desaceleração da progressão da doença renal *versus* placebo (Davidson, 2019).

Um ensaio mecanístico avaliou os efeitos hemodinâmicos renais da inibição de SGLT2 na DM 1 e mostrou que a administração de empagliflozina foi associada a uma redução na hiperfiltração renal, um potencial fator de risco para progressão da doença renal na DM 2, provavelmente por afetar mecanismos de *feedback* tubular-glomerular. As descobertas deste estudo indicam que a inibição do SGLT2 pode produzir efeitos renoprotetores devido a uma redução na pressão intraglomerular.

Embora os dados clínicos que suportam os benefícios dos inibidores SGLT2 sobre os resultados renais sejam atualmente limitados, vários estudos em andamento devem, nos próximos anos, fornecer evidências adicionais dos efeitos desses agentes na função renal (Davidson, 2019).

Pacientes com DRC apresentam elevado risco de efeitos adversos renais e cardiovasculares. O efeito da dapagliflozina em pacientes com DRC, com ou sem DM 2, foi avaliado no estudo DAPA-CKD, do inglês *Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease* (Heerspink et al., 2020).

Este estudo foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e conduzido em 21 países. Os participantes (4304) com TFG de 25 a 75 ml/min/1,73 m² de área de superfície corporal e um rácio de albumina/creatinina urinária de 200 a 5000 mg/g, foram escolhidos aleatoriamente para receber uma vez por dia 10 mg de dapagliflozina ou placebo (Heerspink et al., 2020).

O ensaio DAPA-CKD mostrou que os pacientes com DRC que receberam dapagliflozina tinham um risco significativamente menor do declínio sustentado na TFG de pelo menos 50%, doença renal em estágio terminal ou morte por causas renais ou cardiovasculares em comparação com aqueles que receberam placebo, independente da presença ou ausência de DM 2. Além disso, aqueles que receberam dapagliflozina tiveram um risco menor de morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca e tiveram mais tempo de vida (Heerspink et al., 2020).

Conforme referido, os efeitos protetores renais dos inibidores SGLT2 foram demonstrados anteriormente nos pacientes com DM 2 e DRC no estudo CREDENCE. Nesse estudo, como na maioria dos estudos sobre os efeitos cardiovasculares, dos inibidores SGLT2, o limite da TFG mais baixo para inclusão foi de 30 ml/minuto/1,73 m². Em contraste com o estudo CREDENCE, o estudo DAPA-CKD analisou os efeitos de um inibidor SGLT2 nos pacientes com DRC, dos quais 32,5% não tinham DM 2 e 14,5% tinham uma TFG inferior a 30 ml/minuto/ 1,73 m². Este estudo confirma que os efeitos protetores renais dos inibidores SGLT2 estendem-se à população com DRC sem DM 2, para quem os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) são os únicos tratamentos farmacológicos que comprovadamente previnem a insuficiência renal (Heerspink et al., 2020).

A mortalidade marcadamente mais baixa no grupo dapagliflozina do que no grupo placebo apoia o uso deste fármaco como um complemento ao tratamento terapêutico da doença renal crónica (Heerspink et al., 2020).

No geral, este estudo confirmou o perfil de segurança benéfico da dapagliflozina. Em particular, não houve casos de cetoacidose diabética e não ocorreram episódios de hipoglicemia em participantes sem DM 2.

V. Conclusão

Os inibidores SGLT2 surgiram como uma nova classe de antidiabéticos orais responsáveis pela diminuição da glicose, que provaram a sua eficácia em vários estudos controlados por placebo em monoterapia ou em combinação com outros antidiabéticos orais.

Além de melhorar o controlo da glicose, os inibidores SGLT2 estão associados a reduções significativas de peso corporal, pressão arterial e ácido úrico sérico. Esses efeitos podem ser interessantes nos pacientes com DM 2 que geralmente apresentam sobrepeso/obesidade, hipertensão arterial e síndrome metabólica com hiperuricemia relativa.

É de realçar os benefícios cardiovasculares, relatados nos diferentes estudos clínicos, em que se verificou uma redução significativa da mortalidade cardiovascular, bem como a redução do enfarte de miocárdio (fatal ou não fatal) e a diminuição do risco de hospitalização por insuficiência cardíaca, benefícios que também foram comprovados nos pacientes não diabéticos.

Os benefícios renais foram demonstrados nos estudos, com a redução do declínio da função renal, diminuição da doença renal e da morte por causas renais. Permitindo concluir que os efeitos protetores renais dos inibidores SGLT2 estendem-se à população com DRC na presença ou ausência de DM 2.

Com esta revisão bibliográfica, conclui-se que os benefícios dos inibidores SGLT2 vão muito além do propósito inicial de reduzir a glicemia e superam em grande parte os riscos no tratamento da DM 2, especialmente em pacientes com doença cardiovascular. Para além disso, atualmente os inibidores SGLT2 são utilizados em pacientes sem DM para controlo da insuficiência cardíaca e doença renal.

