

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

WILTON MALARD

**Desfechos de segurança dos inibidores do co-transportador sódio/glicose em
pacientes com Diabetes mellitus tipo 2 – Revisão Sistemática com Metanálise**

RIBEIRÃO PRETO

2019

WILTON MALARD

Desfechos de segurança dos inibidores do co-transportador sódio/glicose em pacientes com Diabetes mellitus tipo 2 – Revisão Sistemática com Metanálise

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto, para obtenção de título de Mestre em Gestão em Saúde.
Área: Gestão de Organizações de Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Sônia Valle Walter Borges de Oliveira

RIBEIRÃO PRETO

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

M237d Malard, Wilton

Desfechos de segurança dos inibidores do co-transportador sódio/glicose em pacientes com Diabetes mellitus tipo 2 – Revisão Sistemática com Metanálise / Wilton Malard; orientadora Sônia Valle Walter Borges de Oliveira. - Ribeirão Preto, 2019.
50 p.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de mestre em Ciências - Área: Gestão de Organizações de Saúde.

1. Diabetes tipo 2. 2. Inibidores do SGLT2. 3. Incorporação de Novas Tecnologias. 4. Efetividade. 5. Infecção do Trato Urinário. 6. Fraturas. I. Oliveira, Sônia Valle Walter Borges, orient. II. Título.

Nome: MALARD, Wilton

Título: Desfechos de segurança dos inibidores do co-transportador sódio/glicose em pacientes com Diabetes mellitus tipo 2 – Revisão Sistemática com Metanálise

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de mestre em Ciências - Área: Gestão de Organizações de Saúde.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Aos meus pais José Antônio e Regina
Que sempre investiram em minha educação
Por acreditarem ser a base do meu crescimento futuro.

À minha esposa
Por toda compreensão, apoio e Incentivo
durante o período que estive envolvido nesta pesquisa.

À minha filha
Por me fazer encontrar
Propósitos em minha carreira e vida

Ao meu irmão,
Pelas inúmeras horas
Compartilhando angústias e sucessos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus por iluminar e guiar meus caminhos em busca de sabedoria, tranquilidade e resiliência durante toda esta jornada.

Ao Prof. Dr. Paulo de Oliveira Duarte pelo incentivo e co-participação para que este sonho se materializasse.

À Profa. Dra Maria Cristina Foss de Freitas por sempre se disponibilizar a colaborar e se interessar por esta pesquisa, além das contribuições na banca de qualificação.

Ao Prof. Dr. Julio César Morigutti pelo incentivo e sugestões na banca de qualificação.

Ao Prof. Antônio Pazin Filho por toda sua disponibilidade e agilidade em nos auxiliar.

À Cláudia Propheta Alvez, pela paciência e orientações durante este projeto.

À todas as pessoas que contribuíram e incentivaram direta e/ou indiretamente para conclusão deste ensaio.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À **Profa. Dra. Sônia Valle Walter Borges de Oliveira** por todo suporte desde o início deste projeto. Agradeço eternamente pelos ensinamentos e amizade que me presenteou.

Ao **Prof. Dr. Altácilio Aparecido Nunes** por sempre se disponibilizar, voluntariamente, em nos dar direção em momentos de dificuldade, sinalizando alternativas e não barreiras. Agradeço por todo período de aprendizado que passamos que levarei pela frente e, sobretudo, pela amizade que carregarei pela vida.

À **Profa. Dra. Patrícia Moreira Gomes** por todo auxílio e encorajamento de maneira altruísta para a consolidação deste projeto. Seus estímulos em me fazer aperfeiçoar e buscar conhecimento foram essenciais para a realização deste mestrado. A amizade e aprendizado ficarão para sempre.

RESUMO

MALARD, W. **Desfechos de segurança dos inibidores do co-transportador sódio/glicose em pacientes com Diabetes mellitus tipo 2 – Revisão Sistemática com Metanálise.** 50 f. 2019. Dissertação (Mestrado em Gestão de Organizações de Saúde) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é o tipo mais comum de diabetes, representando cerca de 90% de todos os casos diagnosticados. Em 2017 no Brasil, De acordo com a Federação Internacional de Diabetes (IDF) a prevalência de DM2 para a população brasileira era de 8 a 9% de indivíduos com mais de 18 anos. O DM2 confere um maior risco para doença cardiovascular (DCV). Os pacientes com DM2 descontrolados são propensos a infecções por fungos e bactérias em virtude dos efeitos adversos da hiperglicemia. As infecções por fungos no trato urinário afetam principalmente bexiga e os rins. A pesquisa dos artigos aconteceu na base de dados (PubMed/Medline), ClinicalTrials.gov, Cochrane e Scopus com os seguintes termos: “Diabetes Mellitus” and “Sodium Glucose Cotransporter 2”. Na pesquisa foram incluídos artigos originais publicados em inglês, espanhol e português até novembro de 2018, sem restrição de idioma, todos em seres humanos, que tiveram como objeto de estudo o uso dos Inibidores do co-transportador sódio/glicose tipo 2 (iSGLT2) no tratamento do DM2 em pacientes que tenham recebido terapia padrão prévia. Este trabalho selecionou na varredura 4 trabalhos, num total de 19.572 pacientes, em que consideramos os seguintes desfechos: Infecção do Trato Urinário (ITU) e Fratura Óssea. Os iSGLT2 não apresentaram relevância estatística para ITU (Risco Relativo 0,99 [IC95% 0,93-1,04]; p=0,76), entretanto aumentaram o risco de Fratura Óssea em 9,4% (Risco Relativo 1,094 [IC95% 1,005 - 1,192]; p=0,03). A classe dos iSGLT2 mudou consideravelmente a perspectiva no tratamento do DM2, seja no âmbito de eficácia e redução de desfechos cardiovasculares maiores, seja no quesito de segurança. Mesmo que esta metanálise tenha observado perfil de segurança satisfatório através dos desfechos de Infecção do Trato Urinário (ITU) e aumento do risco de fratura (9,4%), é preciso ter cautela em avaliar outros desfechos. No entanto, as amplas evidências de eficácia e segurança abordadas neste trabalho, dão respaldo aos gestores de saúde a incorporarem esta tecnologia nos serviços de atenção terciária,

