

Lília Maria Correia Dionísio

**Inibidores do co-transportador renal de sódio-glicose 2: uma nova
classe terapêutica para o controlo de glicemia na diabetes**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2015

Lília Maria Correia Dionísio

**Inibidores do co-transportador renal de sódio-glicose 2: uma nova
classe terapêutica para o controlo de glicemia na diabetes**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2015

Lília Maria Correia Dionísio

**Inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2: uma nova classe
terapêutica para o controlo de glicemia na diabetes**

Atesto a originalidade do trabalho,

Ass.: _____

(Lília Maria Correia Dionísio)

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

Resumo

A Diabetes Mellitus é uma patologia crónica considerada uma epidemia global. Atinge ambos os sexos, surge cada vez mais precocemente, e a sua prevalência está aumentada na obesidade e nos indivíduos com uma alimentação desequilibrada.

A morbilidade e mortalidade associadas a esta doença, assim como o consequente impacto negativo quer nos doentes, quer na sociedade e na economia, fazem com que o controlo da Diabetes Mellitus seja apontado como um enorme desafio para a Saúde Pública Mundial.

A terapêutica não farmacológica (que inclui programas de exercício físico e implementação de uma dieta saudável e equilibrada) é a base do tratamento da Diabetes Mellitus. No entanto, a maioria dos pacientes não atinge os objetivos terapêuticos apenas com estas medidas, havendo necessidade de recorrer adicionalmente à terapêutica farmacológica (agentes antidiabéticos orais e/ou insulinoterapia).

Apesar de as terapêuticas farmacológicas existentes serem eficazes no controlo das glicemias, estas apresentam diversas limitações (risco de hipoglicemia, aumento de peso, efeitos gastrointestinais adversos e/ou retenção de fluídos) que condicionam a sua utilização. Por esse motivo, são necessários novos agentes terapêuticos com melhores perfis de risco-benefício, que possibilitem um melhor controlo glicémico e uma maior redução das complicações associadas à Diabetes Mellitus. Os inibidores do co-transportador sódio-glicose 2 (SGLT2) apresentam-se assim como uma alternativa terapêutica baseada num mecanismo de ação inovador, que pode ultrapassar algumas limitações da terapêutica já existente e contribuir para um melhor controlo desta epidemia.

Com o presente trabalho, pode constatar-se que os inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 parecem ser uma solução terapêutica promissora, com um mecanismo de ação independente da insulina, com as vantagens da diminuição da hemoglobina glicada, diminuição da glicose em jejum e pós prandial, diminuição do peso, melhoria da hiperuricemia (se presente), redução da pressão sanguínea e prevenção de

complicações micro e macrovasculares melhorando, deste modo, a qualidade de vida do doente e dos seus familiares.

No entanto, apesar das expectativas depositadas nesta classe de fármacos, com o evoluir dos estudos constatou-se que estes também apresentam diversos efeitos adversos, tais como o aumento de infeções urinárias e genitais, aumento do colesterol total e LDL, desidratação, aumento da frequência e volume urinário e hipotensão postural.

Palavras-Chave: Diabetes Mellitus, epidemiologia, tratamento, inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2, florizina, dapagliflozina, empagliflozina e canagliflozina.

Abstract

Diabetes Mellitus is a chronic pathology considered a global epidemic. This disease affects both men and women, now appears at earlier ages, and its prevalence is increased in obesity and in individuals with an unbalanced diet.

Morbidity and mortality associated with this disease, as well as the consequent negative impact on patients, society and economy, make the control of Diabetes Mellitus a major challenge for the World Healthcare.

Non-pharmacological treatment (which includes physical exercising programmes and implementation of a healthy and balanced diet) is the basis of Diabetes Mellitus' treatment. However, most patients do not reach the therapeutic goals using only these measures and need to resort to pharmacological therapies (oral antidiabetic agents and/or insulin).

Although the existing drug therapies are effective in controlling blood glucose levels, they present several limitations (risk of hypoglycemia, weight gain, gastrointestinal side effects and/or fluid retention) that limit its use. Therefore, new therapeutic agents with improved risk-benefit profiles that enable a better glycemic control and reduce the complications associated with Diabetes Mellitus are needed. Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors appear as an alternative therapeutic approach based on a different mechanism of action that may overcome some of the limitations of the existing therapeutic agents and contribute to a better control of this epidemic.

In this work, the inhibitors of the sodium-glucose co-transporter 2 appear as a promising therapeutic solution, with a mechanism of action that is independent of insulin, with the advantages of decreasing the glycated haemoglobin, the fasting and postprandial blood glucose levels and weight, improving hyperuricemia (if present), decreasing blood pressure and preventing micro and macrovascular complications, therefore improving the life quality of the patient and his family.

However, despite the expectations placed on this class of drugs, with the progress of the studies, it was found that these agents also have several adverse effects, such as the increase of urinary and genital infections, increase of total and LDL cholesterol, dehydration, increase of the frequency and urinary volume and postural hypotension.

Key words: Diabetes Mellitus, epidemiology, treatment, inhibitors of the sodium-glucose co-transporter 2, phlorizin, dapagliflozin, empagliflozin and canagliflozin.

Dedicatória

É com orgulho e enorme satisfação que escrevo as últimas linhas deste trabalho dirigindo-me à principal pessoa que tornou tudo isto possível. Perdoem-me aqueles que de uma forma ou de outra me ajudaram a alcançar este propósito, mas seria de todo injusto não guardar este espaço apenas para a minha mãe.

Dedico-lhe por inteiro este trabalho e todo o esforço que nele depositei, pois sem a sua paciência, as suas palavras de motivação e a sua confiança em mim não teria alcançado mais esta meta.

Agradecimentos

Quero aproveitar para agradecer a todos aqueles que estiveram presentes nesta minha jornada acadêmica. À família, ao namorado, a todos os colegas, à Universidade Fernando Pessoa, aos seus professores e funcionários o meu muito obrigado.

Especial agradecimento para as professoras Adriana Pimenta e Renata Souto, pela paciência e indispensável ajuda na elaboração deste trabalho de conclusão de curso.

Índice

Índice Figuras	iii
Índice de Tabelas	iv
Abreviaturas.....	v
I Introdução.....	1
II Diabetes Mellitus	2
2.1 Diagnóstico Clínico	4
2.2 Epidemiologia.....	6
2.3 Influência das hormonas pancreáticas no controlo da glicemia	9
2.4 Sintomatologia e complicações da Diabetes Mellitus	11
2.5 Terapêutica da diabetes.....	12
2.5.1 Terapêutica não farmacológica	13
2.5.2 Terapêutica Farmacológica	13
2.6 Novos Fármacos no tratamento da DM	19
III Inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2).....	20
3.1 Papel dos rins na homeostasia da glicose	20
3.2 Desenvolvimento clínico dos inibidores dos SGLT2	26
3.3 Inibidores de SGLT2 comercializados	33
3.3.1 Dapagliflozina	33
3.3.2 Canagliflozina	36
3.3.3 Empagliflozina	39
IV Eficácia dos inibidores de SGLT2 na redução das glicemias	41
4.1 Efeitos na excreção urinária de glicose.....	41
4.2 Redução dos níveis de glicose no sangue e níveis de HbA _{1c}	42
4.3 Risco reduzido de hipoglicemia.....	43
V Outros feitos favoráveis associados ao uso de inibidores de SGLT2.....	44

5.1 Redução do peso corporal.....	44
5.2 Redução da pressão sanguínea.....	45
5.3 Redução do ácido úrico.....	46
5.4 Melhoria da disfunção das células-beta e resistência à insulina	46
5.5 Prevenção de complicações micro e macrovasculares.....	47
5.6 Outros efeitos favoráveis	49
VI Segurança e tolerabilidade.....	49
6.1 Infecções do trato geniturinário	49
6.2 Risco de cancro	50
6.3 Efeitos renais.....	51
6.4 Hipotensão arterial	52
6.5 Aumento do Colesterol	52
6.6 Vantagens e desvantagens dos SGLT2	52
VII Conclusão.....	54
VIII Bibliografia.....	56

Índice Figuras

Figura 1. Número estimado de adultos com Diabetes Mellitus por faixa etária e por ano no Mundo (adaptado de DGS, 2015).....	7
Figura 2. Número médio de anos de vida potencialmente perdidos por Diabetes Mellitus em indivíduos com idade inferior a 70 anos em Portugal e por regiões (adaptado de DGS, 2015).	8
Figura 3. Imagem ilustrativa do controlo da glicose no organismo pela insulina e glicagina (adaptado de Apdp, 2014).....	10
Figura 4. Reabsorção de glicose no rim (adaptado de Kurosaki e Ogasawara, 2013). .	22
Figura 5. Transporte da glicose pelos transportadores SGLT1, SGLT2 e GLUT2 a nível renal (adaptado de Jung, Jang e Park, 2014).	22
Figura 6. Reabsorção renal de glicose através dos co-transportadores de sódio-glicose 1 e 2 (SGLT1 e SGLT2) (adaptado de Idris e Donnelly, 2009).	23
Figura 7. Figura elucidativa do processamento da glicose ao nível renal antes e após inibição dos SGLT2 (adaptado de Jung, Jang e Park, 2014).....	27
Figura 8. Estruturas químicas de A) Composto 29, B) Composto 45, C) Composto 46, D) Florozina, E) T-1095, F) Dapagliflozina, G) Sergliflozina, H) Remogliflozina (adaptado de Idris e Donnelly, 2009).	30
Figura 9. Estrutura química dos inibidores de SGLT (adaptado de Idris e Donnelly, 2009).....	32
Figura 10. Representação esquemática dos efeitos clínicos dos inibidores de SGLT2 (adaptado de Idris e Donnelly, 2009).	53

Índice de Tabelas

Tabela 1. Valores referentes à glicose em jejum (adaptado de Caquet, 2004).....	5
Tabela 2. Correlação entre os níveis de hemoglobina glicada (HbA _{1c}) e os níveis médios de glicemia dos últimos 2 a 3 meses (adaptado de Caquet, 2004).....	6
Tabela 3. Óbitos por Diabetes Mellitus em Portugal entre 2008-2012 (adaptado de DGS, 2015).....	8
Tabela 4. Localizações anatómicas e características bioquímicas dos SGLT1 em comparação com os SGLT2 (adaptado de Bravo, 2014).....	25
Tabela 5. Lista dos inibidores de SGLT2 em desenvolvimento clínico (adaptado de Kurosaki e Ogasawara, 2013).....	31
Tabela 6. Valores <i>in vitro</i> da concentração inibitória 50% (IC ₅₀) para os SGLT1 e SGLT2 humanos e seletividade dos SGLT2, (adaptada de Kurosaki e Ogasawara, 2013).....	32
Tabela 7. Efeitos observados nos níveis de HbA _{1c} e no peso corporal nos principais estudos com a utilização de dapagliflozina em monoterapia ou em terapias combinadas (adaptado de Peene e Benhalima, 2014).....	35
Tabela 8. Efeitos observados nos níveis de HbA _{1c} e no peso corporal nos principais estudos com a utilização de canagliflozina em monoterapia ou em terapias combinadas (adaptado de Peene e Benhalima, 2014).....	38
Tabela 9. Efeitos observados nos níveis de HbA _{1c} e no peso corporal nos principais estudos com a utilização de empagliflozina em monoterapia ou em terapias combinadas (adaptado de Peene e Benhalima, 2014).....	40
Tabela 10. Efeitos dos fármacos antidiabéticos nos fatores de risco de doença cardiovascular (adaptado de Basile, 2013).....	48

Abreviaturas

Apdp - Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal

ATP - Adenosina Trifosfato

Cv - Cardiovascular

DGS - Direção Geral de Saúde

DM - Diabetes Mellitus

DM 1- Diabetes Mellitus do tipo 1

DM 2- Diabetes Mellitus do tipo 2

DMG - Diabetes Mellitus Gestacional

DPP4 - Dipeptidilpeptidase 4

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

EUA - Estados Unidos da America

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

GLP-1 - Peptídeo semelhante à glicagina, do inglês *glucagon like peptide 1*

GLUTs - Transportadores de Glicose, do inglês *glucose transporters*

HbA- Hemoglobina A

HbA_{1c}- Hemoglobina Glicada

HDL - Lipoproteína de alta densidade, do inglês *High Density Lipoprotein*

IC - Intervalo de Confiança

ITU - Infecção do Trato Urinário

LDL - Lipoproteína de Baixa Densidade, do inglês *Low Density Lipoprotein*

OMS - Organização Mundial de Saúde

PPAR- γ - Recetores Ativados por Proliferador de Peroxissoma γ , do inglês *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ*

PTGO - Prova de Tolerância Oral à Glicose

SFU - Sulfoniluréias

SGLTs - Co-transportadores de sódio-glicose, do inglês, *sodium glucose co-transporters*

SGLT1 - Co-transportador de sódio-glicose 1, do inglês *sodium-glucose co-transporter 1*

SGLT2 - Co-transportador de sódio-glicose 2, do inglês *sodium-glucose co-transporter 2*

Tmáx - Taxa Máxima de Transporte

TZD - Tiazolidinedionas

I Introdução

O tema, “Inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2): uma nova classe terapêutica para o controlo da glicemia na diabetes”, foi selecionado pela relevância desta patologia na vivência profissional, sendo o farmacêutico deparado com cada vez mais casos de doença e novos pedidos de esclarecimento.

O farmacêutico deve estar, então, preparado para responder aos desafios diários, quando se encontra ao balcão de uma farmácia, conhecendo a panóplia de antidiabéticos disponíveis no mercado, os seus mecanismos de ação, as precauções a ter em conta, a segurança da administração para cada utente com as suas particularidades de saúde e fundamentalmente dos efeitos secundários esperados de forma a informar o utente e incrementar a adesão terapêutica por parte do mesmo.

Com esta dissertação de mestrado pretende-se realizar um estudo incidindo nos inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2), do inglês *sodium-glucose co-transporter 2*, aprovados atualmente e os que se encontram ainda em ensaios clínicos, fazendo uma breve introdução sobre os seus avanços clínicos e o seu mecanismo de ação. Efetua-se, também, uma análise dos principais resultados dos estudos clínicos mais pertinentes, os efeitos adversos observados e a sua importância clínica na realidade atual. De forma a contextualizar a sua importância clínica, o seu mecanismo de ação e o porquê da procura pelo “antidiabético ideal” ainda não ter cessado, este trabalho aborda ainda a epidemiologia da diabetes, a fisiologia da doença e as principais características dos antidiabéticos mais utilizados atualmente.

A presente dissertação é um trabalho de revisão bibliográfica. A pesquisa foi baseada em motores de busca de artigos científicos em: <http://www.scielo.br/>, <http://www.sciencedirect.com/>, e <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>; pesquisa de informação científica em fontes credíveis: www.infarmed.pt, www.dgs.pt, <http://www.who.int/en/>, <http://www.spd.pt/>. Foi, também, realizada pesquisa em livros, revistas e publicações periódicas da Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. A utilização destas fontes de informação prende-se ao facto de conterem

artigos relacionados com a área da saúde, importando estes para o tema que apraz desenvolver.

A escolha do tema foi realizada em meados de Outubro de 2014 e, desde então, foi executada uma ativa pesquisa e recolha bibliográfica sobre o tema, de forma a posteriormente selecionar a informação relevante e a fortalecer os conhecimentos na temática. Inicialmente foi introduzida a palavra-chave “Diabetes Mellitus”. Entretanto, seguiu-se com a procura de artigos que fundamentassem a interligação de “tratamento” com ‘Inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2’. As próximas palavras-chave utilizadas, nomeadamente canagliflozina, dapagliflozina, florzina e empagliflozina, surgiram após análise de artigos-base, aprofundando a pesquisa de evidências outrora pouco desenvolvidas, e acrescentando informações mais recentes e detalhadas, presentes nas fontes de pesquisa referidas anteriormente. Em fevereiro iniciou-se a base do presente trabalho e a decisão sobre a sua estrutura. A partir desse momento iniciou-se a sua realização, mantendo sempre a pesquisa em paralelo, pois durante o processo de escrita surgiam incertezas e assuntos que necessitavam de maior aprofundamento.

II Diabetes Mellitus

A Diabetes Mellitus (DM), descrita como um conjunto heterogêneo de distúrbios metabólicos, é caracterizada por um estado de hiperglicemia crónica. Este aumento de glicose no sangue pode ser resultante de uma redução na secreção de insulina devido a uma disfunção das células beta (β) pancreáticas, aumento da resistência periférica à insulina ou aumento da produção hepática de glicose (Santos *et al.*, 2014).

A classificação da DM, atualmente aceite, fundamenta-se na sua etiologia e nos critérios clínicos. As designações, “diabetes insulino-dependente” e “diabetes não insulino-dependente”, referentes à Diabetes Mellitus do tipo 1 (DM 1) e Diabetes Mellitus do tipo 2 (DM 2) respetivamente, eram baseadas no tipo de tratamento e já não são utilizadas nem consideradas as mais corretas.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Associação Americana de Diabetes (ADA) indicam 4 classificações diferentes: DM 1, DM 2, DM Gestacional e outros tipos específicos de DM (Alberti *et al.*, 2004).

A DM 1 é uma doença auto-imune resultante da destruição das células β do pâncreas de indivíduos geneticamente suscetíveis, levando a uma produção residual ou até inexistente de insulina. As causas da DM 1 ainda não são totalmente claras, embora se pense estarem relacionadas com fatores genéticos, ambientais e imunológicos (Moreira *et al.*, 2012). Este tipo de diabetes é menos frequente que a DM 2 (representa menos de 10% dos casos), mas a sua incidência está a aumentar, podendo afetar indivíduos de qualquer faixa etária, mas atingindo com mais frequência crianças ou jovens (também conhecida como diabetes juvenil) (Guelho, Paiva e Carvalheiro, 2013). Os indivíduos afetados com este tipo de diabetes necessitam de terapêutica com insulina para toda a vida, de forma a normalizar os seus níveis de glicemia (Serrabulho *et al.*, 2014).

