

OS INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR DE SÓDIO E GLICOSE 2 SÃO ALTERNATIVAS VIÁVEIS NO TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2?

Camila Tavares de Sousa, Bianca Augusta Pereira de Paula,
Matheus Reis Martins e André de Oliveira Baldoni.

Universidade Federal de São João Del-Rei (UFSJ) - Câmpus Divinópolis – MG

Submetido em: 19/06/2015

Aceito em: 02/10/2015

Publicado em: 31/12/2015

Paulo Roque Obreli Neto

Faculdades Integradas de Ourinhos (FIO)

Camilo Molino Guidoni

Universidade Estadual de Londrina (UEL)

Autor Correspondente: André de Oliveira Baldoni*

Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400, Bairro Chanadour, CEP 35.501-296, Divinópolis – MG.

Universidade Federal de São João Del-Rei (UFSJ) – Câmpus Centro-Oeste Dona Lindu (CCO)

*E-mail: andrebaldoni@ufsj.edu.br

Resumo

O diabetes mellitus (DM) apresenta elevada prevalência mundial (382 milhões de indivíduos em 2013), com expectativas de aumento superior a 55% no número de casos em 2035 (592 milhões de indivíduos). Recentemente foi lançada uma nova classe de medicamento para o tratamento do DM tipo 2 (DM2): os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT-2). Esse trabalho teve como objetivo fazer uma análise das informações disponíveis relacionadas à indicações, contra-indicações, efetividade e segurança dos inibidores da SGLT-2. Como metodologia foi realizada uma revisão narrativa de estudos publicados na base de dados Pubmed até maio de 2015. Os resultados demonstraram que os inibidores da SGLT-2 apresentam efetividade na redução da hemoglobina glicada (0,5 a 1,0%), glicemia de jejum (30mg/dL), peso corporal (2 a 4kg), pressão arterial (2,5 a 4,5mmHg pressão arterial sistólica; 0,5 a 2,2mmHg pressão arterial diastólica). Os principais efeitos adversos estão relacionados a infecção genital feminina (5,4 a 11,4%), infecções do trato urinário (4,3 a 9,3%) e aumento do volume urinário (2,9 a 5,3%). Conclui-se que os inibidores da SGLT-2 possuem efetividade inferior à classes de antidiabéticos mais antigas e, na literatura, há poucas informações de segurança de uso a longo prazo.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus, Antidiabéticos, Inibidores da SGLT-2.

The inhibitors of the sodium glucose cotransportador 2 are viable alternatives in the treatment of diabetes mellitus type 2?

Abstract

The Diabetes Mellitus (DM) features high prevalence (382 million individuals in 2013), with expectations of an increase of more than 55% in the number of cases in 2035 (592 million individuals). Recently one new class of medicine for the treatment of DM type 2 (DM2) was inserted into the market: cotransporter inhibitors of sodium-glucose 2 (SGLT-2). We intend to analyze the available information related to indications, contraindications, efficacy and safety of SGLT-2 inhibitors. As methodology we used a narrative review of studies published in Pubmed database until May 2015. As a result we obtain, SGLT-2 inhibitors exhibit effectiveness in reducing glycosylated hemoglobin (0.5 to 1.0%), fasting glucose (30 mg/dL), body weight (2 to 4 kg), blood

pressure (2.5 to 4.5mmHg systolic blood pressure; 0.5 to 2.2mmHg diastolic blood pressure). The main adverse effects are related to female genital infection (5.4 to 11.4%), urinary tract infections (4.3 to 9.3%) and the increased urinary volume (2.9 to 5.3%). We concluded that the SGLT-2 inhibitors have lower effectiveness than the classes of the oldest antidiabetics and, in literature, there are few information about safety in long-term use.

Keywords: Diabetes Mellitus, antidiabetic drugs, SGLT-2 inhibitors.

¿Los inhibidores del cotransporter de sodio y de glucosa 2 son alternativas viables en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2?