VI. Bibliografia

Abdul-Ghani, M., Norton, L. e DeFronzo, R. A. (2012). Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Current Diabetes Reports*, 12(3), pp. 230–238.

Ali, A. et al. (2019). SGLT2 Inhibitors: Cardiovascular Benefits Beyond HbA1c-Translating Evidence into Practice. *Diabetes Therapy*, 10(5), pp. 1595–1622.

Amaral, A. et al. (2015). Impacto do diabetes gestacional nos desfechos neonatais: uma coorte retrospectiva. *Scientia Medica*, 26(4), pp. 130–136.

AstraZeneca (Julho de 2016). Resumo das características do medicamento Qtern [Em linha]. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qtern-epar-product-information_pt.pdf> [Consultado em 22/07/2020].

AstraZeneca (Janeiro de 2014). Resumo das características do medicamento Xigduo [Em linha]. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xigduo-epar-product-information_pt.pdf> [Consultado em 22/07/2020].

AstraZeneca (Novembro de 2012). Resumo das características do medicamento Forxiga [Em linha]. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pt.pdf> [Consultado em 22/07/2020].

Bailey, C. (2019). Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 21(6), pp. 1291–1298.

Baynest, H. (2015). Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes and Metabolism*, 06(05).

Boehringer (Maio de 2014). Resumo das características do medicamento Jardiance [Em linha]. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_pt.pdf> [Consultado em 22/07/2020].

Boehringer (Maio de 2015). Resumo das características do medicamento Synjardy [Em linha]. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/synjardy-epar-product-information_pt.pdf> [Consultado em 22/07/2020].

Boehringer (Novembro de 2016). Resumo das características do medicamento Glyxambi [Em linha]. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/glyxambi-epar-product-information_pt.pdf> [Consultado em 22/07/2020].

Calado, J. e Nunes, J. (2015). Empagliflozina : Uma Nova Arma Farmacológica na Terapêutica da Diabetes Tipo 2. *Revista Portuguesa de Diabetes*, 10(3), pp. 118–126.

Cowie, M. e Fisher, M. (2020). SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nature Reviews Cardiology*.

Davidson, J. (2019). SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and renal disease: overview of current evidence. *Postgraduate Medicine*, 131(4), pp. 251–260.

Deng, D. e Yan, N. (2016). GLUT, SGLT, and SWEET: Structural and mechanistic investigations of the glucose transporters. *Protein Science*, 25(3), pp. 546–558.

Devineni, D. e Polidori, D. (2015). Clinical Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Drug–Drug Interaction Profile of Canagliflozin, a Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitor. *Clinical Pharmacokinetics*, 54(10), pp. 1027–1041.

DGS (2011). Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. *Norma da Direcção Geral da Saúde (002/2011)*, pp. 1–13.

DGS (2011). Terapêutica da Diabetes tipo2: metformina. *Norma da Direcção Geral da Saúde*, pp. 1–13.

Dhillon, S. (2019). Dapagliflozin: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs Springer International Publishing*, 79(10), pp. 1135–1146.

Donnan, J. et al. (2019). Comparative safety of the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a systematic review and meta- analysis, *BMJ Open*, 9(1), pp. 1-15.

Duarte, R. et al. (2018). Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2. *Revista Portuguesa de Diabetes*, 13(4), pp. 154–180.

Emden, M. et al. (2018). SGLT2 inhibitors with cardiovascular benefits: Transforming clinical care in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 136, pp. 23–31.

Ferrannini, E. e Solini, A. (2012). SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: Rationale and clinical prospects. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(8), pp. 495–502.

Ferreira, D., Teixeira, P. e Carvalho, R. (2020). SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure and Type-2 Diabetes: Hitting Two Birds with One Stone?. *Cardiology (Switzerland)*, 145(5), pp. 311–320.

Filippas-Ntekouan, S., Filippatos, T. e Elisaf, M. (2018). SGLT2 inhibitors: are they safe?. *Postgraduate Medicine*, 130(1), pp. 72–82.

Fioretto, P., Giaccari, A. e Sesti, G. (2015). Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*, 14(1), pp. 1–13.

Gavina, C. e Heitor, S. (2019). Resultados do Estudo DECLARE-TIMI 58 : Um Ponto de Viragem no Tratamento da Diabetes Mellitus Tipo 2. *Revista Portuguesa de Diabetes*, 14(4), pp. 151-163.

Haas, B. et al. (2014). Efficacy, safety and regulatory status of SGLT2 inhibitors: Focus on canagliflozin. *Nutrition and Diabetes*, 4(11).

Hardman, T. e Dubrey, S. (2011). Development and potential role of type-2 sodium-glucose transporter inhibitors for management of type 2 diabetes. *Diabetes Therapy*, 2(3), pp. 133–145.

Heerspink, H. et al (2020). Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*, pp1-11.