A DM 2 é o tipo de diabetes mais comum correspondendo a aproximadamente 90-95% dos casos totais. Esta patologia caracteriza-se por um estado de hiperglicemia resultante da resistência à insulina, e/ou da deficiente secreção compensatória de insulina pelas células β , e/ou do aumento da produção hepática de glicose. É uma doença heterogênea resultante de defeitos genéticos, ambientais e metabólicos (Zimmerman e Walker, 2002).

Neste tipo de diabetes os doentes não são dependentes de insulina exógena, sendo os antidiabéticos orais a terapêutica de escolha. No entanto, pode eventualmente, ser necessário administrar insulina quando se pretende controlar mais eficazmente as glicemias (DGS, 2011).

Esta patologia afeta, sobretudo, indivíduos adultos e pode ser assintomática durante muitos anos, sendo o diagnóstico efetuado, na maioria das vezes, através de complicações associadas à diabetes (Oliveira e Milech, 2004). A grande maioria dos doentes apresenta obesidade ou têm aumento de gordura predominantemente na região abdominal, sendo estes fatores de risco para a resistência à insulina (Fernández-Bergés *et al.*, 2014). No entanto, devido principalmente às elevadas taxas de obesidade na

infância e na adolescência a DM 2 começou a atingir populações mais jovens. Tal facto é justificado pelas mudanças de hábitos alimentares e pelo estilo de vida cada vez menos ativo (Zimmerman e Walker, 2002).

A Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) define-se como sendo uma intolerância à glicose, de grau variável, com início ou diagnóstico durante a gravidez, sendo muito frequente em mulheres obesas (Ribeiro *et al.*, 2015). Esta classificação é aplicada quer seja, ou não, utilizada terapia com insulina ou mesmo quando a hiperglicemia prevalece após a gravidez. A DMG está associada tanto à resistência à insulina como à diminuição da produção desta pelas células β do pâncreas. A fisiopatologia da doença não é totalmente conhecida, mas sabe-se que as hormonas placentárias contribuem para o aumento da resistência à insulina, levando à acumulação de glicose no sangue, o que provoca hiperglicemia. A hiperglicemia durante a gravidez pode resultar em complicações para o recém-nascido, uma vez que a glicose atravessa a placenta, fornecendo ao feto níveis elevados de glicose, levando o pâncreas a produzir insulina extra (hiperinsulinemia) (Oliveira e Milech, 2004).

O controlo da diabetes gestacional, para além das medidas dietéticas, baseia-se na terapêutica com insulina, uma vez que os antidiabéticos orais podem ser tóxicos para o feto (Zimmerman e Walker, 2002). Na maioria dos casos há reversão do quadro clínico para a tolerância normal à glicose após o parto. No entanto, existe o risco acrescido de desenvolvimento de DM 2 após a gravidez. Estudos efectuados demonstraram que 32,7% do total de 300 mulheres da amostra desenvolveram DM, após DMG, sendo aconselhável o seu seguimento clínico (Ribeiro *et al.*, 2015).

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). A estes sintomas juntam-se as infeções recorrentes, emagrecimento sem razão aparente e, em casos graves, sonolência, visão enevoada e coma (Sousa *et al.*, 2003).

Este diagnóstico é então confirmado por métodos laboratoriais. Existem vários testes que permitem diagnosticar a diabetes, sendo geralmente necessário repeti-los em alturas diferentes para diagnosticar a doença. A avaliação das glicemias é realizada através da determinação da glicose em jejum (Tabela 1) e glicose pós-prandial, da hemoglobina glicada (HbA_{1c}) ou ainda através da prova de tolerância oral à glicose (PTGO) (Mosca, Lapolla e Gillery, 2013).

Tabela 1. Valores referentes à glicose em jejum (adaptado de Caquet, 2004).

Valores em mg/dl	
Hipoglicemia	<60
Normal	60 - 110
Tolerância diminuída à glicose	110 - 126
Possível Diabetes Mellitus	>126

A hemoglobina glicada (HbA_{1c}), é uma forma de hemoglobina presente naturalmente nos eritrócitos humanos, sendo o produto das reações entre a hemoglobina A (HbA) e alguns açúcares, que é útil na identificação retrospectiva dos níveis de glicemia dos últimos 120 dias (duração da vida média do glóbulo vermelho) (Caquet, 2004).

A fração A_{1c} é a que está diretamente relacionada com o equilíbrio glicídico, correspondendo a 98% da hemoglobina no adulto e é, por esse motivo, o parâmetro utilizado na vigilância e no controle da DM e é também um dos parâmetros usados na avaliação da terapêutica antidiabética aplicada. A HbA_{1c} forma-se de um modo irreversível e a sua concentração sanguínea depende da semi-vida do glóbulo vermelho, e da concentração de glicose sanguínea, sendo sua taxa de formação diretamente proporcional à concentração de glicose sanguínea. Deste modo, as hemoglobinas glicadas são tão altas quanto mais constantes tenham sido os períodos de hiperglicemia ao longo dos últimos meses (Tabela 2) (Caquet, 2004).

O valor recomendado em adultos de HbA_{1c} deve ser inferior a 7%, no entanto, em indivíduos idosos, com risco de hipoglicemia, esperança de vida menor do que dez anos ou elevado tempo de progressão da doença, este valor poderá ser inferior ou igual a 8% (Cardoso, 2014; Santos *et al.*, 2014).

Tabela 2. Correlação entre os níveis de hemoglobina glicada (HbA_{1c}) e os níveis médios de glicemia dos últimos 2 a 3 meses (adaptado de Caquet, 2004).

Nível de hemoglobina glicada (%)	Glicemia média correspondente (mg/dl)	Nível de hemoglobina glicada (%)	Glicemia média correspondente (mg/dl)
5	100	9	240
6	135	10	275
7	170	11	310
8	205	12	345

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 e após 2 horas da ingestão de 75 g de glicose, sendo necessário um jejum prévio de 8 horas (Santos *et al.*, 2014).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Federação Internacional de Diabetes estabeleceram que uma pessoa é considerada diabética quando os valores de glicose plasmática em jejum são iguais ou superiores a 126 mg/dl ou quando a glicose plasmática atinge valores iguais ou superiores a 200 mg/dl duas horas após a ingestão de glicose (Patarrão, Lutt e Macedo, 2014).

2.2 Epidemiologia

A DM é uma doença crónica considerada uma epidemia global e um crescente problema de saúde pública, atingindo todos os países (Sousa *et al.*, 2003).

A diabetes afeta mais de 382 milhões de pessoas em todo o mundo, tendo sido a causa de morte de 5,1 milhões de pessoas no ano de 2013 (DGS, 2015).

Estima-se que em 2030 o número de pessoas com diabetes no mundo atinja os 180 milhões de pessoas só na faixa etária dos 45-64 anos, 60 milhões entre os 20-44 anos e os 130 milhões de pessoas com idade superior aos 65 anos (Figura 1), o que representa um aumento de 49% da população mundial atingida pela doença, o que poderá resultar,

em parte, do aumento do sedentarismo e conseqüente aumento da obesidade, bem como da maior sobrevida do paciente com DM (DGS, 2015).

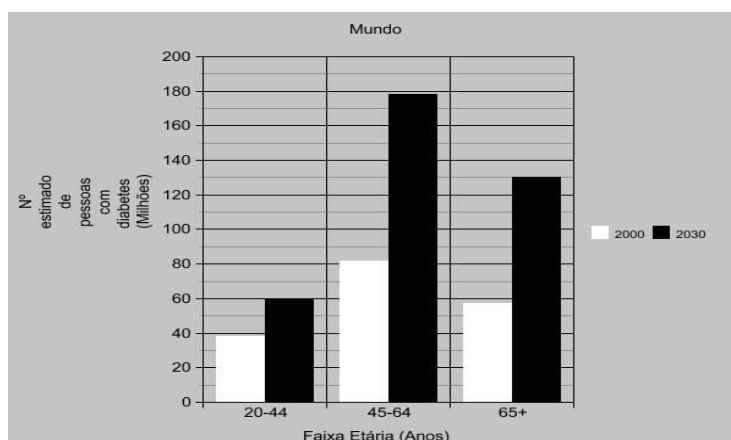


Figura 1. Número estimado de adultos com Diabetes Mellitus por faixa etária e por ano no Mundo (adaptado de DGS, 2015).

Cerca de 80% das pessoas com diabetes vive em países em desenvolvimento e a maioria situa-se na faixa etária entre 45-64 anos. Em contraste, nos países desenvolvidos a maioria das pessoas com DM possui mais de 65 anos (DGS, 2015).

Em Portugal, a prevalência da diabetes atingiu no ano de 2013 um valor de 13%, isto é, mais de 1 milhão de portugueses entre os 20 e os 79 anos foi diagnosticado com diabetes, valores que conferem ao nosso país uma taxa muito elevada da doença quando comparado com os outros países da Europa (Silva *et al.*, 2014).

O impacto do envelhecimento na população portuguesa, aliado aos maus hábitos de nutrição (Comissão Europeia, 2013) e ao estilo de vida sedentário, refletiram-se num aumento da taxa de prevalência em 1,3 pontos percentuais da diabetes entre 2009 e 2013, o que corresponde a um crescimento na ordem dos 11% (Santos *et al.*, 2014).

A Figura 2 mostra um aumento global do número de anos perdidos devido à DM em Portugal desde o ano 1999 a 2010 (DGS, 2015).

Inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2): uma nova classe terapêutica para o controlo de glicemia na diabetes

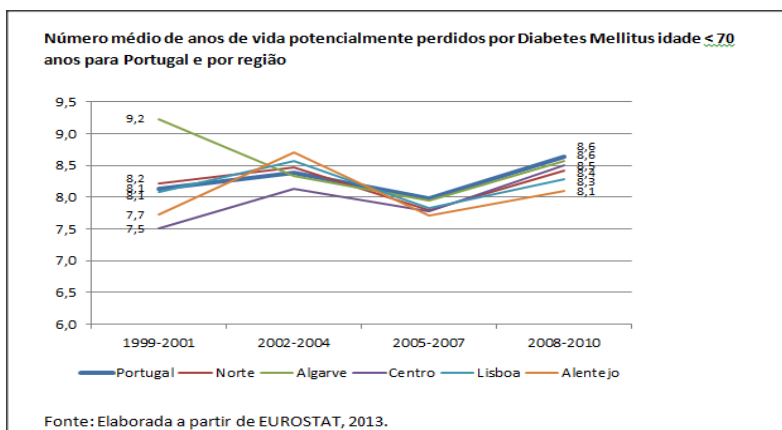


Figura 2. Número médio de anos de vida potencialmente perdidos por Diabetes Mellitus em indivíduos com idade inferior a 70 anos em Portugal e por regiões (adaptado de DGS, 2015).

De salientar que entre 2008-2012, é em 2012 é o ano em que se regista o maior número de óbitos por DM (Tabela 3).

Tabela 3. Óbitos por Diabetes Mellitus em Portugal entre 2008-2012 (adaptado de DGS, 2015).

	2008	2009	2010	2011	2012
N.º de Óbitos por DM	4 267	4603	4744	4536	4867

Segundo as estimativas da Organização Mundial Saúde, anualmente cerca de 5% da mortalidade é uma consequência da diabetes. No entanto, este número representa apenas uma estimativa arredondada, uma vez que a DM não é muitas vezes considerada como causa primordial de morte, sendo esta atribuída às complicações que dela advém, sendo as principais os problemas cardiovasculares e cerebrovasculares (Silva *et al.*, 2014).

Atualmente, a DM é considerada uma patologia evolutiva que decresce acentuadamente a qualidade e a esperança de vida (Bisson, 2007).

A DM, particularmente quando não é seguida com cuidado, representa um grande encargo económico para o indivíduo e a sociedade (Serrabulho *et al.*, 2014), sendo também grande o impacto psicológico para o paciente e a sua família (Fonseca, 2014).

Estudos indicam que os doentes com DM têm o dobro da probabilidade de serem hospitalizados e de permanecerem internados o dobro do tempo comparativamente à restante população (Silva *et al.*, 2014).

Dependendo do país, os valores dos custos diretos do tratamento do DM podem ascender de 5 a 14% dos gastos com saúde (Bisson, 2007).

2.3 Influência das hormonas pancreáticas no controlo da glicemia

O pâncreas é uma glândula em forma de folha, com aproximadamente 15 a 25 cm de extensão e que se localiza atrás do estômago, entre o duodeno e o baço.

É usualmente dividido em três regiões: a cabeça (a porção maior, situada sobre o lado direito), o corpo (a zona intermédia, local onde atravessa o canal pancreático principal) e a cauda (zona mais fina situada sobre o lado esquerdo, onde se inicia o canal pancreático), sendo composto por uma porção exócrina formada por ácinos, responsáveis pela produção de suco pancreático composto por enzimas digestivas, e uma porção endócrina, formada pelos ilhéus de Langerhans que são constituídos por células β , alfa (α) e delta (δ) responsáveis, respetivamente, pela secreção da insulina, da glicagina e da somatostatina, hormonas muito importantes na regulação dos níveis de glicose no sangue (Sousa *et al.*, 2003).

A regulação dos níveis de glicemia é feita no pâncreas nas ilhotas α e β , sendo que quando os níveis de glicose estão altos o pâncreas liberta insulina, estimulando, a captação de glicose pelas células e a formação de glicogénio no fígado (Figura 3) (Brunton *et al.*, 2012).

Inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2): uma nova classe terapêutica para o controle de glicemia na diabetes

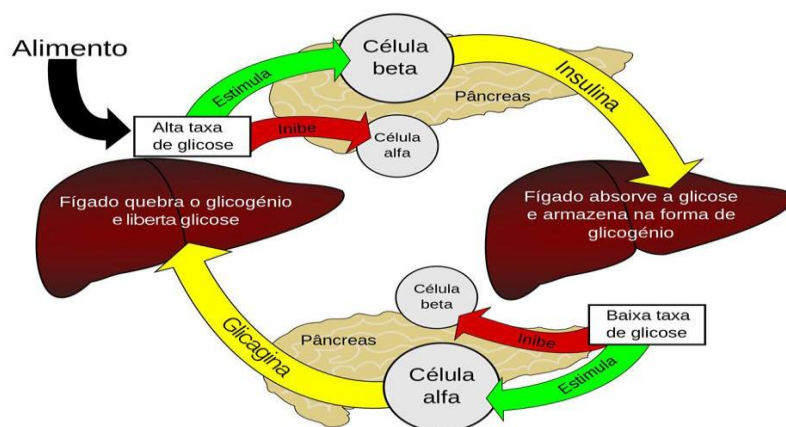


Figura 3. Imagem ilustrativa do controle da glicose no organismo pela insulina e glicagina (adaptado de Apdp, 2014).

A insulina, que funciona como hormona anabólica, também induz a transformação de glicose em triglicéridos nos adipócitos.

Quando os níveis de glicemia diminuem, a liberação de insulina cessa (Brunton *et al.*, 2012) e o pâncreas segrega glicagina, que funciona, por sua vez, como uma hormona catabólica para que o glicogênio no fígado seja transformado em glicose, fazendo com que a quantidade de glicose se eleve na corrente sanguínea. Sob a ação da glicagina, no tecido adiposo, os triglicéridos são convertidos em ácidos gordos que são libertados na corrente sanguínea, sendo posteriormente transformados pelo fígado em corpos cetônicos e utilizados pelos tecidos como fonte de energia (Infarmed, 2009). A sua produção e excreção são estimuladas quando o organismo necessita de energia extra ou quando os níveis de glicose no sangue são reduzidos, explicando desta forma o aumento dos níveis séricos de glicagina durante o jejum, ou ainda quando a glicose não está acessível às células (Moreira *et al.*, 2012).

Estas duas hormonas têm efeitos antagónicos e são as principais responsáveis pela regulação dos níveis de glicose no sangue, quando os níveis de glicemia aumentam drasticamente devido à liberação escassa de insulina ou quando os recetores de insulina não respondem à sua presença, levam ao consequente aparecimento de DM (Inzucchi, 2007).

2.4 Sintomatologia e complicações da Diabetes Mellitus

As complicações agudas mais frequentes, que resultam da DM e do seu tratamento, são a hiperglicemia e hipoglicemia, devido, na maior parte dos casos, à falta de aderência à terapêutica instaurada. Essas complicações agudas podem conduzir a graves prejuízos ao paciente. Uma vez que o cérebro utiliza a glicose como fonte de energia, a hipoglicemia pode lesar a atividade cerebral e em casos mais graves conduzir a morte neuronal (Sousa *et al.*, 2003).

Por outro lado, a hiperglicemia resulta num agravamento da incapacidade de reabsorção de toda a glicose em excesso pelos rins tendo como consequência a glicosúria, que desencadeia diurese osmótica e poliúria. A hiperglicemia juntamente com o aumento do volume urinário conduz à hiperosmolaridade do sangue e desidratação celular (Oliveira e Milech, 2004).

A utilização reduzida de nutrientes e a desidratação celular provocam letargia, confusão, fadiga e períodos de irritabilidade, assim como sensação de fome constante.

À medida que a doença progride, os níveis elevados de glicemia lesam os vasos sanguíneos, conduzindo a anormalidades microcirculatórias, nefropatia (em casos mais acentuados pode ser necessário hemodiálise), retinopatias, que podem evoluir para cegueira, e neuropatias periféricas com perda sensorial que facilitam a ocorrência de traumas acidentais, causando ulcerações ou alterações gangrenosas nas extremidades do organismo tais como mãos e pés, e conduzem a transformações na sensibilidade ao nível de alguns órgãos, tais como os órgãos sexuais, a bexiga e os intestinos. Assim, em casos mais graves, pode surgir disfunção sexual, incapacidade para detetar dor e alterações de temperatura (sobretudo nos pés), parestesias, incontinência urinária e fecal (Mcphee e Ganong, 2011).