Resumen

El diabetes Mellitus (DM) presenta alta prevalencia (382 millones de individuos en 2013), con expectativas de aumento superior al 55% en el número de casos en 2035 (592 millones de individuos). Recientemente fue lanzado una nueva clase de medicamento para el tratamiento del DM tipo 2 (DM2): Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT-2). Realizar un análisis de las informaciones disponibles relacionadas a las indicaciones, contraindicaciones, efectividad y seguridad de los inhibidores de la SGLT-2. Fue realizada una revisión narrativa de estudios publicados en la base de datos Pubmed hasta mayo de 2015. Los inhibidores de la SGLT-2 muestran efectividad en la reducción de la hemoglobina glucosilada (0,5 a 1,0%), glucosa en ayunas (30mg/dL), de peso corporal (2 a 4 kg), presión arterial (2,5 a 4,5mmHg presión arterial sistólica; 0,5 a 2,2mmHg presión arterial diastólica). Los principales efectos adversos están relacionados con la infección genital femenina (5,4 a 11,4%), infecciones del tracto urinario (4,3 to 9,3%) y aumento del volumen urinario (2,9 a 5,3%). Los inhibidores de la SGLT-2 tienen efectividad inferior a las clases de antidiabéticos más antiguas y, en la literatura, pose época información sobre la seguridad a largo plazo.

Palabras clave: Diabetes Mellitus, antidiabéticos, Inhibidores SGLT-2.

1. INTRODUÇÃO

O tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é realizado com o uso de medicamentos que alteram a absorção de carboidrato, aumentam a sensibilidade e/ou a secreção de insulina⁽¹⁾. Um estudo publicado evidencia a importância dos rins na regulação da concentração plasmática de glicose, e desencadeou pesquisas de desenvolvimento de novos antidiabéticos orais que atuam inibindo a reabsorção de glicose nos rins⁽²⁾.

A glicose não está ligada à proteína plasmática ou macromolécula na corrente sanguínea, ela passa por completa filtração glomerular, e é totalmente reabsorvida no túbulo proximal. Aproximadamente 180g de glicose é filtrada diariamente, sendo que 100% é reabsorvida e retorna à circulação sanguínea⁽³⁾.

O processo de reabsorção tubular ocorre ativamente por meio de dois cotransportadores de sódio-glicose (SGLT): o SGLT-2 que se encontra nos segmentos S1 e S2 e o SGLT-1 situado no segmento S3 do túbulo proximal⁽³⁾. A reabsorção de glicose nos túbulos renais ocorre 90% e 10% via SGLT-2 e SGLT-1, respectivamente⁽⁴⁾.

Quando a concentração de glicose plasmática ultrapassa a capacidade total de reabsorção dos cotransportadores SGLT (~375mg/mL), ocorre excreção de glicose na urina⁽⁵⁾. Entretanto, nos pacientes com DM2 pode ocorrer aumento da capacidade

de reabsorção de glicose através da expressão aumentada dos cotransportadores SGLT verificado nestes indivíduos, o que contribui para ocorrência de hiperglicemia⁽⁶⁻⁷⁾.

Com os resultados de efetividade, segurança e justificável relação risco/benefício dos estudos clínicos de fase I, II e III dos fármacos que inibem a reabsorção renal de glicose, o Food and Drug Administration (FDA) aprovou o uso clínico de uma nova classe terapêutica para o tratamento do DM2, os fármacos inibidores da SGLT-2. Entre 2013 e 2014, a FDA e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovaram o uso da dapagliflozina (Forxiga®), empagliflozina (Jardiance®) e canagliflozina (Invokana®) para o tratamento do DM2⁽⁸⁾.

Os inibidores da SGLT-2 apresentam custo elevado, porém, eles vêm sendo inseridos na prática clínica brasileira. Assim, torna-se essencial uma análise crítica de suas indicações, perfil de segurança, efetividade e contraindicações para promoção do uso racional desses medicamentos. Este trabalho teve como objetivo analisar o perfil de segurança e efetividade dos fármacos inibidores da SGLT-2.

2. METODOLOGIA

Para fundamentação deste trabalho, realizou-se a busca de informações nas bases de dados PubMed. Foram incluídos estudos publicados até Maio de 2015, nos idiomas inglês e português, que abordassem a temática sobre o perfil de indicação, de segurança e de efetividade dos fármacos inibidores da SGLT-2.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Indicações

Os inibidores do SGLT-2 têm se mostrado eficazes em pacientes com DM2 em todos os estágios da doença (pacientes com resistência à insulina, insulinopenia, ou ambos), pois sua ação independe da quantidade de insulina secretada e da sensibilidade do paciente à insulina. Os inibidores da SGLT-2 podem ser utilizados em monoterapia ou em terapia combinada com qualquer antidiabético oral e/ou insulina⁽²⁻⁹⁾. Porém, devido à limitada experiência clínica e elevado custo, esta classe não é indicada como a primeira escolha para o tratamento em monoterapia do DM2, sendo recomendado uso em terapia dupla ou tripla⁽¹⁰⁾.