Hsia, D., Grove, O. e Cefalu, W. (2017). An Update on SGLT2 Inhibitors for the Treatment of Diabetes Mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 24(1), pp. 73–79.

Infarmed, (Fevereiro 2017). Inibidores SGLT2 - Recomendações para minimizar o risco de amputação [Em linha]. Disponível em <<https://www.infarmed.pt/documents/15786/1878974/Circular+016/808434a8-85e0-4c70-b4c3-05858fc3146b>> [Consultado em 08/08/2020].

Janssen-Cilag (Novembro de 2013). Resumo das características do medicamento Invokana [Em linha]. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/invokana-epar-product-information_pt.pdf> [Consultado em 22/07/2020].

Janssen-Cilag (Abril de 2014). Resumo das características do medicamento Invokana [Em linha]. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vokanamet-epar-product-information_pt.pdf> [Consultado em 22/07/2020].

Kalra, S. et al. (2017). Safe and pragmatic use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: South Asian Federation of Endocrine Societies consensus statement. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 21(1), pp. 210-230.

Kalra, S. et al. (2020). Basic and Clinical Pharmaco-Therapeutics of SGLT2 Inhibitors: A Contemporary Update. *Diabetes Therapy*, 11(4), pp. 813–833.

Kharroubi, A. T. (2015). Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World Journal of Diabetes*, 6(6), p. 850.

Lupsa, B. e Inzucchi, S. (2018). Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits. *Diabetologia*, 61(10), pp. 2118–2125.

Nauck, M. (2014). Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Design, Development and Therapy*, 8, pp. 1335–1380.

Navale, A. e Paranjape, A. (2016). Glucose transporters: physiological and pathological roles. *Biophysical Reviews*, 8(1), pp. 5–9.

Netto, A. P. et al. (2009). Atualização sobre hemoglobina glicada (HbA 1c) para avaliação do controlo glicémico e para o diagnóstico do diabetes: Aspectos clínicos e laboratoriais. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 45(1), pp. 31–48.

Parcker, M. et al. (2020). Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, pp. 1-12.

Pasupathi, P. et al. (2010). Glycated haemoglobin (HbA1c) as a stable indicator of type 2 diabetes. *International Journal of Pharmaceutical and biomedical research*, 1(2), pp. 53–56.

Paterno, E. et al. (2019). Empaglifozin and the risk of heart failure hospitalization in routine clinical care. *Circulation*, 139(25), pp. 2822-2830.

Peene, B. e Benhalima, K. (2014). Sodium glucose transporter protein 2 inhibitors:Focusing on the Kidney to treat type 2 diabetes. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 5(5), pp. 124-136.

Perkovic, V. et al. (2019). Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *New England Journal of Medicine*, 380(24), pp. 2295–2306.

Poudel, R. (2013). Renal glucose handling in diabetes and sodium glucose cotransporter 2 inhibition. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17(4), pp. 588-593.

Ptaszynska, A. et al. (2013). Effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors. *Postgraduate medicine*, 125(3), pp. 181–189.

Rabizadeh, S., Nakhjavani, M. e Esteghamati, A. (2019). Cardiovascular and renal benefits of SGLT2 inhibitors: A narrative review. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17(2).

Reddy, R. e Inzucchi, S. (2016). SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Endocrine*, 53(2), pp. 364–372.

Rieg, T. e Vallon, V. (2018). Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors. *Diabetologia*, 61(10), pp. 2079–2086.

Sarnoski-Brocavich, S. e Hilar, O. (2013). Canagliflozin (Invokana), a novel oral agent for type-2 diabetes. *P and T: a peer-reviewed journal for formulary management*, 38(11), pp. 656–666

Scheen, A. (2016). SGLT2 Inhibitors: Benefit/Risk Balance. *Current Diabetes Reports*. 16(10).

Scott, L. (2014). Empagliflozin: A review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 74(15), pp. 1769–1784.

Shi, F., et al. (2019). Appraisal of non-cardiovascular safety for sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Frontiers in Pharmacology*, 10(9), pp. 1-9.

Tamargo, J. (2019). Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Heart Failure: Potential mechanisms of action, adverse effects and future developments. *European Cardiology Review*, 14(1), pp. 23–32.

Taylor, S., Blau, J. e Rother, K. (2015). SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(8), pp. 2849–2852.

Vale, S. et al. (2019). *Programa Nacional para a Diabetes 2019*. Desafios e Estratégias.

Vallon, V. (2015). The Mechanisms and Therapeutic Potential of SGLT2 Inhibitors in Diabetes Mellitus. *Annual Review of Medicine*, 66(1), pp. 255–270.

Verma, S. (2019). Potential Mechanisms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor-Related Cardiovascular Benefits. *American Journal of Cardiology*, 124(10), pp. 36-44.

Wiviott, S. et al. (2019). Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 380(4), pp. 347–357.

Zinman, B. et al. (2015). Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 373(22), pp. 2117–2128.