Há também a tendência ao aumento de lípidos no sangue, associados ao desenvolvimento de placas arterioscleróticas nos vasos sanguíneos, que fazem diminuir o fluxo sanguíneo a certas partes do organismo, levando, por vezes, à hipertensão arterial e em casos mais severos, aterosclerose cerebrovascular e tromboembolismos.

A DM é assim responsável por transtornos fisiológicos no coração, cérebro, pernas, rins, olhos, nervos e pele, ocorrendo também com frequência, distúrbios no processo de cicatrização e doença periodontal (Inzucchi, 2007).

Outro sintoma muito associado à diabetes é a perda de peso drástica e sem motivo aparente, que resulta do facto dos músculos não conseguirem utilizar a glicose presente e, por consequência, tentam aproveitar os lípidos ao seu dispor como fonte de energia, ao mesmo tempo que degradam as suas próprias proteínas.

Existem ainda alterações fisiológicas que diminuem a capacidade imunológica e a resposta inflamatória desses doentes, aumentando a incidência de infeções quando comparados com uma população controle não diabética. A ocorrência de infeções urinárias recorrentes é explicada pela baixa capacidade imunológica e pela excreção de glicose pela urina que servirá como substrato para as bactérias permitindo a sua proliferação (Kurosaki e Ogasawara, 2013).

2.5 Terapêutica da diabetes

O objetivo comum nos diferentes esquemas terapêuticos para a diabetes é a obtenção de níveis fisiológicos de glicemia normais de forma a evitar, minorar ou retardar o surgimento de complicações decorrentes da doença, assim como o alívio dos sintomas e redução da morbilidade e mortalidade associados a esta enfermidade (Oliveira e Milech, 2004). Para se atingir este fim é fundamental a avaliação global do doente, definir o tipo de diabetes que o atinge, a presença de complicações, o tempo de evolução da doença, assim como o nível educacional, as condições sociais, económicas e emocionais (Oliveira e Milech, 2004).

O tratamento da DM assenta em terapêutica não farmacológica e terapêutica farmacológica (Oliveira e Milech, 2004).

2.5.1 Terapêutica não farmacológica

A base primordial desta terapêutica é a dieta equilibrada (a nível glicídico e lipídico) e a prática de exercício físico moderado e regular, que têm como objetivo o alcance ou manutenção do peso ideal, melhorando os níveis glicémicos sanguíneos, reduzindo os riscos de complicações cardiovasculares, minimizando a necessidade de antidiabéticos orais e a resistência à insulina (Silvestre, Baracho e Castanheira, 2012).

Mesmo que o doente esteja a seguir uma terapia com antidiabéticos orais ou insulino-terapia, os hábitos alimentares corretos e a atividade física continuam a ser a chave para o sucesso no controlo e diminuição dos riscos cardiovasculares da DM (Caldas *et al.*, 2014; Mendes *et al.*, 2013).

Assim, a educação do paciente com diabetes é uma medida de grande importância. Este processo engloba a autovigilância e o autocontrolo das glicemias, da alimentação e da atividade física (DGS, 2013).

2.5.2 Terapêutica Farmacológica

No caso de DM 1, os indivíduos por apresentarem insuficiência insulínica pancreática acentuada necessitam de insulina de origem exógena para sobreviver, em complementação a orientações nutricionais e de exercício.

Por outro lado, em doentes com DM 2 apenas se recorre ao uso de antidiabéticos orais quando a dieta e o aumento da atividade física não se mostram suficientes. Os antidiabéticos orais vão estimular a produção de insulina ou diminuir a resistência das células à mesma (DGS, 2013).

Na terapêutica a aplicar deve ter-se em conta o estilo de vida do doente, as condições físicas, o quadro clínico da doença, tendo em conta a ação farmacológica e os efeitos adversos de cada fármaco. Pode haver grandes diferenças na frequência e no tempo de tratamento, sendo usual a obtenção de respostas distintas de indivíduo para indivíduo à mesma dose de qualquer agente oral (DGS, 2011).

Quando existem complicações associadas, necessidade de intervenções cirúrgicas, gravidez, ou quando já não for possível controlar a glicemia por meio de antidiabéticos orais deve-se recorrer ao uso de insulina mesmo tratando-se de DM 2 (DGS, 2011).

O incremento do consumo de insulinas e antidiabéticos orais tem-se traduzido num aumento significativo das vendas dos mesmos em Portugal ao longo dos últimos anos, com crescimento de 24% entre o ano 2000 a 2010 (em termos da dose diária definida/1000 habitantes/dia), correspondendo este aumento de vendas a um aumento associado de encargos monetários para o Sistema Nacional de Saúde e para o utente (DGS, 2015). Segundo o Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes os utentes do Sistema Nacional de Saúde têm encargos diretos de 17 milhões de euros com o consumo de antidiabéticos orais e de insulinas (DGS, 2015).

i. Insulina

As insulinas são classificadas em insulinas de ação lenta ou prolongada, insulinas de ação intermédia, insulina de ação rápida ou curta e insulina de ação ultra-rápida, de acordo com a sua farmacocinética, ou seja, consoante o seu início de ação, a duração da sua ação e o tempo necessário para que atinjam a sua concentração máxima (Infarmed, 2009).

As reações adversas da insulina podem ser metabólicas (levar à ocorrência de hipoglicemia e aumento de peso), imunológicas (reações alérgicas mais frequente em insulina não humana e resistência por formação de anticorpos) e locais (lipodistrofias ou lipohipertrofia no local da injeção, pelo que se deve alternar o local de administração) (Panus *et al.*, 2012).

ii. Sulfoniluréias (SFU)

As SFUs são divididas em três categorias, tendo em conta a altura da sua descoberta: primeira geração (clorpropamida, tolbutamina, tolazamida), segunda geração (glibenclamida, glipizida, gliburida e a glicazida) e terceira geração (glimepirida).

O seu mecanismo de ação recai sobre as células β e envolve a ligação do fármaco com o recetor específico do canal de potássio ATP-dependente, provocando a sua inibição com subsequente despolarização celular devido ao aumento de potássio dentro da célula (Contreras *et al.*, 2002). A despolarização leva à abertura dos canais de cálcio voltagem-dependentes, com entrada de cálcio na célula, o que desencadeia a secreção de insulina e peptídeo C para a circulação (Oliveira e Milech, 2004).

Devido ao seu mecanismo de ação, as hipoglicemias profundas e prolongadas são o maior risco na sua utilização, sendo mais frequente com as sulfoniluréias de ação prolongada, em idosos com insuficiência renal ou hepática, ou devido a interações com outros fármacos (Oliveira e Milech, 2004).

Outros efeitos secundários são: o aumento de peso provocado pelo aumento da secreção de insulina, náuseas, vômitos, icterícia colestática, anemia aplástica/hemolítica, agranulocitose, reações cutâneas e hipersensibilidade (Infarmed, 2009).

iii. Derivados da Meglitinida e da Fenilalanina (Glinidas)

Os fármacos disponíveis no mercado são os derivados da metiglitinida (repaglinida) e os derivados da fenilalanina (nateglinida) (Oliveira e Milech, 2004).

Assim como as SFUs, a repaglinida e a nateglinida induzem a inibição dos canais de potássio ATP-dependentes, através da ligação ao recetor (Amblee, 2014). Como apresentam ação mais acelerada do que as SFUs, auxiliam a primeira fase de secreção de insulina (Oliveira e Milech, 2004).

Os seus efeitos secundários centram-se na hipoglicemia embora seja menos frequente que no tratamento com as SUFs e geralmente mais ligeiros. Outros efeitos documentados do uso destes fármacos são: infeções no trato respiratório superior, diarreia, obstipação, náuseas, vômitos e mais raramente hipersensibilidade e elevação de enzimas hepáticas (Infarmed, 2009).

iv. Biguanidas

As biguanidas são extensamente utilizadas no tratamento da DM. O seu uso foi baseado no efeito de correção da hiperglicemia da guanidina, que posteriormente se mostrou hepatotóxica. A necessidade de separar o efeito hepatotóxico do hipoglicemiante resultou na síntese das biguanidas: fenformina e metformina. Devido a estudos que comprovaram a possibilidade da fenformina precipitar acidose láctica, esta foi retirada do mercado persistindo apenas a metformina (Rovaris *et al.*, 2010).

A Direção Geral de Saúde (DGS) recomenda a utilização da metformina como fármaco de 1ª linha no tratamento da DM 2, salvo casos de intolerância ou contraindicações, seguindo-se as sulfoniluréias (DGS, 2013).

Ainda não é de conhecimento público o mecanismo de ação molecular da metformina, no entanto, a sua principal ação parece ser a nível hepático com diminuição de produção de glicose (Rovaris *et al.*, 2010).

A metformina melhora também o perfil lipídico reduzindo os triglicéridos, os ácidos gordos livres e o colesterol da lipoproteína de Baixa Densidade (LDL), do inglês *Low Density Lipoprotein*, aumentando ligeiramente o colesterol da lipoproteína de Alta Densidade (HDL), do inglês *High Density Lipoprotein*, o que poderá contribuir para a diminuição da resistência insulínica hepática e muscular em doentes com DM (Soares, 2013). Além disso, a metformina aumenta a concentração sérica de peptídeo semelhante à glicagina (GLP-1), do inglês *glucagon like peptide 1*, uma hormona incretina responsável pelo aumento da secreção de insulina pós-prandial (Oliveira e Milech, 2004).

Relativamente aos seus efeitos adversos, em 20% dos doentes foram relatados transtornos gastrointestinais tais como: náusea, vômitos, distensão abdominal, diarreia e anorexia, os quais tendem a desaparecer com a continuação da terapêutica. Muitos doentes também descreveram uma sensação de sabor metálico após a ingestão do fármaco (Panus *et al.*, 2012).

Inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2): uma nova classe terapêutica para o controle de glicemia na diabetes

Foram também relatados casos isolados de anemia megaloblástica por déficit de vitamina B12 em doentes com tratamentos longos com metformina (Panus *et al.*, 2012).

v. Tiazolidinedionas

O principal mecanismo de ação destes fármacos é a sua ligação com recetores nucleares conhecidos como recetores ativados por proliferador de peroxissoma γ (PPAR- γ), do inglês *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ* . A ativação destes recetores estimula uma alteração conformacional nos mesmos, a qual possibilita a ligação com o recetor do ácido retinóico e angariação de um ou mais co-ativadores. Este complexo vai posteriormente interagir com regiões específicas no ácido desoxirribonucléico (ADN) induzindo a transcrição de genes ligados ao metabolismo lipídico e glicídico, aumentando a síntese de glicogénio, bem como uma maior captação da glicose, melhorando a sensibilidade das células à insulina ao mesmo tempo que há uma diminuição da excreção hepática de glicose (Panus *et al.*, 2012). Além disso, há um aumento da conversão de pré-adipócitos em adipócitos (Oliveira e Milech, 2004).

A troglitazona foi o primeiro composto lançado do grupo, em 1997, mas foi retirada do mercado no ano 2000, devido ao aparecimento de casos de hepatotoxicidade. Posteriormente, foram comercializados a rosiglitazona e a pioglitazona, que não apresentavam hepatotoxicidade significativa. No entanto, em setembro de 2010 a Agência Europeia do Medicamento (EMA), do inglês *European Medicines Agency*, decidiu retirar do mercado a rosiglitazona tendo como base estudos que relacionavam o seu uso com um aumento significativo do risco de doença isquémica cardíaca (Oliveira e Milech, 2004).

Os efeitos adversos mais habituais associados às TZDs são o aumento de peso e a retenção de líquidos, com edema periférico (aumento do volume plasmático em 6 a 7% dos pacientes) e risco aumentado de insuficiência cardíaca congestiva. Este ganho de peso pode ser atribuído ao aumento da população de adipócitos e retenção hídrica (Oliveira e Milech, 2004). Em alguns casos, deu-se uma redução da hemoglobina e do hematócrito na fase inicial do tratamento (4-12 semanas), justificado com o efeito de hemodiluição por acréscimo do volume plasmático (Oliveira e Milech, 2004).

Inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2): uma nova classe terapêutica para o controlo de glicemia na diabetes

As TZDs comercializadas atualmente não demonstraram hepatotoxicidade, no entanto, aconselha-se a monitorização periódica das transaminases hepáticas (Oliveira e Milech, 2004).

vi. Inibidores da α -glicosidade intestinal

Os inibidores da α -glicosidade são fármacos que retardam e prolongam a absorção de sacarídeos após as refeições, devido à inibição competitiva e reversível que exercem sobre as α -glicosidases intestinais reduzindo, desta forma, o pico hiperglicémico pós-prandial e atenuando as concentrações de insulina (Soares, 2013).

O único representante deste grupo comercializado em Portugal é a acarbose, que tem sido utilizada na maioria das terapêuticas aplicadas de forma combinada, em indivíduos diabéticos com valores elevados de glicemia pós-prandial, de modo a potenciar o efeito dos outros fármacos (Zimmerman e Walker, 2002).

A utilização de acarbose está contraindicada na presença de doença inflamatória intestinal, cólon irritável, doenças obstrutivas do intestino, gestação, lactação, em monoterapia na DM 1, assim como na insuficiência renal. É de salientar, que este fármaco interfere com a absorção de metformina, pelo que se devem evitar associações com este fármaco (Infarmed, 2009).

A redução da absorção de hidratos de carbono no intestino delgado aumenta o conteúdo de glúcidos no cólon, impulsionando a fermentação bacteriana, originando um aumento da produção de gases levando a flatulência, diarreia e desconforto abdominal (Infarmed, 2009).

vii. Gliptinas

As gliptinas são inibidores orais ativos da dipeptidilpeptidase 4 (DPP4), enzima responsável pela metabolização das incretinas endógenas e moléculas semelhantes ao GLP-1 (Infarmed, 2009).

Inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2): uma nova classe terapêutica para o controle de glicemia na diabetes

A sitagliptina foi a primeira gliptina a ser aprovada, tendo surgido posteriormente vildagliptina e, em 2009, a saxagliptina (Panus *et al.*, 2012).

O “efeito incretina” ocorre devido à libertação de hormonas potenciadoras da secreção da insulina dependente de glicose, no trato gastrointestinal: *glucose-dependent insulintropic polypeptide* (GIP) e *glucagon like peptide 1* (GLP-1).

Deve evitar-se a toma desta classe na cetoacidose diabética, na gravidez, na lactação, insuficiência renal e insuficiência hepática.

Os efeitos adversos são raros, mas têm sido relatadas perturbações gastrintestinais, edema periférico, infeções das vias respiratórias superiores, nasofaringites e ainda, com menor ocorrência, náuseas, tonturas, anorexia, diminuição de peso, osteoartrose e hipoglicemia (Ferreira e Campos, 2014).

2.6 Novos Fármacos no tratamento da DM

Embora exista disponível um vasto armamentário terapêutico para o controlo glicémico, o tratamento da DM permanece um desafio, devido à complexidade da patologia, história natural progressiva e principalmente devido aos efeitos colaterais das terapias atuais, incluindo o ganho de peso, hipoglicemia, retenção de líquidos e efeitos gastrointestinais colaterais.

Deste modo, as limitações das terapêuticas existentes para o tratamento da DM, o aumento da sua prevalência, os custos associados aos tratamentos, a diminuição da qualidade de vida dos doentes e os níveis ainda elevados de mortalidade têm constituído um grande estímulo para a investigação científica na área, resultando numa procura constante por fármacos que respondam a todas as necessidades não atendidas e ultrapassem os entraves encontrados até então. Devido a estas preocupações, a terapêutica da diabetes tem evoluído notavelmente, tendo surgido nas últimas décadas novas classes de fármacos antidiabéticos baseados em novos alvos farmacológicos (Jung, Jang e Park, 2014).

De salientar que essa pesquisa por novas terapêuticas tem como alvo principal a DM 2 que, sendo uma patologia com um elevado grau de incidência, se traduz num investimento rentável por parte da indústria farmacêutica.

Alguns dos exemplos de fármacos que foram introduzidos no mercado mais recentemente e que se baseiam em novos mecanismos de ação são: os agonistas dos recetores PPAR γ (introduzidos na década 90), os miméticos das incretinas (introduzidas entre 2006 e 2007), os agonistas da amilina (introduzida em 2005) e os inibidores do co-transportador renal de sódio-glicose (introduzidos em 2012).

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

Apesar da existência de várias novas terapias em estudo para o tratamento do DM, os inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) parecem ser uma solução terapêutica promissora.

Esta nova classe de agentes antidiabéticos orais inibe a reabsorção de glicose a partir do rim de modo independente da insulina ou das células β , reduzindo assim os níveis de glicose no sangue. Podem ser utilizados em qualquer fase de progressão da doença, representando uma estratégia terapêutica inovadora para o tratamento da hiperglicemia e/ou obesidade em pacientes com diabetes do tipo 1 ou diabetes do tipo 2, oferecendo uma oportunidade única para atender às necessidades terapêuticas atualmente não satisfeitas dos pacientes com DM e melhorar os seus resultados (Jung, Jang e Park, 2014). A aprovação pela Administração Federal de Alimentos e Medicamentos (FDA), do inglês *Food and Drug Administration*, e pela EMA de três inibidores de SGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina), com vários outros em fase final de desenvolvimento clínico, representa um importante passo no tratamento da DM (Idris e Donnelly, 2009).

3.1 Papel dos rins na homeostasia da glicose

Os rins desempenham um papel fundamental na regulação da homeostase da glicose não só na reabsorção da glicose resultante da filtração glomerular, mas também na

gliconeogénese. A conservação da glicose através da reabsorção renal é uma resposta adaptativa para atender às necessidades de energia entre as refeições (Poudel, 2013).

Em situações de jejum, em indivíduos saudáveis, os rins contribuem com cerca de 20% a 25% da glicose libertada para a corrente sanguínea através da gliconeogénese (15-55g por dia), sendo o fígado o responsável pela restante libertação através dos processos de glicogenólise e gliconeogénese. A gliconeogénese renal ocorre essencialmente no interior das células dos túbulos proximais no córtex renal, e é principalmente regulada pela insulina, que apresenta um papel supressor, e pelas catecolaminas, como por exemplo a adrenalina, que apresentam um papel de estimulação.