Efeitos adicionais têm sido descritos em alguns ensaios clínicos com os inibidores de SGLT2, incluindo a perda de peso corporal e redução da pressão arterial, ambas são benéficas nessa população de pacientes⁽¹¹⁾.

3.2 Contraindicações

Os inibidores da SGLT-2 são contraindicados para pacientes com disfunção renal moderada a grave (taxa de filtração glomerular (TFG) estimada inferior a 30ml/min/1,73 m² - Modificação da Dieta em Doença Renal (MDRD) ou depuração de creatinina persistentemente menor ou igual a 60 ml/min - Cockcroft-Gault), e em pacientes em diálise^(12,13). Em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada não há necessidade de ajuste de dose, e o uso desses medicamentos deve ser realizado com cautela em pacientes com idade superior à 75 anos⁽¹²⁾.

O uso de inibidores da SGLT-2 é contraindicado durante a gestação e em mulheres lactantes, uma vez que em estudos feito em animais, os recém-nascidos expostos a estes fármacos exibiram uma multiplicidade de rim e malformação urogenital⁽¹²⁾.

Até o momento, não há indicação aprovada para a coadministração dessa classe com a insulinoterapia para tratamento de pacientes com Diabetes mellitus tipo 1 (DM1), assim como não existem dados sobre segurança e eficácia em pacientes menores de 18 anos de idade⁽¹⁴⁾.

3.3 Efetividade

Ensaio clínico controlado randomizado de 12 a 54 semanas de duração verificaram reduções de 0,5 a 1,0% da hemoglobina glicada (HbA1c) e 30mg/dL da glicemia de jejum de pacientes com DM2 em monoterapia com inibidores da SGLT-2; que apresentavam HbA1c basal de 7,5-8,5%^(11,15).

O aumento na excreção urinária de glicose promovido pelos inibidores da SGLT-2 resulta em uma perda de 200–300kcal/dia, que pode ser um dos fatores responsáveis pela modesta perda de peso corporal (2 a 4kg) observada em pacientes utilizando medicamentos desta classe em período equivalente a 6 meses^(11,16).

Os inibidores da SGLT-2 também promovem diurese osmótica leve e consequentemente reduzem a pressão arterial dos pacientes que utilizam esses medicamentos (2,5 a 4,5mmHg pressão arterial sistólica; 0,5 a 2,2mmHg pressão arterial diastólica)^(11,17).

3.4 Aspectos farmacocinéticos

Os inibidores da SGLT-2 apresentam características fármaco cinéticas semelhantes, tais como: rápida absorção, elevada biodisponibilidade oral e meia-vida de eliminação longa. Apenas o empagliflozina apresenta redução na biodisponibilidade quando esse ocorre juntamente com a refeição, porém esta alteração é pouco significativa na prática clínica. Os representantes desta classe apresentam elevada taxa de ligação às proteínas plasmáticas, e elevado volume de distribuição. Esses fármacos são metabolizados principalmente via glucuronidação. Dessa forma, o potencial de interação com medicamentos que são metabolizados pelo citocromo P450 é reduzido (Tabela 1)^(13,18,20,21,22).

Tabela 1: Características farmacocinéticas dos inibidores do cotransportadores de sódio-glicose 2.