Nos pacientes com DM 2, a libertação de glicose, no período pré-prandial, tanto a nível renal como a nível hepático está aumentada como consequência do aumento da gliconeogénese, sendo esta superior a nível renal em comparação com a hepática (300% *versus* 30%) (Wilding, 2014). Pensa-se que este processo ocorre devido ao facto da regulação da libertação de glicose pelos rins ser regulada pela insulina e, como nos pacientes com DM 2 a resistência à insulina está aumentada, a supressão da libertação da glicose renal diminui. Uma outra explicação prende-se com o aumento da reabsorção renal de glicose como efeito de um aumento do número dos transportadores renais de glicose (Wilding, 2014).

Um adulto saudável é capaz de filtrar nos glomérulos renais aproximadamente 180 g de glicose por dia, no entanto a maior parte desta é reabsorvida pelos co-transportadores de sódio-glicose (SGLT), nos túbulos proximais (Figura 4) (Peene e Benhalima, 2014).

Inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2): uma nova classe terapêutica para o controle de glicemia na diabetes

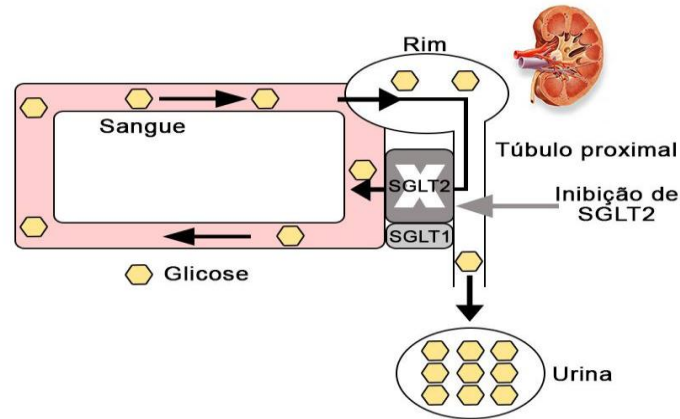


Figura 4. Reabsorção de glicose no rim (adaptado de Kurosaki e Ogasawara, 2013).

No epitélio tubular renal, o transporte da glicose é efetuado contra o gradiente de concentração através dos co-transportadores de sódio-glicose (SGLT1 e SGLT2) existentes na membrana apical das células, com posterior difusão para o interstício através de transportadores da glicose (GLUTs), do inglês *glucose transporters*, presentes na membrana basal, como mostra a Figura 5. Como resultado menos de 1% de glicose é excretada na urina.

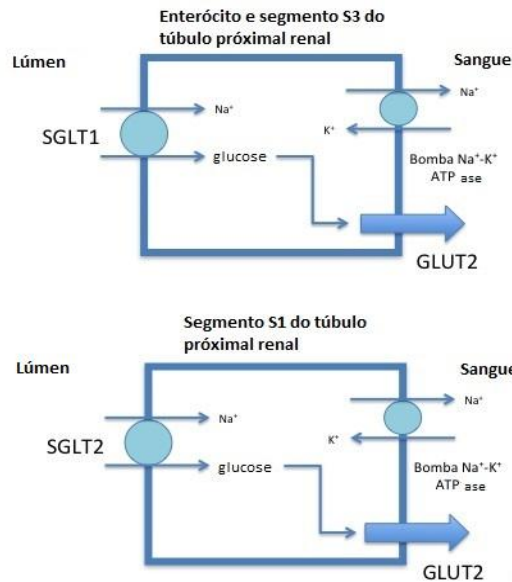


Figura 5. Transporte da glicose pelos transportadores SGLT1, SGLT2 e GLUT2 a nível renal (adaptado de Jung, Jang e Park, 2014).

Devido à sua natureza hidrofílica, os monossacarídeos, como a glicose, galactose, manose e frutose, requerem transportadores específicos, a fim de atravessar a membrana celular hidrofóbica (Grempler *et al.*, 2012).

Assim, a glicose entra nas células eucarióticas através de dois tipos de proteínas de transporte associadas à membrana, os transportadores da glicose (GLUTs), (transporte através de difusão facilitada, a favor do gradiente de concentração) e os co-transportadores de sódio-glicose (SGLTs), do inglês, *sodium glucose co-transporters* (transporte contra gradiente de concentração de glicose e a favor do gradiente de concentração de Na⁺) (Clar *et al.*, 2012).

A reabsorção da glicose é, deste modo, um processo ativo mediado pelo sódio e através dos SGLTs. Nos segmentos iniciais do tubo contornado proximal o SGLT2 (codificado pelo gene SLC5A2) é expresso em níveis elevados, e é responsável pela maior parte da reabsorção da glicose (cerca de 90%), que é concluída no túbulo reto proximal pelo SGLT1 (codificado pelo gene SLC5A1), como evidencia a Figura 6 (Idris e Donnelly, 2009).

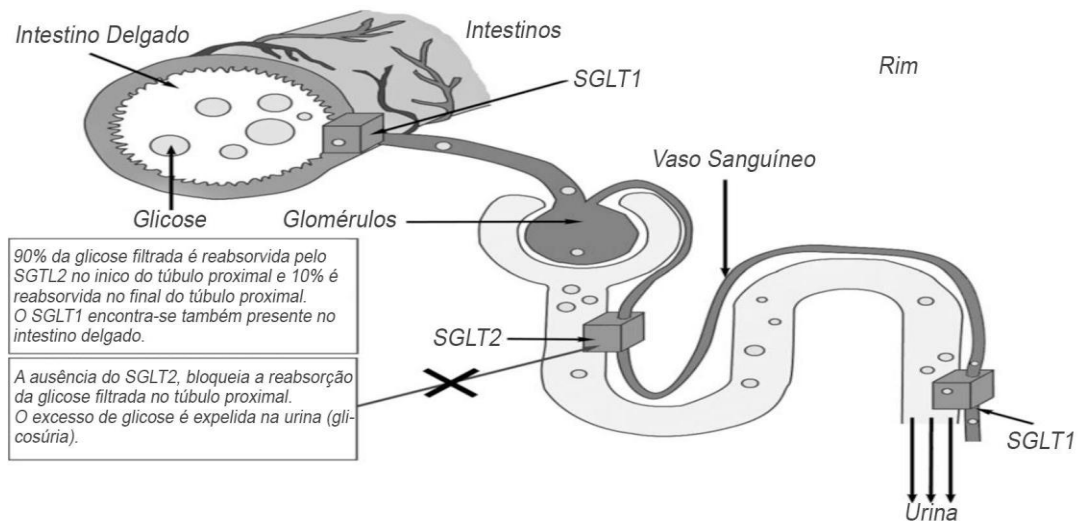


Figura 6. Reabsorção renal de glicose através dos co-transportadores de sódio-glicose 1 e 2 (SGLT1 e SGLT2) (adaptado de Idris e Donnelly, 2009).

Na membrana basolateral da célula tubular a glicose é transportada por um processo de difusão facilitada através do transportador de glicose (GLUT) (Pais *et al.*, 2014).

A família de GLUTs humanos é composta por 13 membros com diferentes especificidades, propriedades cinéticas e perfis de expressão tecidual. Os GLUTs têm a particularidade de realizar fluxo bidirecional de glicose, sendo o gradiente do substrato que determina a direção intra ou extra-celular da glicose. A glicose é um substrato

energético que está constantemente a ser consumido nas células e como consequência as forças de gradiente garantem um influxo do substrato na maioria dos diferentes tipos celulares, através das diferentes isoformas dos GLUTs.

Dentro desta vasta 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. Os GLUTs estão presentes em muitos locais distintos no organismo não sendo, por essa razão, um bom alvo de intervenção farmacológica (Poudel, 2013).

Os SGLTs, por sua vez, são uma numerosa família de proteínas de membrana, dependentes de ATP, que atuam no transporte da glicose, aminoácidos, vitaminas e várias espécies de iões através da membrana da borda de escova do túbulo proximal renal e através do epitélio intestinal (Jung, Jang e Park, 2014).

Existem distintas formas de SGLTs, mas os dois mais estudados são as isoformas SGLT1 e SGLT2. Relativamente a estes, constatou-se que o SGLT2 é um transportador de elevada capacidade e de baixa afinidade que apresenta um papel primordial na reabsorção da glicose no rim, sendo responsável por mais de 90% da glicose filtrada, estando expresso nos segmentos anteriores do túbulo proximal (Clar *et al.*, 2012). As mutações no gene SLC5A2 resultam numa proteína SGLT2 defeituosa, causando síndromas de glicosúria renal, as quais são caracterizadas por uma redução na expressão de SGLT2 ou diminuição da reabsorção de glicose pelos SGLT2 (Amblee, 2014). A glicosúria renal familiar (GRF) é uma doença relativamente benigna, restrita aos rins, de transmissão autossómica co-dominante, resultante de mutações no gene SLC5A2 (Grempler *et al.*, 2012). Caracteriza-se por uma excreção de glicose aumentada na ausência de hiperglicemia ou qualquer outro sinal de disfunção renal, normalmente assintomática e com ótimo prognóstico, visto estes indivíduos não apresentarem alterações do metabolismo da glicose. Normalmente não ocorre desidratação nem

hipoglicemia na maioria dos casos de GRF, no entanto, estão descritas situações de desidratação ou cetose durante períodos de jejum prolongado ou exercício físico intenso e ainda enurese e atraso ligeiro de crescimento e pubertário. Estudos recentes observaram a associação de glicosúria com diversas aminoacidúrias não sendo ainda conhecido o mecanismo fisiológico (Pais *et al.*, 2014).

Por conseguinte, a GRF atua como modelo para o mecanismo de ação previsto para os inibidores do SGLT2 (Poudel, 2013).

Em contrapartida, os SGLT1 possuem um pequeno papel neste processo, uma vez que se tratam de transportadores de baixa capacidade e de elevada afinidade. Estão localizados nos segmentos S2 e S3 do túbulo renal proximal, no coração (a sua expressão é responsável pela regulação do transporte de glicose a nível cardíaco) e na sua maioria no trato gastrointestinal, sendo por esta razão que a sua inibição causa efeitos secundários a nível do trato gastrointestinal (Grempler *et al.*, 2012). As mutações no gene SLC5A1 (transportador SGLT1) podem levar a uma má absorção de glicose-galactose, levando à má absorção destes açúcares devido ao insucesso das células epiteliais gastrointestinais para transportar o açúcar através da membrana da borda em escova. Esta patologia é rara e caracteriza-se por sintomas gastrointestinais, tais como diarreia. O seu tratamento passa pela remoção da glicose e galactose da dieta dos indivíduos (Wilding, 2014).

As diferenças entre os SGLT1 e 2 são evidenciadas na Tabela 4.

Tabela 4. Localizações anatómicas e características bioquímicas dos SGLT1 em comparação com os SGLT2 (adaptado de Bravo, 2014).

	SGLT1	SGLT2
Localização	Intestino delgado, rim e coração	Rim
Localização a nível renal	Segmento S3 do túbulo proximal	Segmento S1 do túbulo proximal
Afinidade para a glicose	Alta	Baixa
Capacidade de transporte de glicose	Baixa	Alta
% de reabsorção renal de glicose	10%	90%

3.2 Desenvolvimento clínico dos inibidores dos SGLT2

Devido à grande importância dos rins na reabsorção da glicose do filtrado glomerular, a inibição do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) passou a ser encarada como uma possível estratégia para redução da glicemia. Por conseguinte, uma opção terapêutica para o controle do DM é mimetizar o efeito da mutação no gene SLC5A2, evitando deste modo a reabsorção renal da glicose anteriormente filtrada reduzindo assim a hiperglicemia, sem os efeitos secundários característicos da terapia antidiabética, tais como o ganho de peso ou hipoglicemia (Clar *et al.*, 2012).

Os estudos com estas moléculas têm vindo a comprovar que a indução da glicosúria por supressão dos SGLT2 reduz a glicose no plasma, os níveis de HbA_{1c} e o peso, resultando na melhoria da função das células β e no aumento da sensibilidade à insulina no fígado e músculo (Poudel, 2013).

A inibição dos SGLT2 repõe o sistema através do abaixamento do limiar de glicosúria e eventual correção da hiperglicemia (Figura 7). Em indivíduos diabéticos, observa-se um aumento da concentração de glicose no plasma devido a uma infusão gradual de glicose, como consequente aumento da taxa de reabsorção renal. Até valores de concentração de glicose no plasma inferiores a 200 mg/dl, toda a glicose é reabsorvida não havendo excreção da mesma pela urina, no entanto, quando esta concentração atinge um limiar, cerca de 200 a 250 mg/dl, o rim torna-se incapaz de reabsorver toda a glicose presente, uma vez que a capacidade máxima de reabsorção do túbulo renal (T_{máx}) foi excedida, aparecendo glicose na urina (Jung, Jang e Park, 2014). Em indivíduos normais o valor de T_{máx} é menor, no entanto, ao apresentarem uma baixa concentração de glicose no plasma, esta é completamente reabsorvida não sendo detetada a nível urinário (Chao e Henry, 2010).

Os inibidores SGLT2 demonstraram ser capazes de diminuir o T_{máx} de glicose num diabético para os valores obtidos por um indivíduo saudável, diminuindo desta forma a reabsorção renal de glicose e aumentando a sua excreção pela urina (Chao e Henry, 2010).

Inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2): uma nova classe terapêutica para o controle de glicemia na diabetes

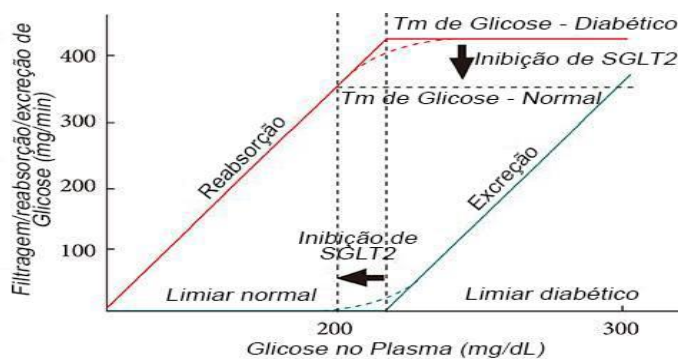


Figura 7. Figura elucidativa do processamento da glicose ao nível renal antes e após inibição dos SGLT2 (adaptado de Jung, Jang e Park, 2014).

Este processo vai diminuir a resistência à insulina no músculo, aumentando a sua sinalização e a atividade da glicogénio-sintetase e dos GLUT4. No fígado, a correção da hiperglicemia diminui a produção hepática total de glicose, resultando na diminuição dos níveis de glicose plasmática em jejum. A correção da hiperglicemia inverte também a glicotoxicidade e melhora a função das células β . Como a glicosúria resulta num aumento da perda de calorias através da urina, será de esperar que a inibição dos SGLT2 cause perdas de peso, o que pode ser eficaz no tratamento da obesidade e síndrome metabólica, podendo eventualmente aumentar a sensibilidade à insulina. Dado que os inibidores dos SGLT2 vão bloquear o fluxo de glicose intercelular nas células tubulares proximais, há como consequência uma diminuição do *stress* oxidativo intracelular por prevenção da atividade de citocinas, o que pode ser benéfico na prevenção do desenvolvimento de albuminúria, expansão mesangial e progressão de nefropatia diabética. O efeito diurético observado pode ser útil também no controlo da hipertensão (Poudel, 2013).

Dois estudos recentes demonstraram que a inibição de SGLT2 diminui a secreção de insulina plasmática e aumenta os níveis de glicagina plasmática e, como consequência, há um aumento de produção de glicose hepática e aumento da glicose endógena. Este aumento de glicose endógena atenua a redução dos níveis de glicose em jejum de forma a que os níveis normais de glicose sejam conseguidos (Wilding, 2014).

Inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2): uma nova classe terapêutica para o controle de glicemia na diabetes

Estes mecanismos vêm apoiar os resultados clínicos, obtidos com inibidores de SGLT2, sendo estes a redução da glicose em jejum e pós-prandial, tanto de forma crônica como aguda, com baixo risco de ocorrência de hipoglicemia (Wilding, 2014).

Os compostos com capacidade de favorecer a excreção de glicose pela via urinária são conhecidos há muito tempo, através da descoberta da molécula florizina, uma substância natural que inibe de forma não seletiva os SGLT1 e SGLT2 e que contém na sua estrutura um fenol glicosídeo, tendo sido isolada pela primeira vez em 1835 a partir da casca da macieira (Bravo, 2014).

Os primeiros estudos desta molécula em animais demonstraram que a sua ingestão oral causava glicosúria renal e perda de peso, tendo sido posteriormente obtidos os mesmos resultados em ensaios com seres humanos (Chao, 2012).

No início do ano de 1950, constatou-se que a florizina inibia o transporte de glicose em vários tecidos, incluindo o rim, o intestino delgado e fígado.

Em 1990, os co-transportadores de sódio-glicose foram totalmente caracterizados, e foi este passo que permitiu um avanço no conhecimento do mecanismo de ação desta molécula.

Estudos demonstraram que a utilização de florizina no tratamento de ratos diabéticos parcialmente pancreatectomizados induz a glicosúria, diminui o nível de glicose sanguínea e melhora a resistência à insulina. Estes resultados vieram sugerir que os doentes diabéticos poderiam vir a beneficiar do tratamento com esta molécula (Kurosaki e Ogasawara, 2013).

No entanto, a florizina não foi desenvolvida como agente terapêutico para o tratamento da DM, devido a variados motivos, estando incluídos nos mesmos: a sua baixa seletividade para os SGLT2, o facto de originar um metabolito ativo, a floretina, que pode produzir efeitos adversos por inibição dos GLUTs, e ainda devido à sua baixa biodisponibilidade resultante da má absorção intestinal (Ferreira e Campos, 2014).

De forma a serem ultrapassadas estas limitações, os investigadores centraram a sua atenção na síntese de moléculas derivadas da estrutura básica da florizina, tentando encontrar um composto que apresentasse maior seletividade para os SGLT2 e melhor estabilidade metabólica (Idris e Donnelly, 2009).

Uma das razões que compromete o potencial terapêutico da florizina é a sua baixa biodisponibilidade por administração oral, uma vez que é hidrolisada pela flora bacteriana intestinal. De modo a se ultrapassar essa limitação surgiu um análogo da florizina, o T-1095, que é rapidamente absorvido por administração oral (Chao e Henry, 2010).

O T-1095 é um pró-fármaco, que é convertido rapidamente num metabolito ativo, o T-1095A, no fígado. Este metabolito ativo tem uma elevada seletividade e afinidade para os SGLT2.

Na sequência da descoberta dos efeitos terapêuticos do T-1095, os investigadores pesquisaram a adição de vários substituintes para o núcleo glicosídeo, com o objetivo de melhorar a potência, a seletividade e a biodisponibilidade oral (Idris e Donnelly, 2009).

Um exemplo de uma modificação possível foi a criação de uma ligação de um carbono entre a glicose e a aglicona (modificação estrutural de O-glicosídeo a C-glicosídeo), que provou aumentar a duração de ação e tempo de semi-vida da molécula (Idris e Donnelly, 2009).

Como consequência destas descobertas, uma série de inibidores SGLT foram patenteados, principalmente pela indústria farmacêutica japonesa.

Outras modificações químicas levaram a um aumento da especificidade dos inibidores SGLT2, surgindo, por exemplo, os compostos 45 e 46 (patenteados pela farmacêutica *Sanofi-Aventis* em França), os quais provaram em estudos em ratos serem capazes de inibir o transporte de glicose a nível renal (Idris e Donnelly, 2009).

Posteriormente, vários inibidores de SGLT2 entraram em fase inicial de desenvolvimento clínico ou em fase I/II de ensaios clínicos, sendo os principais os compostos AVE2268 (*Sanofi-Aventis*), JNJ-28431 (*Johnson & Johnson*, Nova Jérсия, Estados Unidos da América), Composto 29 (*Yamanouchi Pharmaceutical* e *Kotobuki Pharmaceutical*), Remogliflozina (*BHV pharma*), Sergliflozina (*GlaxoSmithKline*) e Isis-388626 (*Isis Pharmaceuticals*) (Idris e Donnelly, 2009).

Todos estes inibidores de SGLT2 apresentam-se sob a forma de pró-farmacos (Figura 8), requerendo a sua conversão *in vivo* para a sua forma ativa de forma a exercerem o seu potencial terapêutico (Jung, Jang e Park, 2014).

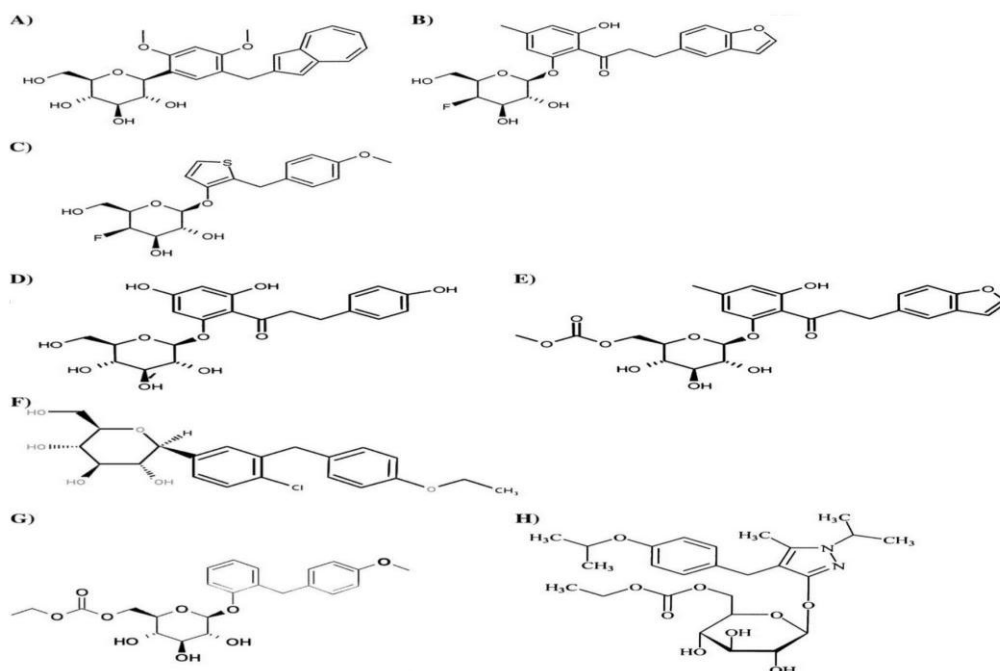


Figura 8. Estruturas químicas de A) Composto 29, B) Composto 45, C) Composto 46, D) Florozina, E) T-1095, F) Dapagliflozina, G) Sergliflozina, H) Remogliflozina (adaptado de Idris e Donnelly, 2009).

Os inibidores de SGLT2 de primeira geração, incluindo o T-1095, sergliflozina e remogliflozina, foram concebidos de forma a serem mais resistentes à hidrólise pela flora intestinal e também para serem mais seletivos para os SGLT2. Estas moléculas foram estudadas até à fase II dos ensaios clínicos, no entanto, o seu reduzido tempo de semi-vida *in vivo* veio determinar a descontinuação do seu estudo (Idris e Donnelly, 2009).

Inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2): uma nova classe terapêutica para o controle de glicemia na diabetes

Como resposta a estas limitações surgiram os inibidores de SGLT2 de segunda geração, sendo estes o ipragliflozina, dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina, tofogliflozina e luseogliflozina.

Os inibidores de SGLT2, que estão em fase III de ensaios clínicos, incluindo a ipragliflozina (ASP 1941), tofogliflozina (CSG 452), luseogliflozina (TS 071) e ertugliflozina (PF 04971729), têm apresentado resultados muito favoráveis no decorrer dos estudos (Tabela 5) (Jung, Jang e Park, 2014).

Tabela 5. Lista dos inibidores de SGLT2 em desenvolvimento clínico (adaptado de Kurosaki e Ogasawara, 2013).

Fármaco	Desenvolvido por:	Fase de Desenvolvimento
Ipragliflozina (ASP 1941)	Astell/Kotobuki	Aprovado no Japão
Tofogliflozina (CSG 452)	Chugai, Kowa, Sanofi	A aguardar aprovação de comercialização pelo órgão regulador japonês
Luseogliflozina (TS 071)	Taisho	A aguardar aprovação de comercialização pelo órgão regulador japonês
Ertugliflozina (MK-8835)	Merck e Pfizer	Ensaio fase III

A seletividade das moléculas para a inibição do SGLT2, é vantajosa, uma vez que a inibição dos SGLT1 tem, por vezes, como consequência transtornos gastrointestinais. Nos estudos realizados a ipragliflozina demonstrou ter uma seletividade 254 vezes superior para os SGLT2 comparativamente aos SGLT1. A dapagliflozina, empagliflozina, tofogliflozina e luseogliflozina demonstraram ser as moléculas com maior seletividade para os SGLT2. Em contrapartida, a canagliflozina e a florizina provaram ser as moléculas com menor seletividade, com resultados de 155 vezes superior e 6 vezes superior, respetivamente (Tabela 6) (Kurosaki e Ogasawara, 2013).

Tabela 6. Valores *in vitro* da concentração inibitória 50% (IC₅₀) para os SGLT1 e SGLT2 humanos e seletividade dos SGLT2 (adaptado de Kurosaki e Ogasawara, 2013).

	IC ₅₀ para os SGLT2 humanos (nM)	IC ₅₀ para os SGLT1 humanos (nM)	Seletividade dos SGLT2 ^{a)}
Ipragliflozina	7.38	1876	254
Dapagliflozina	1.12	1391	1242
Canagliflozina	4.4	684	155
Empagliflozina	3.1	8300	2680
Tofogliflozina	2.9	8444	2912
Luseogliflozina	2.26	3990	1770
Florizina	34.6	210	6

a) A seletividade SGLT2 foi calculada utilizando a seguinte expressão: valor de IC₅₀ para SGLT1 / valor de IC₅₀ para SGLT2

A ipragliflozina, co-desenvolvida pelas indústrias farmacêuticas *Astellas* (Japão) e *Kotubuki Pharmaceuticals* (Japão), é outro exemplo de um inibidor seletivo de SGLT2, já utilizado no Japão para o tratamento do DM 2. É utilizado em monoterapia ou conjugada com metformina ou outros hipoglicemiantes como, por exemplo, as sulfonilureias (Jung, Jang e Park, 2014).

A estrutura química dos inibidores dos SGLT2 considerados mais promissores é demonstrada na Figura 9, assim como a estrutura da florizina.

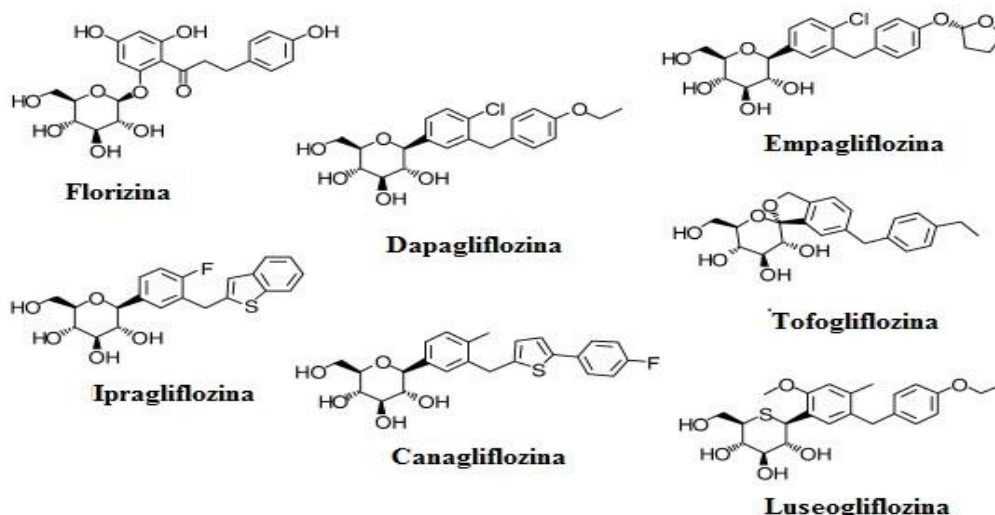


Figura 9. Estrutura química dos inibidores de SGLT (adaptado de Idris e Donnely, 2009).

3.3 Inibidores de SGLT2 comercializados

A dapagliflozina, desenvolvida pela *Bristol-Myers Squibb* (Nova Iorque, EUA) e *AstraZeneca* (Wilmington, EUA), foi aprovada pela EMA em novembro de 2012 e pela FDA como terapêutica da DM 2 em janeiro de 2014. O segundo inibidor de SGLT2 a ser aprovado pela EMA foi a canagliflozina (desenvolvido pela *Johnson & Johnson, New Brunswick*, EUA) em setembro de 2014, tendo sido o primeiro inibidor a ser aprovado nos EUA em março 2013. O mais recente inibidor SGLT2 a ser aprovado, em 2014, tanto pela FDA como pela EMA, foi a empagliflozina, desenvolvido pela *Boehringer Ingelheim* (Alemanha) e *Eli Lilly Pharmaceuticals* (EUA) (Jung, Jang e Park, 2014).

3.3.1 Dapagliflozina

A dapagliflozina é um inibidor competitivo, seletivo e reversível dos SGLTs, sendo 1200 vezes mais seletivo para o SGLT2 em comparação com o SGLT1. Possui uma ligação C-glicosídeo que lhe confere grande estabilidade, permitindo uma única toma diária. A sua semivida é de aproximadamente 17 horas, sendo a sua concentração plasmática máxima atingida cerca de duas horas após a toma. É rapidamente absorvida por via oral, ligando-se às proteínas plasmáticas em aproximadamente 91% (Chao, 2012).

A dapagliflozina é extensamente metabolizada, primariamente para produzir dapagliflozina 3-O- glicuronídeo, que é um metabolito inativo, por uma enzima presente no fígado e rim, a UDP-glicuronosiltransferase 1-9 (UGT1A9) (Comissão Europeia, 2013). A depuração renal da dapagliflozina é mínima (~3-6 ml/minuto), com valores < 2,5% de excreção urinária durante um período de 24 h (Gupta, 2012).

O seu efeito hipoglicemiante é dependente da dose e persiste após 14 dias da toma (Nauck *et al.*, 2011; Sanz-Serra *et al.*, 2014).

A dapagliflozina é comercializada sob o nome *Forxiga*[®], e encontra-se disponível na forma de comprimidos de 5 e 10 mg. Este fármaco é utilizado no tratamento de

indivíduos adultos com DM 2, podendo ser administrado como medicamento único nos doentes com intolerância à metformina e cujos níveis de glicose não são controlados com dieta aliada ao exercício físico ou como terapêutica adjuvante de outros antidiabéticos orais (metformina, glimepiridina, pioglitazona ou metformina com sulfonilureia) ou da insulina, quando a sua administração aliada à dieta e exercício físico prova não ser capaz do controlo adequado da diabetes (Ferreira e Campos, 2014).

A dose diária recomendada é de 10 mg, no entanto, se este for utilizado em associação com a insulina ou outros medicamentos que levam à produção de insulina, as doses devem ser adaptadas de forma a diminuir o risco de hipoglicemia (Wilding, 2014).

Na medida em que os efeitos da dapagliflozina estão tão dependentes da função renal, a sua eficiência é reduzida nos doentes com função renal comprometida, razão pela qual não é recomendada a sua utilização em pacientes com disfunção renal moderada a grave. Em situações de doença hepática é aconselhável uma dose inicial de 5 mg (European Medicines Agency, 2012). O peso corporal, idade, raça e sexo não afetam significativamente a sua eficácia, no entanto, devido à ausência de estudos nesse sentido, a toma de dapagliflozina não é recomendada em pacientes com idades superiores a 75 anos ou inferiores a 18 anos (Filippatos, Liberopoulos e Elisaf, 2015).

Os efeitos benéficos observados através da utilização deste fármaco são a redução dos níveis de glicose em jejum e pós prandial, redução da HbA_{1c}, redução da pressão sanguínea e perda de peso corporal (Nauck *et al.*, 2011).

Os estudos efetuados até então com esta molécula evidenciaram que a mesma em monoterapia ou em associação com a metformina tem a sua ação evidenciada tanto na redução de HbA_{1c} quanto na redução de peso, como demonstrado na Tabela 7 (Ferreira e Campos, 2014).

Tabela 7. Efeitos observados nos níveis de HbA_{1c} e no peso corporal nos principais estudos com a utilização de dapagliflozina em monoterapia ou em terapias combinadas (adaptado de Peene e Benhalima, 2014).

	Terapia de Combinação	Linha de base *	Intervenção	Alteração da HbA _{1c} (%) ^{\$}	Alteração de peso (kg) [#]
Dapagliflozina, 24 semanas (Ferrannini <i>et al.</i> , 2010)	Intervenção não farmacêutica	N = 485 HbA _{1c} 7,0-10%	Dapagliflozina 2.5-5-10 mg <i>em comparação</i> com placebo	-0,66 (0,15)	-1,0 (0,6)
Dapagliflozina, 24 semanas (Bailey <i>et al.</i> , 2012)	Intervenção não farmacêutica	N = 282 HbA _{1c} 7,0-10%	Dapagliflozina 1-2.5-5 mg <i>em comparação</i> com placebo	-0,84 (0,17)	-1,7 (0,6)
Dapagliflozina, 24 semanas (Ji <i>et al.</i> , 2014)	Intervenção não farmacêutica	N = 393 HbA _{1c} 8,1-8,4%	Dapagliflozina 5-10 mg <i>em comparação</i> com placebo	-0,82 (0,10)	-2,0 (0,3)
Dapagliflozina, 24 semanas (Bailey <i>et al.</i> , 2010)	Metformina	N = 546 HbA _{1c} 7,9-8,2%	Dapagliflozina 2.5-5-10 mg <i>em comparação</i> com placebo	-0,54 (0,10)	-2,0 (0,3)
Dapagliflozina, 24 semanas (Wilding <i>et al.</i> , 2012)	Vários antidiabéticos orais ou insulina	N = 808 HbA _{1c} 8,5-8,6%	Dapagliflozina 2.5-5-10 mg <i>em comparação</i> com placebo	-0,57 (0,08)	-2,0 (0,3)
* N = número de pacientes, \$ Erro Padrão, # Erro Padrão.					

Em estudos comparativos com outros antidiabéticos orais, a sua eficácia no controle glicémico foi semelhante à atingida pela glipizida e pelos inibidores da DPP-4 e inferior à dos análogos de GLP1 (Sanz-Serra *et al.*, 2014).

Está a decorrer um importante ensaio clínico, randomizado e controlado por placebo, que envolve um total de 1700 doentes adultos com DM 2, que têm como objetivo primordial constatar se a dapagliflozina em terapia adjuvante da terapia antidiabética atual é eficaz na redução de eventos cardiovasculares em comparação com o placebo.

Este estudo tem final previsto em 2019, e será uma mais-valia no fornecimento de dados sobre efeitos a longo prazo e perfil de segurança desta molécula (Filippatos, Liberopoulos e Elisaf, 2015).