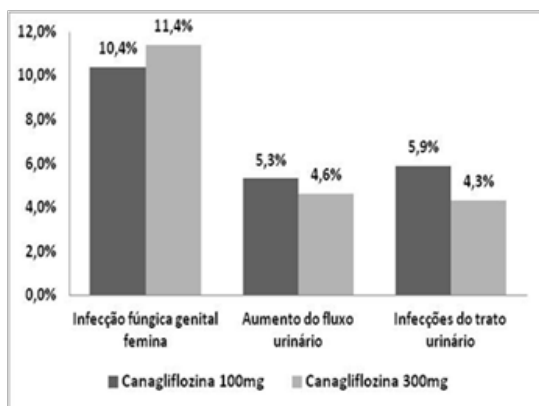
Variáveis	Dapagliflozina	Empagliflozina	Canagliflozina
Velocidade de absorção (Tmax)	2 horas	1,5 horas	1 a 2 horas
Biodisponibilidade oral	78%	–	65%
Taxa de ligação às proteínas plasmáticas	91%	86,2%	99%
Volume de distribuição	–	73,8 L	119L
Via de metabolização	- Glucuronidação via UGT1A9	- Glucuronidação via UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9	- Glucuronidação via UGT1A9 e UGT2B4 - Aproximadamente 7% é via CYP3A4
Via de excreção	- Renal 75% (menos de 2% inalterado) - Fecal 21% (15% inalterado)	- Renal 54,4% (metade inalterado) - Fecal 41,2% (principalmente inalterado)	- Renal 33% - Fecal 41,5%
Meia vida de eliminação	12,9 horas	12,4 horas	10,22–13,26 h

UGT: Uridina-Difosfato-Glicuronosil-Transferase. CYP:Citocromo P450.
Fonte:(13,22).

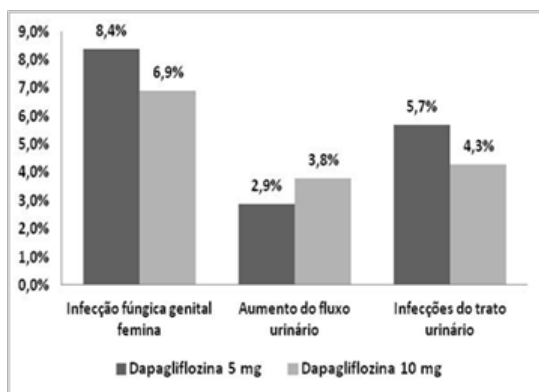
3.5 Perfil de segurança e eventos adversos

Os efeitos adversos mais comuns são semelhantes entre as opções terapêuticas disponíveis no mercado brasileiro, porém ocorrem variações na prevalência de determinados efeitos adversos quando comparamos os diferentes inibidores da SGLT-2. Como exemplo dessas diferenças, pode-se citar a prevalência de infecção fúngica genital feminina, de aumento do fluxo urinário e de infecções do trato urinário (ITU) (figura 1)⁽¹³⁾.

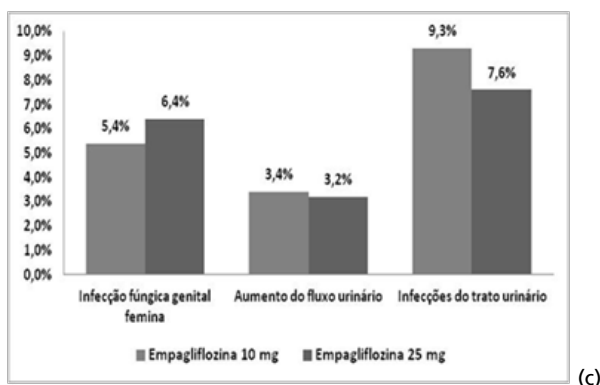
Figura 1: Efeitos adversos mais frequentemente encontrados nos estudos de fase I, II e III dos inibidores da SGLT-2: Canagliflozina (a), Dapagliflozina (b) e Empagliflozina (c). Fonte: ⁽¹¹⁾.



(a)



(b)



(c)

Além destes, após semanas de uso pode-se ocorrer quadro leve de desidratação com ocorrência de tontura e hipotensão ortostática, sobretudo em idoso sem uso de anti-hipertensivos (principalmente medicamentos que atuam no sistema renina angiotensina aldosterona eduréticos)⁽¹⁶⁾. Foram relatados casos de hipercalemia em pacientes que utilizavam inibidores da SGLT-2 e faziam o uso de diuréticos poupadores de potássio⁽¹⁹⁾.