Nenhum efeito adverso grave foi relatado no decorrer dos ensaios clínicos. No entanto, eventos hipoglicémicos foram relatados em 4% dos doentes tratados com placebo, 9% dos doentes tratados com metformina e em 6-10% dos doentes tratados com dapagliflozina. Alguns casos de aumento do hematócrito (1.5-3,0%) e de ureia no sangue foram observados, mas com ausência de efeitos renais adversos. Verificou-se a ocorrência de infecções do trato urinário em 6% dos indivíduos tratados com placebo, 9% dos tratados com metformina e 5-12% com dapagliflozina. As infecções urinárias presenciadas apresentaram-se em maior proporção em pacientes com história de infecções recorrentes do trato urinário (17,1-21,1%), comparativamente aos indivíduos sem historial clínico de infecções recorrentes (3,2-5,5%). Como consequência, a administração de dapagliflozina não é recomendada em pacientes com uma história de infecções do trato urinário recorrentes (Chao, 2012). Um aumento da taxa de infecções genitais foi observado em indivíduos tratados com dapagliflozina em comparação com indivíduos tratados com placebo (5,7% para indivíduos tratados com 5 mg de dapagliflozina em comparação com 0,9% para placebo) (Filippatos, Liberopoulos e Elisaf, 2015).

3.3.2 Canagliflozina

É um inibidor altamente potente (155 vezes mais seletivo para SGLT2 comparado com SGLT1) e reversível dos SGLT2 (Oguma *et al.*, 2015). O seu metabolismo ocorre fundamentalmente por processos de O-glucuronidação, dando origem a dois metabolitos quimicamente inertes (Francke *et al.*, 2015). A canagliflozina é rapidamente absorvida conseguindo a concentração plasmática máxima, dependente da dose, dentro de duas horas em jejum (Ferreira e Campos, 2014).

A sua biodisponibilidade oral é de aproximadamente 65%, sendo que na sua maioria (cerca de 99%) encontra-se ligada às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina. A sua excreção é feita por via renal (~30%) e pelas fezes (~60%) (Rosiak *et al.*, 2014).

A canagliflozina é comercializada como substância ativa do fármaco *Invokana*[®]. Este apresenta-se sob a forma de comprimidos (100 e 300 mg). Os comprimidos devem ser administrados uma vez por dia, de preferência antes da primeira refeição diária. A dose inicial de tratamento recomendada é de 100 mg, podendo ser ajustada a 300 mg em casos em que se justifique uma maior necessidade de controle glicémico (Wilding, 2014).

Na medida em que os efeitos da canagliflozina estão dependentes da função renal, a eficiência da mesma é reduzida nos doentes com função renal comprometida, razão pela qual não é recomendada a sua utilização em pacientes com disfunção renal gravemente comprometida. Nos doentes com disfunção renal moderada, a dose deve ser restrita a 100 mg/dia (European Medicines Agency, 2013).

A dose de fármaco não tem de ser obrigatoriamente adaptada à disfunção hepática (Sehgal *et al.*, 2015).

Este fármaco é utilizado no tratamento de indivíduos adultos com DM 2, podendo ser administrado em monoterapia nos doentes com intolerância à metformina e cujos níveis de glicose não são controlados apenas com recurso à dieta aliada ao exercício físico ou como terapêutica adjuvante de outros antidiabéticos orais (metformina, glimepiridina, pioglitazona ou metformina com sulfonilureia) ou da insulina, quando a sua administração aliada à dieta e exercício físico prova não ser capaz do controlo adequado da diabetes (Wilding, 2014).

O efeito da idade, índice de massa corporal, género e raça são clinicamente insignificantes, não havendo atualmente estudos sobre os efeitos a nível da gravidez, população pediátrica e amamentação (Sehgal *et al.*, 2015).

A canagliflozina em monoterapia ou em esquemas de combinação com outros antidiabéticos mostrou ser capaz de melhorar o controlo glicémico e reduzir o peso corporal assim como a pressão arterial em pacientes com DM 2 (Tabela 8) (Amblee, 2014; Cefalu *et al.*, 2015).

Tabela 8. Efeitos observados nos níveis de HbA_{1c} e no peso corporal nos principais estudos com a utilização de canagliflozina em monoterapia ou em terapias combinadas (adaptado de Peene e Benhalima, 2014).

	Terapia de Combinação	Linha de base de *	Intervenção	Alteração da HbA _{1c} (%) ^{\$}	Alteração de peso (Kg) [#]
Canagliflozina, após 26 semanas (Lavalle-González <i>et al.</i> , 2013)	Metformina	N=1284 HbA _{1c} 7,9-8,0%	Canagliflozina 100-300 mg em comparação com sitagliptina em comparação com placebo	-0,77 (0,07)	-2,9 (0,3)
Canagliflozina, após 26 semanas (Wilding <i>et al.</i> , 2013)	Metformina + SU	N=469 HbA _{1c} 8,1%	Canagliflozina 100-300 mg em comparação com placebo	-0,92 (0,10)	-2,0 (0,4)
Canagliflozina, após 26 semanas (Forst <i>et al.</i> , 2014)	Metformina + pioglitazona	N=342 HbA _{1c} 7,9-8,0	Canagliflozina 100-300 mg em comparação com placebo	-0,76 (0,10)	-3,7 (0,4)
Canagliflozina, após 26 semanas (Bode <i>et al.</i> , 2013)	Vários antidiabéticos orais ou insulina	N=716 (pacientes mais velhos) HbA _{1c} 7,7%	Canagliflozina 100-300 mg em comparação com placebo	-0,70 (0,07)	-3,0 (0,3)
*N= número de pacientes, \$ Erro Padrão, # Erro Padrão					

Semelhante ao observado nos estudos com dapagliflozina, um aumento das infecções urinárias foi observado com a utilização de canagliflozina, ocorrendo em 11% das mulheres e 4% dos homens em comparação com 3% e 1% no grupo placebo, respectivamente. Estes eventos são geralmente de intensidade ligeira respondendo bem ao tratamento padrão e sem necessidade de descontinuar o tratamento com canagliflozina (Jung, Jang e Park, 2014; Lavalle-gonzáles, 2013).

3.3.3 Empagliflozina

A empagliflozina é um inibidor competitivo, reversível, altamente potente e seletivo do SGLT2 (2680 *versus* 5000 em comparação com o SGLT1). Após a administração oral, a empagliflozina é rapidamente absorvida com picos de concentrações plasmáticas ocorrendo no $t_{máx}$ médio 1,5 h após a dose. A sua ligação às proteínas plasmáticas é de 86,2%. Estudos *in vitro* sugerem que a via principal de metabolismo da empagliflozina em humanos é a glicuronidação pelas enzimas uridina 5'-difosfoglicuronosiltransferases (UGT) (Boehringer Ingelheim, 2015).

A sua excreção é feita maioritariamente através da urina nas primeiras 24 horas, com cerca de 11-19% da dose administrada a ser excretada inalterada (Neumiller, 2014).

A empagliflozina é comercializada como substância ativa do medicamento *Jardiance*[®], que se apresenta sob a forma de comprimidos de 10 a 25 mg. A dose inicial recomendada é de 10 mg dia, podendo ser aumentada para 25 mg dia em doentes que necessitem de uma maior dose.

A empagliflozina é utilizada no tratamento de indivíduos adultos com DM 2, podendo ser administrado em monoterapia nos doentes com intolerância à metformina e cujos níveis de glicose não são controlados apenas com recurso à dieta aliada ao exercício físico ou como terapêutica adjuvante de outros antidiabéticos orais (metformina com pioglitazona ou pioglitazona ou ainda sulfonilureia) ou da insulina, quando a sua administração aliada à dieta e exercício físico prova não ser capaz do controlo adequado da diabetes (European Medicines Agency, 2014).

No caso de a empagliflozina ser utilizada em associação com insulina ou medicamentos que levam a produção de insulina pelo organismo, a sua dose deve ser reajustada. Na medida em que a empagliflozina depende do funcionamento renal para o seu efeito, este está desaconselhado em doentes com idade superior a 85 anos ou em doentes que sofram de insuficiência renal moderada ou grave (European Medicines Agency, 2014).

Quando comparada com placebo, todas as doses de empagliflozina, com exceção de 1mg, mostraram reduções significativas e dependentes da dose da HbA_{1c}, peso corporal e tensão arterial (Neumiller, 2014).

Os efeitos observados sobre os níveis de HbA_{1c} e peso corporal nos principais estudos com a utilização de empagliflozina estão descritos na Tabela 9.

Tabela 9. Efeitos observados nos níveis de HbA_{1c} e no peso corporal nos principais estudos com a utilização de empagliflozina em monoterapia ou em terapias combinadas (adaptado de Peene e Benhalima, 2014).

	Terapia de combinação	Linha de base de *	Intervenção	Alteração da HbA _{1c} (%) ^{\$}	Alteração de peso (Kg) [#]
Empagliflozina 24 semanas (Roden <i>et al.</i> , 2013)	Intervenção não farmacêutica	N=899 HbA _{1c} 7,9%	Empagliflozina 10-25 mg em comparação com sitagliptina 100 mg	-0,85 (0,07)	-2,2 (0,2)
Empagliflozina 24 semanas (Haring <i>et al.</i> , 2013)	Metformina + sulfonilureia	N= 669 HbA _{1c} 8,1-8,2%	Empagliflozina 10-25 mg em comparação com placebo	-0,59 (0,07)	-2,0 (0,2)
Empagliflozina 24 semanas (Kovacs <i>et al.</i> , 2014)	Apioglitazona +/- metformina	N= 499 HbA _{1c} 8,1-8,2%	Empagliflozina 10-25 mg em comparação com placebo	-0,61 (0,09)	-1,8 (0,3)
*N= número de pacientes, \$ Erro Padrão, # Erro Padrão.					

Os eventos adversos consistentes com infecção urinária ou infecção genital foram relatados em menos de 1% dos pacientes (Neumiller, 2014). Curiosamente, em comparação com os resultados obtidos com outros inibidores dos SGLT2, as infecções genitais com o uso de empagliflozina parecem ter uma frequência mais baixa sendo equilibradas entre pacientes do sexo masculino e feminino (Rosenstock *et al.*, 2013).

No geral, a empagliflozina foi bem tolerada sem grande diferença na incidência de efeitos adversos quando comparado com o controle. Como era esperado, devido ao seu mecanismo de ação independente da insulina, a hipoglicemia foi observada muito

Inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2): uma nova classe terapêutica para o controle de glicemia na diabetes

esporadicamente no grupo teste (sendo observada em maior número em pacientes tratados com associações de empagliflozina com sulfonilureia ou insulina). O surgimento de nasofaringite tem sido comum nos pacientes tratados com este fármaco (9%) (McGill, 2014).

IV Eficácia dos inibidores de SGLT2 na redução das glicemias

4.1 Efeitos na excreção urinária de glicose

A excreção urinária de glicose, nos ensaios clínicos com inibidores de SGLT2, foi dependente da dose, variando as perdas urinárias de glicose entre 20 a 70 g/dia, de acordo com o grau de hiperglicemia.

A quantidade de glicose na urina induzida por inibidores de SGLT2 foi maior em indivíduos com DM 2 em comparação com indivíduos saudáveis.

Também se concluiu que a quantidade de excreção urinária de glicose estava positivamente correlacionada com dois fatores independentes: o nível de glicose plasmática e a taxa de filtração glomerular (TFG) (Basile, 2013).

À medida que a dose de um inibidor de SGLT2 aumenta, a excreção urinária de glicose atinge um patamar correspondente a apenas 30% a 40% de 180 g/dia de reabsorção renal. Este efeito modesto dos inibidores de SGLT2 parece ser incompatível com o papel central dos SGLT2 na reabsorção renal de glicose. Numa tentativa de se explicar esta discrepância, Liu, Lee e DeFronzo (2012) defenderam que os inibidores de SGLT2 possuem diferentes cinéticas no rim não atingindo níveis suficientes para conseguirem alcançar uma inibição completa, no túbulo proximal, mesmo em doses elevadas. Mais estudos serão necessários para comprovar esta hipótese (Kurosaki e Ogasawara, 2013).

Nos estudos realizados, a única molécula cujos resultados não foram os esperados, a nível de indução da excreção urinária de glicose, foi a canagliflozina que apresentou um limiar reduzido para a excreção renal de glicose. Todos os restantes inibidores de SGLT2 de 2ª geração induziram a excreção de glicose por via urinária (Basile, 2013).

4.2 Redução dos níveis de glicose no sangue e níveis de HbA_{1c}

Os inibidores de SGLT2 mostraram-se capazes de melhorar a hiperglicemia em animais diabéticos e em pacientes com DM 2. Além disso, os resultados obtidos demonstraram reduções de glicemia em jejum, da glicemia pós-prandial e dos níveis de HbA_{1c} em pacientes com DM 2 (Mikhail, 2014).

Ensaio clínico demonstraram que os inibidores de SGLT2 em monoterapia reduzem a glicemia em jejum na ordem dos 15-65 mg/dl. Quando utilizados em combinação com metformina essa redução aumenta até 32,7 mg/dl. A dapagliflozina em combinação com a glimepirida reduziu a glicemia em jejum em 16,7-28,4 mg/dl, em comparação com tratamentos de apenas glimepirida. A canagliflozina em combinação com insulina reduziu a glicemia em jejum em 15,4-27,4 mg/dl, resultado este superior ao obtido com apenas o uso de insulina.

Relativamente à glicemia pós-prandial, estudos comprovam que os inibidores de SGLT2 são capazes de reduzir em cerca de 23-29 mg/dl o pico pós-prandial da concentração de glicose no plasma (Poudel, 2013). Esta redução foi observada em estudos de inibidores de SGLT2 utilizados em monoterapia ou em combinação com sulfonilureia, pioglitazona ou insulina (Basile, 2013).

As reduções dos níveis de HbA_{1c} foram relatadas nos ensaios clínicos de ipragliflozina, dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina, tofogliflozina e luseogliflozina.

Segundo uma meta análise recentemente publicada que incluía 45 estudos de comparação com placebo (em que participaram 11.232 pessoas) e 13 estudos com comparadores ativos (6 com metformina, 5 com sitagliptina e 2 com sulfonilureias) numa amostra de 5.175 pessoas, os fármacos inibidores dos SGLT2 comparados com o placebo reduzem a HbA_{1c} em -0,66% (intervalo de confiança (IC) de 95%, reduções entre -0,73 a -0,58) e em comparação com os outros antidiabéticos orais em -0,06% (IC de 95%, reduções entre -0,18 a -0,05) (Bravo, 2014).

Estudos de fase III com uma duração de 24 semanas demonstraram que doses de 10 mg/dia de dapagliflozina, tanto em monoterapia como em associação com metformina, glimepirida, pioglitazona ou insulina, são capazes de diminuir a HbA_{1c}, tendo sido obtido uma variação de -0,82 a -0,97% comparados com -0,13 a -0,42% obtidos por placebo (Bravo, 2014).

Como o mecanismo de ação dos inibidores de SGLT2 não interage com o metabolismo da glicose, seria de esperar estas moléculas fossem úteis para complementar as terapias já existentes. Os estudos clínicos comprovaram:

- Redução até 0.73% na HbA_{1c} em terapias duplas de um inibidor de SGLT2 e metformina;
- A combinação da glimepirida e dapagliflozina reduz a HbA_{1c} até 0.82%, comparativamente à redução de 0.13% conseguida com o uso da glimepirida isolada;
- A dapagliflozina em conjunto com a insulina reduz a HbA_{1c} até 0.96%, contra a redução de até 0.13% alcançada com a insulina isoladamente (o mesmo se observou com a canagliflozina);
- Os inibidores de SGLT2 quando utilizados em monoterapia reduzem a quantidade de glicose no sangue em jejum na ordem dos 15-65 mg/dl e em combinação com metformina, provocam uma redução adicional até 32,7 mg/dl;
- Reduções nos níveis de glicose pós-prandial foram observadas na combinação de inibidores de SGLT2 com sulfonilureia, pioglitazona ou com insulina (Basile, 2013).

4.3 Risco reduzido de hipoglicemia

Habitualmente, o risco de hipoglicemia é um constrangimento a considerar aquando da elaboração de uma estratégia terapêutica para o controlo eficiente dos níveis de glicemia. Com o uso de inibidores de SGLT2, o risco de hipoglicemia é mínimo, uma vez que o seu mecanismo de ação é completamente independente da insulina.

A ipragliflozina em doses elevadas não foi capaz de causar hipoglicemia em ratinhos saudáveis ou em voluntários humanos saudáveis. Em pacientes com DM2, a ipragliflozina não aumentou a incidência de efeitos hipoglicémicos em comparação com o placebo, mesmo quando utilizado em combinação com outro agente hipoglicemiante. Da mesma forma, a dapagliflozina e canagliflozina foram associados a um baixo risco de hipoglicemia. Na verdade, a incidência de hipoglicemia em pacientes em tratamento com dapagliflozina ou canagliflozina foi semelhante à incidência da mesma em pacientes que receberam placebo.

O risco mínimo de provocar hipoglicemia com o uso de inibidores de SGLT2 prende-se ao facto dos inibidores SGLT2 se ligarem de forma menos eficiente aos transportadores quando os níveis de glicose no soro são baixos, tendo como resultado uma menor excreção de glicose na urina. Estes compostos também atuam de forma independente da insulina e não afetam a regulação hormonal do metabolismo da glicose.

No entanto, é de salientar que a hipoglicemia é mais frequente quando se utiliza terapias combinadas de dapagliflozina ou canagliflozina com insulina ou sulfonilureias (Thynne e Doogue, 2014).

V Outros feitos favoráveis associados ao uso de inibidores de SGLT2

5.1 Redução do peso corporal

Os ensaios clínicos conduzidos até então têm demonstrado que a utilização de inibidores de SGLT2 reduz o peso corporal e a massa de gordura em modelos animais e em doentes com DM 2, devido ao seu efeito diurético que leva à excreção da glicose na urina (Bravo, 2014). Nos pacientes com DM 2 os inibidores de SGLT2, incluindo a ipragliflozina, dapagliflozina e canagliflozina reduziram o peso corporal em cerca de 2 kg (Mikhail, 2014).

A redução de gordura visceral e subcutânea foi a responsável pela maioria do peso perdido por doentes tratados com dapagliflozina (Idris e Donnelly, 2009).

Um grama de glicose excretada na urina equivale a aproximadamente 4 kcal de energia, significando este facto que os inibidores de SGLT2 podem complementar a dieta e o exercício físico em pacientes obesos (Idris e Donnelly, 2009).

5.2 Redução da pressão sanguínea

A hipertensão é comum em pacientes com DM 2 e é um fator de risco significativo para doenças do foro cardiovascular (Basile, 2013).

Devido ao seu mecanismo de ação e ao seu efeito diurético, a inibição dos SGLT2 pode conduzir a perdas de sódio e como consequência levar a uma redução da pressão arterial. A inibição do SGLT2 leva a uma diminuição da reabsorção de sódio o que produz um efeito diurético ligeiro, visto que o sódio poderá ser reabsorvido no nefrónio distal através de outros canais. A observação de modelos animais sugerem que a inibição do SGLT2 e perda resultante de sódio podem auxiliar a neutralizar algumas das alterações fisiológicas que contribuem para o desenvolvimento de hipertensão em pacientes com diabetes (Maliha e Townsend, 2015).

A redução do peso corporal, assim como a diminuição do dano renal e da microcirculação renal causada pela diabetes, também auxilia na diminuição da hipertensão (Maliha e Townsend, 2015).

Numa meta análise efetuada por Vasilakou, constatou-se uma diminuição média da pressão arterial sistólica de -4,45 mmHg (IC de 95%, -5,73 a -3,18 mmHg) com a utilização de fármacos inibidores dos SGLT2 (Bravo, 2014).

Outro estudo reportou que o tratamento com dapagliflozina, de 5 mg e 10 mg ao longo de 12 semanas, foi responsável por um aumento do volume urinário de 340 e 374,5 ml/dia com diminuição da pressão arterial sistólica em 2,9 mm Hg e 6,4 mmHg, respetivamente. Um ensaio clínico em dupla ocultação, 30% dos pacientes com DM 2 e hipertensão alcançaram valores de pressão sanguínea inferiores a 130/80 mmHg no final do tratamento com dapagliflozina em comparação com os 9% dos pacientes tratados com placebo. Similarmente, a ipragliflozina a 50 mg por 16 semanas reduziu a pressão

Inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2): uma nova classe terapêutica para o controle de glicemia na diabetes

arterial sistólica e diastólica de 3,2 mmHg e 2,5 mmHg, respetivamente, sem causar contudo hipotensão (Maliha e Townsend, 2015).

A pressão arterial diastólica é também reduzida com a utilização de canagliflozina em comparação com tratamentos com placebo, embora a análise estatística não tenha sido executada (Jung, Jang e Park, 2014).

No entanto, estudos elaborados com o objetivo de verificar o efeito anti-hipertensivo da empagliflozina expuseram que a diurese só pode ser responsável pela redução da pressão arterial a curto prazo dado que os volumes de urina retornam aos níveis anteriores ao tratamento após 12 semanas de administração crónica. Apesar disso, os efeitos na pressão arterial permanecem relativamente semelhantes, o que implica que a diurese (seja por perda de sódio ou perda de glicose) não seja o único mecanismo de ação dos inibidores SGLT2 (Basile, 2013).

5.3 Redução do ácido úrico

Os estudos clínicos demonstraram que os inibidores de SGLT2, tais como a ipragliflozina, dapagliflozina e canagliflozina, são capazes de reduzir o ácido úrico no soro a níveis de ~ 1 mg/dl em pacientes com DM 2. A florizina inibiu a absorção tubular do ácido úrico em ratos e aumentou a excreção urinária de ácido úrico em seres humanos. Estes resultados indicam que os inibidores de SGLT2 aumentam a excreção de ácido úrico na urina e baixam a sua concentração no sangue. A hiperuricemia e a diabetes prejudicam a função renal conjuntamente e, por conseguinte, os inibidores de SGLT2 podem servir como uma excelente opção terapêutica em tais condições (Kurosaki e Ogasawara, 2013).

5.4 Melhoria da disfunção das células-beta e resistência à insulina

A hiperglicemia crónica agrava a resistência à insulina e pode causar anomalias nas células β . No entanto, um controlo glicémico eficaz pode reverter a toxicidade da glicose (Merovci *et al.*, 2015).

A ipragliflozina e dapagliflozina aumentaram o teor de insulina no pâncreas e aumentaram a função das células β . A canagliflozina também ampliou a função das células β em pacientes com DM 2 (Kurosaki e Ogasawara, 2013).

Uma melhoria na sensibilidade à insulina tem sido relatada em ratos Zucker diabéticos tratados com dapagliflozina ou empagliflozina. Além disso, a dapagliflozina aumentou a taxa de disponibilidade de glicose em doentes com DM 2, durante um período de tratamento de 12 semanas (Merovci *et al.*, 2015).

5.5 Prevenção de complicações micro e macrovasculares

A hiperglicemia leva a complicações microvasculares incluindo nefropatia, neuropatia e retinopatia. Como agentes hipoglicêmicos, é esperado que os inibidores de SGLT2 previnam estas complicações diabéticas como consequência direta de um melhor controle glicêmico. Constatou-se que a ipragliflozina suprime a excreção de albumina através da urina em murganhos KK-Ay após 4 semanas de tratamento. A luseogliflozina preveniu a retinopatia diabética em ratos diabéticos e o T-1095 reduziu o aparecimento de neuropatia diabética em ratos.

Vallon e Thomson (2012) sugeriram outro mecanismo de ação, em que os inibidores de SGLT2 normalizam a hiperfiltração glomerular através da ativação da realimentação do túbulo glomerular, protegendo assim a função renal. A realimentação túbulo glomerular é um mecanismo no qual a taxa de filtração glomerular e a reabsorção de eletrólitos são finamente coordenadas, com a mácula densa a funcionar como sensor. Em situações em que há um aumento da cedência de cloreto de sódio (NaCl) na mácula densa, existe uma correspondente diminuição da filtração glomerular, através da vasoconstrição da arteríola aferente e vasodilatação na arteríola eferente. Em pacientes com diabetes há uma diminuição da cedência de NaCl na mácula densa e consequente aumento compensatório da filtração glomerular (Kurosaki e Ogasawara, 2013).

De acordo com o estudo em ratos, a dapagliflozina aumentou as concentrações de sódio e cloreto na mácula densa do túbulo distal, desencadeando assim os mecanismos de regulação que reduzem a taxa de filtração glomerular (Peene e Benhalima, 2014).

A doença cardiovascular é a principal causa de morte nos pacientes com DM 2. Por este motivo, a procura de fármacos antidiabéticos que conferem proteção a nível cardiovascular (Cv) tem sido, cada vez mais, uma preocupação para os clínicos e entidades reguladoras. Uma meta-análise de 14 ensaios clínicos de dapagliflozina mostrou um perfil Cv favorável com uma taxa de risco de 0,67 (95% intervalo de confiança de 0,42-1,08) (Basile, 2013).

Pensa-se que os inibidores de SGLT2 diminuem os fatores de risco de Cv devido à melhoria dos níveis de HbA_{1c}, perda de peso corporal, melhoria da hipertensão e baixo risco de hipoglicemia.

Na Tabela 10 estão apresentadas as alterações do risco Cv provocadas pelos inibidores dos SGLT2 em comparação com as provocadas pelos outros antidiabéticos.

Tabela 10. Efeitos dos fármacos antidiabéticos nos fatores de risco de doença cardiovascular (adaptado de Basile, 2013).

Fármaco	Fator de risco cardiovascular				
	HbA _{1c}	Peso corporal	Hipertensão	Dislipidemia	Hipoglicemia
Metformina	Melhoria	Perda/ Neutro	Neutro	Melhoria	Baixo risco
Inibidores do SGLT2	Melhoria	Perda	Melhoria	Dados limitados	Baixo risco
Insulina	Melhoria	Ganho	Hiperinsulinemia associada com hipertensão	Melhoria	Alto risco
Sulfoniluréias	Melhoria	Ganho	Neutro	Variável	Risco moderado
Tiazolidinedionas	Melhoria	Ganho	Melhoria	Melhoria	Baixo risco
Meglitinidas	Melhoria	Ganho	Neutro	Neutro	Risco moderado

5.6 Outros efeitos favoráveis

Além de serem responsáveis por uma diminuição dos níveis plasmáticos de glicose, os inibidores de SGLT2 podem ter efeitos terapêuticos sobre outras componentes metabólicas, como por exemplo, nos lipídios (Maliha e Townsend, 2015).

A esteatose hepática em pacientes sem história de consumo excessivo de álcool está intimamente ligada a doenças metabólicas e está presente em 50% a 60% dos pacientes com DM 2. A ipragliflozina reduziu o teor de triglicéridos hepáticos em ratos e impediu o desenvolvimento de esteatose hepática não alcoólica em ratos diabéticos (Kurasaki e Ogasawara, 2013). A proteção contra esta patologia está associada com um aumento do catabolismo dos ácidos gordos no fígado como resultado da excreção de glicose. Ao contrário da ipragliflozina, a dapagliflozina não alterou significativamente o teor de lipídios hepáticos após 24 semanas de tratamento. Mais estudos são necessários para avaliar o potencial terapêutico dos inibidores de SGLT2 (Gupta, 2012).

VI Segurança e tolerabilidade

Os ensaios clínicos de inibidores de SGLT2 têm mostrado um bom perfil de segurança e de tolerabilidade, sendo que as preocupações que caem atualmente sobre os inibidores de SGLT2 prendem-se, sobretudo, com o aumento das infecções do trato geniturinário, aumento da incidência de cancro da mama e bexiga, efeitos renais nefastos, risco aumentado de hipotensão arterial e aumento do colesterol LDL e total.

No entanto, mais estudos terão de ser feitos, uma vez que se tratam de fármacos recentes e os seus efeitos a médio e longo prazo ainda não são precisos.

6.1 Infecções do trato geniturinário

Os inibidores dos SGLT2 têm sido associados, com uma preocupação crescente, a infecções no trato geniturinário, uma vez que excreção de glicose pela urina pode proporcionar o crescimento de microrganismos patogénicos. Na verdade, os ensaios clínicos efetuados indicaram que a dapagliflozina e a canagliflozina aumentam

substancialmente a incidência de infeção genital e moderadamente a infeção do trato urinário (ITU) (Mikhail, 2014). Além disso, constatou-se que as mulheres eram mais propensas à infeção do que os homens (Nauck *et al.*, 2011). Nos 1000 pacientes que receberam canagliflozina, as taxas de incidência de infeção genital feminina, infeção genital masculina e ITU num ano de exposição foram 115,85, 61,02, e 62,51, respetivamente, comparativamente a 26,96, 12,16, e 54,17, respetivamente, em pacientes que não receberam canagliflozina. A meta-análise de 39 ensaios clínicos apoiou o aumento do risco de infeções no trato geniturinário com o uso de inibidores de SGLT2 (Kurosaki e Ogasawara, 2013).

6.2 Risco de cancro

Não há estudos clínicos que demonstrem existir uma associação entre os inibidores de SGLT2 e o aumento do risco de cancro. No entanto, as autoridades reguladoras apontam uma pequena diferença na incidência de certos tipos de cancro nos ensaios clínicos com dapagliflozina e os de controlo. Registaram-se 9 casos de cancro de bexiga e 9 casos de cancro de mama em aproximadamente 4300 pacientes que receberam dapagliflozina, enquanto apenas 1 caso de cada um foi relatado num total de cerca de 2000 pacientes que não receberam dapagliflozina (Kurosaki e Ogasawara, 2013).

A FDA levantou preocupações de segurança e votou contra a aprovação do medicamento em janeiro de 2012 (Vilaplana, Carretón e Hernández, 2014).

Em contraste, a EMA autorizou a sua comercialização, embora tenha também reconhecido o potencial risco de cancro de bexiga e mama (Kurosaki e Ogasawara, 2013).

No entanto, a EMA defendeu que uma relação causal entre a dapagliflozina e os cancros de mama e bexiga é muito improvável a partir de um ponto de vista científico, baseando a sua opinião no facto de os estudos pré-clínicos de dapagliflozina não terem mostrado carcinogenicidade nem genotoxicidade e, também, no facto de os ensaios clínicos terem uma duração máxima de dois anos, período demasiado curto para o cancro se desenvolver. No que diz respeito ao cancro de bexiga, o aumento da incidência de

infecções do trato urinário e aumento de análises citológicas que daí advieram pode ter aumentado as possibilidades da descoberta de citologias anormais. Do mesmo modo, os pacientes em tratamento com dapagliflozina podem ter perdas de gordura e como tal vão sofrer uma redução do volume da mama, tendo uma maior hipótese de detetar um tumor oculto. Outros inibidores de SGLT2 não foram associados com um risco de cancro (Jung, Jang e Park, 2014).

Recentemente a FDA, aprovou a dapagliflozina para tratamento de doentes com DM 2, mas exige às empresas que a comercializam a continuação dos estudos de farmacovigilância (Vilaplana, Carretón e Hernández, 2014).

6.3 Efeitos renais

Um aumento do volume urinário (até 400 ml) foi observado em estudos clínicos com inibidores de SGLT2. Devido a este efeito diurético vários eventos adversos relacionados com a redução do volume intravascular foram observados. Este efeito diurético leve é utilizado para explicar o aumento moderado do hematócrito (1 a 2%) e a taxa de azoto, ureia e creatinina plasmáticos (Jung, Jang e Park, 2014).

No entanto, é de referir que a eficácia dos inibidores de SGLT2 está dependente de uma filtração glomerular satisfatória e da quantidade de fármaco que atinge o túbulo proximal. Os inibidores de SGLT2 são, portanto, ineficazes e, conseqüentemente, não recomendados em indivíduos com insuficiência renal moderada a grave (Bravo, 2014).

Preocupações com os efeitos renais a longo prazo devidos à inibição crónica de glicose tubular têm sido levantadas. No entanto, a observação de que indivíduos com glicosúria renal familiar mantêm a função renal normal a longo prazo fornece alguma garantia de que este modo de ação não afetará negativamente a função renal (Idris e Donnelly, 2009).

Estudos destes efeitos renais a longo prazo são aguardados

6.4 Hipotensão arterial

A poliúria, polaciúria e hipotensão têm sido relatadas em ensaios clínicos de inibidores de SGLT2. No entanto, os estudos dos inibidores de SGLT2 não têm mostrado aumentos do risco de graves acontecimentos de hipovolemia, como a isquemia cardiovascular (Chao e Henry, 2010).

6.5 Aumento do Colesterol

Ao longo dos estudos clínicos, a canagliflozina foi associada a uma diminuição dos triglicerídeos e aumento do colesterol HDL (0.8-8.5%) e do colesterol LDL (4.6-12.2%). Os estudos com a dapagliflozina também seguiram o mesmo padrão, com aumentos no colesterol HDL, colesterol LDL e colesterol total (cerca de 4% de aumento subtraído ao placebo) (Peene e Benhalima, 2014; Wilding, 2014).

O mecanismo responsável por este aumento do colesterol ainda é desconhecido, embora se pense que possa estar relacionado com as alterações metabólicas resultantes do aumento da excreção urinária de glicose (Wilding, 2014).

6.6 Vantagens e desvantagens dos SGLT2

Os inibidores de SGLT2 apresentam-se, assim, como uma abordagem terapêutica inovadora para o tratamento da diabetes, sendo as suas principais vantagens a perda de peso, redução da glicose plasmática em jejum, melhoria da tolerância à glicose e redução da HbA_{1c} (Figura 11), contudo os estudos apontam para outras vantagens tais como baixo risco de hipoglicemia, melhoria da hiperuricemia, redução da pressão sanguínea e diminuição de complicações macro e microvasculares.

Inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2): uma nova classe terapêutica para o controle de glicemia na diabetes

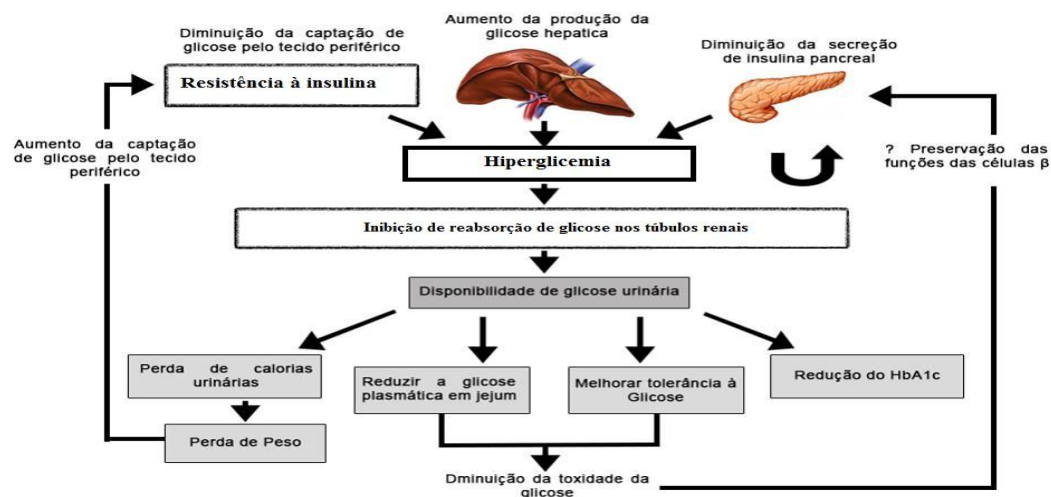


Figura 10. Representação esquemática dos efeitos clínicos dos inibidores de SGLT2 (adaptado de Idris e Donnelly, 2009).