Casos de neoplasias foram notados em pacientes que faziam uso dessa classe. A FDA registrou ensaios clínicos com pacientes em uso de dapagliflozina, relatando nove casos de câncer de bexiga no grupo de estudo (n=5478) e um caso no controle (n=3156). O uso da canagliflozina foi associado ao surgimento de neoplasias no túbulo renal, supra renal e testiculares. Devido à baixa incidência desses eventos, a FDA considerou que os resultados eram insuficientes para estabelecer causalidade, além de não ter sido notado nenhuma mutação durante os estudos pré-clínicos em animais⁽¹²⁾.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados dos ensaios clínicos de fase I, II e III evidenciam que os inibidores da SGLT-2 possuem efeito redutor de HbA1c e glicemia de jejum, porém essa atividade é inferior à classes de antidiabéticos mais antigas. Os inibidores do SGLT-2 apresentam baixo potencial de interação com medicamentos que são metabolizados pelo citocromo P450, porém, apresenta associação com eventos adversos importantes clinicamente, além do elevado custo. Assim, no presente momento, entende-se que os inibidores da SGLT-2 devem ser utilizados em pacientes que não apresentaram melhora significativa com os tratamentos convencionais, com contraindicações e/ou que apresentem efeitos adversos significativos aos antidiabéticos mais antigos.

5. REFERÊNCIAS

- Berhan A, Barker A. *Sodium glucose co-transport 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trial.* BMC Endocr. Disord. 2013;230(5):1-11.
- Cersosimo E, Herrera CS, Triplitt C. *Inhibition of renal glucose reabsorption as a novel treatment for diabetes patients.* J Bras Nefrol. 2014;36:80-92.
- Wright EM. *Renal Na⁺-glucose cotransporters.* Am J Physiol. 2001;280(1):10-18.

4. Vlotides G, Mertens PR. *Sodium-glucose cotransport inhibitors: mechanisms, metabolic effects and implications for the treatment of diabetic patients with chronic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant. 2002;17:1-6.
5. Abdul-Ghani MA, Defronzo RA. *Lowering plasma glucose concentration by inhibiting renal sodium-glucose co-transport*. J Intern Med. 2014;276:352-363.
6. Farber SJ, Berger, EY, Earle DP. *Effect of diabetes and insulin on the maximum capacity of the renal tubules to reabsorb glucose*. J Clin Invest. 1951;30:125-129.
7. Defronzo RA. Banting Lecture. *From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus*. D-Journal. 2009;58:773-795.
8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Consulta de produtos. 2015. Disponível em: <http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/consulta_medicamento.asp>. Acesso em: 25 mar. 2015.
9. Mikhail N. *Place of sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors for treatment of type 2 diabetes*. WJD. 2014;5:854-859.
10. ADA - American Diabetes Association. Disponível em: <<http://www.diabetes.org/>>. Acesso em: 26 mar. 2015.
11. Whalen K, Miller S, Onge ES. *The role of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes*. ClinTher, 2015; 37, 1150-1166.
12. *Food and Drug Administration*. FDA background document, BMS-512148NDA202293 dapagliflozin and FDA Briefing Document, NDA 204042 Canagliflozin tablets. Drug Advisory Committee Meeting, 2013.
13. Thomson MICROMEDEX. DRUGDEX®: *Pesquisa de medicamentos*. Disponível em: <<http://www-micromedexsolutions-com.ez32.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DolntegratedSearch#>>. 2015.
14. Blond L, Wilding, JP, Chiasson, JL, Polidori D, Meininger, G, Stein, P. *Prolonged use of dapagliflozin versus glipizide in obese type 2 diabetic patients*. American Diabetes Association (ADA). Chicago, 2013;73:1110.
15. Daily G. *Empagliflozin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: An overview of safety and efficacy based on Phase 3 trials*. D-Journal, 2015; 7; 448-61.
16. Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, Zhao Y, Arbit D, Usiskin K. Canagliflozin DIA 2001 study group. *Dose ranging effects of canagliflozin a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes*. Diabetes care. 2012;35:1232-1238.
17. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E. *Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Ann Intern Med, 2013;59:262-274.
18. Scheen A. *Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of empagliflozin, a sodium glucose co-transporter inhibitor*. Clin Pharm. 2014;53:213-225. I
19. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Duran-Garcia S, Rohwedder K, Elze M. *Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active controlled noninferiority trial*. Diabetes Care. 2011;34:2015-2022.
20. SCHEEN AJ. *Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Use of SGLT2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease*. ClinPharmacokinet. 2015; 54:691-708.

21. Devineni D, Polidori D. *Clinical Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Drug–Drug Interaction Profile of Canagliflozin, a Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitor*. ClinPharmacokinet (Online). 2015.
 22. Iijima H, Kifuji T, Maruyama N, Inagaki N. *Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Canagliflozin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus* (Online). AdvTher. 2015
-