No entanto, esta classe de fármacos não está isenta de inconvenientes sendo os principais:

- Elevado custo (Paniagua *et al.*, 2014);
- Ausência de dados clínicos de longo prazo (Panigua *et al.*, 2014);
- Não são recomendados em pacientes idosos, em pacientes com insuficiência hepática ou insuficiência renal moderada a grave;
- Estão associados a um aumento das infecções genitais e urinárias;
- Não devem ser utilizados juntamente com outros diuréticos pelo risco de desidratação devido a uma diurese exagerada;
- Podem aumentar o colesterol LDL, e por consequência o seu uso não é recomendável a doentes com doença cardiovascular, até estarem disponíveis mais dados clínicos (Mikhail, 2014);
- Podem provocar eventos adversos relacionados à diurese osmótica (aumento da frequência urinária e do volume de urina) (Wilding, 2014).

A segurança desta classe em mulheres em idade fértil, durante a gravidez, lactação e em crianças é desconhecida, assim como o seu impacto sobre o metabolismo ósseo (Wilding, 2014).

VII Conclusão

Os inibidores de SGLT2 atuam ao impedir a reabsorção de glicose a partir dos túbulos renais, promovendo, assim a sua excreção urinária e a conseqüente diminuição da sua concentração plasmática. Os resultados clínicos atuais em humanos demonstram que os inibidores de SGLT2 representam uma estratégia eficaz e inovadora no controle dos níveis de glicose em pacientes com DM 2. Adicionalmente, apresentam outros efeitos benéficos tais como a perda de peso corporal, melhoria da pressão arterial, restauro da sensibilidade à insulina e da função das células β e previnem complicações vasculares.

Devido ao seu mecanismo de ação, independente da insulina, os episódios de hipoglicemia associados a estes fármacos são quase inexistentes e de gravidade ligeira, sendo possível a sua associação a outros fármacos antidiabéticos.

Os grupos de doentes que potencialmente podem ser os mais beneficiados com esta classe de fármacos são os que apresentam mais suscetibilidade para o ganho de peso, com tendência para hipoglicemia, com hipertensão não controlada e ainda os que são intolerantes à metformina ou que não conseguem controlar os níveis de glicemia apenas com o uso desse fármaco.

A associação desta classe de fármacos com a metformina provou ser benéfica e apresenta-se como uma mais-valia uma vez que a diminuição da HbA_{1c}, da glicose pós-prandial e da glicose em jejum foi mais acentuada em ensaios de associação, do que o conseguido por cada molécula isoladamente, o que poderá vir a ser de extrema importância em indivíduos com níveis de glicemia difíceis de controlar, evitando a necessidade de recorrer a terapias com mais fármacos e com mais efeitos secundários associados.

Embora os estudos feitos até então se centrem no tratamento da DM 2, os inibidores de SGLT2 também provaram ser úteis no tratamento da DM 1, uma vez que reduzem o peso corporal e conseguiram reduções superiores da HbA_{1c} quando em associação com a insulina em comparação com as conseguidas no tratamento de monoterapia com insulina.

Inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2): uma nova classe terapêutica para o controle de glicemia na diabetes

No entanto, ainda que os inibidores de SGLT2 tenham sido bem tolerados nos ensaios clínicos realizados, estes apresentam alguns efeitos adversos que tem de ser tidos em conta no momento da sua prescrição, determinando se a razão risco/benefício será positiva para o doente em questão.

A magnitude do problema global da DM e as necessidades não satisfeitas dos antidiabéticos atuais são os grandes impulsionadores no esforço na procura pelo “antidiabético ideal”. Embora os dados disponíveis indiquem que, na sua maioria os inibidores de SGLT2 satisfaçam essas necessidades, serão necessários estudos mais prolongados no tempo, de forma a ser estabelecido a sua segurança e eficácia a médio e longo prazo.

VIII Bibliografia

Alberti, K. *et al.* (2004). Definição, Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. Disponível em <<http://www.spd.pt/index.php/grupos-de-estudo-mainmenu-30/classificacao-da-diabetes-mellitus-mainmenu-175>>. [Consultado em 14/12/2014].

Ambler, A. (2014). Patient profiling in diabetes and role of canagliflozin. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 7, pp. 367-377.

Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (Apdp) (2014). Disponível em <<http://www.apdp.pt>>. [Consultado em 05/02/2015].

Bailey, C. *et al.* (2010). Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 375, pp. 2223-2233.

Bailey, C. *et al.* (2012). Dapagliflozin monotherapy in drug naive patients with diabetes: a randomized-controlled trial of low-dose range. *Diabetes Obesity and Metabolism*, 14 (10), pp. 951-959.

Basile, J. N. (2013). The potencial of sodium glucose cotransporter2 (SGLT2) inhibitors to reduce cardiovascular risk in patients with type2 diabetes (T2DM). *Journal of Diabetes and Its Complications*, 27, pp. 280-286.

Bisson, M. P. (2007). *Farmácia Clínica & Atenção Farmacêutica*. Brasil, Manole.

Bode, B. *et al.* (2013). Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Hospital Practice*, 41, pp. 82-84.

Boehringer Ingelheim (2015). Bula Profissional Jardiance. Disponível em <https://www.boehringeringelheim.com.br/content/dam/internet/opu/br_PT/documents/JARDIANCE_BULA_PROFISSIONAL.pdf>. [Consultado em 05/05/2015].

Inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2): uma nova classe terapêutica para o controlo de glicemia na diabetes

Bravo, J. (2014). Aportaciones de los SGLT2 y nuevos fármacos en investigación. *Medicina de Familia Semergen*, 40 (2), pp.34-40.

Brunton, L. L. *et al.* (2012). *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman*. Brasil, Mc Graw Hill.

Caldas, A. R. *et al.* (2014). Diabetes Mellitus associada à desnutrição proteica: realidade ou ficção?. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabétes e Metabolismo*, 9 (1), pp. 79-83.

Caquet, R. (2004). *Guia Prático de Análises Clínicas*. Climepsi, pp. 251-278.

Cardoso, V. (2014). Regimes terapêuticos e controlo glicémico nos diabéticos tipo 2 de uma unidade de saúde familiar. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 9 (2), pp. 129-135.

Cefalu, W. *et al.* (2015). Effects of canagliflozin on body weight and relationship to HbA_{1c} and blood pressure changes in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 58 (6), pp. 1183-1187.

Chao, E. (2012). Dapagliflozin: an evidence-based review of its potential in treatment of type-2 diabetes. *Core Evidence*, 7, pp. 21-28.

Chao, E. e Henry, R. (2010). SGLT2 inhibition- a novel strategy for diabetes treatment. *Nature Reviews/ Drug Discovery*, 9, pp. 551-559.

Clar, C. *et al.* (2012). Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open*, 2, pp. 1-12.

Comissão Europeia (2013). Diabetes: the need for a cross-sectoral EU policy response. Disponível em <http://ec.europa.eu/health/newsletter/118/focus_newsletter_en.htm>.[Consultado em 04/03/2015].

Inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2): uma nova classe terapêutica para o controlo de glicemia na diabetes

Contreras, F. *et al.*, (2002). Sulfonylureas and receptor SUR in the diabetes mellitus type 2 treatment. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 21 (2), pp.148-155.

Direcção Geral de Saúde (DGS) (2013). *Processo Assistencial Integrado da Diabetes Mellitus tipo 2*. Portugal, Direcção Geral de Saúde.

Direcção Geral de Saúde (DGS) (2015). *Relatório Anual do observatório da Diabetes-Diabetes Factos e Números 2014*. Portugal, Direcção Geral de Saúde.

Direcção Geral de Saúde (DGS) (2013). *Processo Assistencial Integrado da Diabetes Mellitus tipo 2*. Portugal, Direcção Geral de Saúde.

Direcção Geral De Saúde (DGS) (2011). *Insulinoterapia na diabetes mellitus tipo 2*. Norma: 025/2011, Direcção Geral de Saúde.

Direcção Geral De Saúde (DGS) (2011). *Terapêutica da diabetes mellitus tipo 2.: metformina*. Norma: 001/2011, Direcção Geral de Saúde.

European Medicines Agency (2012). *Forxiga- Resumo do EPAR destinado ao público*. European Medicines Agency.

European Medicines Agency (2013). *Invokana- Resumo do EPAR destinado ao público*. European Medicines Agency.

European Medicines Agency (2014). *Jardiance- Resumo do EPAR destinado ao público*. European Medicines Agency.

Fernández-Bergés, D. *et al.* (2014). Metabolic and Inflammatory Profiles of Biomarkers in Obesity, Metabolic Syndrome, and Diabetes in a Mediterranean Population. Darios Inflammatory Study. *Revista Espanhola Cardiologia*, 67(8), pp.624-631.

Ferrannini, E. *et al.* (2010). Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care*, 33 (10), pp. 2217-2224.

Ferreira, V. e Campos, S. (2014). Avanços farmacológicos no tratamento do diabetes tipo 2. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, 8 (3), pp. 72-78.

Filippatos, T., Liberopoulos, E. e Elisaf, M. (2015). Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 6 (1), pp. 29-41.

Fonseca, V. A. (2014). New Developments in Diabetes Management: Medications of the 21st Century. *Clinical Therapeutics*, 36 (4), pp. 477-484.

Forst, T. *et al.* (2014). Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 16 (4), pp. 467-477.

Francke, S. *et al.* (2015). In vitro metabolism of canagliflozin in human liver, kidney, intestine microsomes and recombinant uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT), and the effects of genetic variability of UGT enzymes on the pharmacokinetics of canagliflozin in humans. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 10, pp.1-37.

Guelho, D., Paiva, I. e Carvalheiro, M. (2013). Diabetes Mellitus - um <<continuum>> fisiopatológico. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 8 (1), pp.44-49.

Gupta, O. (2012). Dapagliflozin- a novel new anti-diabetic. *Journal of Mahatma Gandhi Institute of Medical Sciences*, 17 (i), pp. 69-71.

Grempler, R. *et al.* (2012). Functional Characterisation of human SGLT-5 as a novel kidney-specific sodium-dependent sugar transporter. *FEBS Letters*, 586, pp. 248-253.

Inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2): uma nova classe terapêutica para o controle de glicemia na diabetes

Haring, H. *et al.* (2013). Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*, 36, pp. 3396-3404.

Idris, I. e Donnelly, R. (2009). Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: a emerging new class of oral antidiabetic drug. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 11, pp. 79-88.

Infarmed (2009). *Prontuário Terapêutico 8*. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P, Portugal.

Inzucchi, S. E. (2007). *Diabete Melito manual de cuidados essenciais*. Porto Alegre, Artemed.

Ji, L. *et al.* (2014). Dapagliflozin as monotherapy in drug-naive Asian patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, blinded, prospective phase III study. *Clinical Therapeutics*, 36 (1), pp. 84-100.

Jung, C., Jang, J. e Park, J. (2014). A novel therapeutic agente for type 2 diabetes mellitus : SGLT2 inhibitor. *Diabetes & Metabolism Journal*, 38, pp. 261-273.

Kovacs, C. *et al.* (2014). Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 16 (2), pp. 147-158.

Kurosaki, E. e Ogasawara, H. (2013). Ipragliflozin and other sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: Preclinical and clinical data. *Pharmacology & Therapeutics*, 139, pp.51-59.

Lavalle-González, F. *et al.* (2013). Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomized trial. *Diabetologia*, 56, pp. 2582-2592.

Inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2): uma nova classe terapêutica para o controlo de glicemia na diabetes

Liu, J. J., Lee, T. e DeFronzo, R. A. (2012). Why do SGLT2 inhibitors inhibit only 30-50% of renal glucose reabsorption in humans?. *Diabetes*, 61 (9), pp. 2199-2204.

Maliha, G. e Townsend, R. R. (2015). SGLT2 inhibitors: their potential reduction in blood pressure. *Journal of the Society of Hypertension*, 9 (1), pp. 48-53.

McGill, J. (2014). The SGLT2 inhibitor empagliflozin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a bench to bedside review. *Diabetes Therapy*, 5, pp. 43-63.

Mcphee, S. J. e Ganong, W. F. (2011). *Fisiopatologia da Doença, uma introdução à medicina clínica*. Porto Alegre, Mc Graw Hill, pp. 457-458.

Mendes, R. *et al.* (2013). Prática de exercício físico e níveis de atividade física habitual em doentes com diabetes tipo2- Estudo piloto em Portugal. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 8 (1), pp.9-15.

Merovci, A. *et al.* (2015). Dapagliflozin Lowers Plasma Glucose Concentration and Improves Beta Cell Function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100 (5), pp.1-6.

Mikhail, N. (2014). Place of sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors for treatment of type 2 diabetes. *World J Diabetes*, 5 (6), pp. 854-859.

Moreira, D. *et al.* (2012). Diabetes Mellitus tipo 1 e hepatite autoimune como forma de apresentação precoce da síndrome poliglandular autoimune tipo II. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 7 (2), pp. 13-17.

Mosca, A., Lapolla, A. e Gillery, P. (2013). Glycemic control in the clinical management of diabetic patients. *Clinical Chemical Laboratory Medicine*, 51(4), pp. 753-766.

Inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2): uma nova classe terapêutica para o controle de glicemia na diabetes

Nauck, M. *et al.* (2011). Dapagliflozin versus glipzide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin. *Emerging Treatments and Technologies*, 34, pp. 2015-2022.

Neumiller, J. J. (2014). Empagliflozin: a new sodium-glucose co-transporter2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs in Context*, 3, pp. 1-15.

Oguma, T. *et al.* (2015). The effect of combined treatment with canagliflozin and teneligliptin on glucose intolerance in Zucker diabetic fatty rats. *Journal of Pharmacological Sciences*, 30, pp. 1-6.

Oliveira, J. E. P. e Milech, A. (2004). *Diabetes Mellitus, Clínica, Diagnóstico, Tratamento Multidisciplinar*. São Paulo, Atheneu.

Pais, P. *et al.* (2014). Abordagem da glicosúria renal na criança: a propósito de um caso clínico. *Nascer e Crescer*, 23 (1), pp. 29-31.

Paniagua, E. *et al.* (2014). Análisis de coste-efectividad de dapagliflozina en comparación con los inhibidores de la DPP4 y otros antidiabéticos orales en le tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en España. *Atención Primaria*, 10, pp. 1-9.

Panus, P. C. *et al.* (2012). *Farmacologia para Fisioterapeutas*. Artmed e Mcgraw-hill Education, São Paulo, pp. 303-317.

Patarrão, R. S., Lutt, W. W. e Macedo, M. P. (2014). Assessment of methods and indexes of insulin sensitivity. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 9 (1), pp.64-73.

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.

Inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2): uma nova classe terapêutica para o controle de glicemia na diabetes

Poudel, R. R. (2013). Renal glucose handling in diabetes and sodium glucose cotransporter 2 inhibition. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism Medknow Publications*, 17 (4), pp. 558-593.

Ribeiro, A. M. C. *et al.* (2015). Diabetes gestacional: determinação de factores de risco para diabetes mellitus. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 10 (1), pp. 8-13.

Roden, M. *et al.* (2013). Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 1 (3), pp. 208-219.

Rosenstock, J. *et al.* (2013). Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 15, pp. 1154-1160.

Rosiak, M. *et al.* (2014). Emerging treatment in type 2 diabetes: focus on canagliflozin. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 10, pp.683-689.

Rovaris, D. L. *et al.* (2010). Metformin and type 2 diabetes mellitus: past, presente and pharmacogenetics. *Rev. HCPA*, 30 (4), pp. 382-390.

Santos, M. J., *et al.* (2014). Padrão Terapêutico numa população de diabéticos tipo 2: relação com o tempo de doença e nível de cuidados de saúde. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 9 (1), pp. 15-20.

Sanz-Serra, P. *et al.* (2014). Dapagliflozina: Más allá del control glucémico en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Clinica e Investigación en Arteriosclerosis*, 30 (2), pp. 1-7.

Inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2): uma nova classe terapêutica para o controle de glicemia na diabetes

Sehgal, V. *et al.* (2015). Management of diabetes in the elderly with canagliflozin: A never hypoglycemic drug on the horizon. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 5 (4), pp. 227-231.

Serrabulho, L. *et al.* (2014). A satisfação com a vida e a adesão ao tratamento da diabetes dos jovens adultos com a diabetes tipo 1. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 9 (2), pp. 122-128.

Silva, A. M. *et al.* (2014). Prevalência da diabetes mellitus no internamento de um hospital central. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 9 (1), pp. 21-24.

Silvestre, R., Baracho, P. e Castanheira, P. (2012). <<Fisiologia da inatividade>>, um novo paradigma para entender os efeitos benéficos da prática regular de exercício físico em doenças metabólicas. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 7 (2), pp. 36-43.

Soares, M. A. (2013). *Boletim do Cim- terapêutica oral da diabetes tipo 2*. Centro de informação do medicamento, 109.

Sousa, R. R., *et al.* (2003). O paciente Odontológico Portador de Diabetes Mellitus: Uma Revisão da Literatura. *Revista Brasileira em Dontology e Clinica Integrada*, 3 (2), pp.71-77.

Thynne, T. e Doogue, M. (2014). Sodium-Glucose co-transporter inhibitors: Mechanisms of action. *Australian Prescriber*, 37, pp. 17-20.

Vallon, V. e Thomson, S. C. (2012). Renal function in diabetic disease models: The tubular system in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Annual Review of Physiology*, 74, pp. 351-375.

Vasilakou D. *et al.* (2013). Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 159, pp.262-274.

Inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2): uma nova classe terapêutica para o controle de glicemia na diabetes

Vilaplana, B., Carretón, M. J. A. e Hernández, S. H. (2014). Dapagliflozina, novedoso antidiabético oral de futuro incierto. *Farmacia Hospitalaria*, 38(6), pp. 468-474.

Wilding, J. *et al.* (2013). Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomized trial. *International Journal of Clinical Practice*, 67, pp. 1267-1282.

Wilding, J. *et al.* (2012). Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin. *Annals of Internal Medicine*, 156, pp. 405-415.

Wilding, J. P. H. (2014). The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: Clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose cotransporter 2 inhibitors. *Journal Metabolism Clinical and Experimental*, 63, pp. 1228-1237.

Zimmerman, B. R. e Walker, E. A. (2002). *Guia Completo sobre Diabetes da American Diabetes Association*. Brasil, Anima.