propondo uma revisão do atual protocolo de tratamento para pacientes com DM2 do serviço de atenção terciária à saúde.

Palavras chave: Diabetes tipo 2. Inibidores do SGLT2. Incorporação de Novas Tecnologias. Efetividade. Infecção do Trato Urinário. Fraturas.

ABSTRACT

MALARD, W. **Safety outcomes of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors for patients with Type 2 Diabetes Mellitus – Systematic Review and Meta-analysis.** 50 f. 2019. Dissertação (Mestrado em Gestão de Organizações de Saúde) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) is the most common type of diabetes, accounting for about 90% of all diagnosed cases. In Brazil (2017), according to the International Diabetes Federation (IDF) the prevalence of DM2 for the Brazilian population was 8 to 9% of individuals older than 18 years. DM2 confers a higher risk for cardiovascular disease (CVD). Patients with uncontrolled DM2 are more susceptible to fungal and bacterial infections due to the adverse effects of hyperglycemia. Fungus infections in the urinary tract mainly affect the bladder and kidneys. This article has selected studies in the database (PubMed / Medline), ClinicalTrials.gov, Cochrane and Scopus with the following terms: "Diabetes Mellitus" and "Sodium Glucose Cotransporter 2". The study included original articles published in English, Spanish and Portuguese until November 2018, without restriction of language, all in humans, whose purpose was to study the inhibitors of co-transporter sodium / glucose type 2 (iSGLT2) in the treatment of DM2 in patients who have received previous standard therapy. This study selected 4 papers, in a total of 19,572 publications, in whom we considered the following outcomes: Urinary Tract Infection (UTI) and Bone Fracture. The iSGLT2 did not present statistical relevance for ITU (Relative Risk 0.99 [95% CI 0.93-1.04], $p = 0.76$). Otherwise, it increased the risk of Bone Fracture in 9.4% (Relative Risk 1,094 [95% CI 1,005 - 1,192], $p = 0,03$). The iSGLT2 class has greatly changed the outlook for the treatment of DM2, both in terms of efficacy and reduction of major cardiovascular outcomes, and in terms of safety. Even if this meta-analysis has observed a satisfactory safety profile through the Urinary Tract Infection (UTI). Although the outcomes for fracture risk has increased (9.4%). Therefore caution must be taken in evaluating other outcomes. However, the ample evidence of efficacy and safety addressed in this paper supports health care managers in adopting this therapy into health care services, proposing a review of the current treatment protocol for DM2 patients.

Key Words: Type 2 Diabetes. SGLT2 Inhibitors. New Technologies Adoption. Effectiveness. Urinary Tract Infection. Fractures.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Top 10 países pelo número de pessoas com diabetes (20-79 anos), 2017 e 2045	16
Tabela 2 - Top 10 países pelo total de gastos em saúde em diabetes em 2017 (20-79 anos)	25
Tabela 3 - Top 10 países com número de pessoas com diabetes > 65 anos em 2017 e 2045	26
Tabela 4 – Resultados – ITU	36
Tabela 5 - Teste da heterogeneidade – ITU.....	37
Tabela 6 – Resultados – Fratura	38
Tabela 7 - Teste da heterogeneidade – Fratura.....	39

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Total de gastos em saúde com pessoas com diabetes (20-79 anos)25
- Figura 2 - Fluxo de Atendimento ao Paciente Diabético pelo SUS¹⁸28
- Figura 3 – Resultados da pesquisa de literatura e características das variáveis 33

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Estrutura de pergunta de pesquisa segundo o acrônimo PICO.....	30
---	----

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Funnel plot - ITU.....	35
Gráfico 2 - Forest plot – ITU.....	36
Gráfico 3 – Funnel plot – Fratura	37
Gráfico 4 – Forest plot – Fratura.....	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP	Adenosina Trifosfato
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CVD	Cardiovascular
DAC	Doença Arterial Coronariana
DAP	Doença Arterial Periférica
DCV	Doença Cardiovascular
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus Tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
DRC	Doença Renal Crônica
DRT	Doença Renal Terminal
GLP1	Glucagon Like Peptide 1
GLUT2	Glucose Transporter 2
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IDF	International Diabetes Federation
iDPP4	Inibidores Dipeptidil Peptidase 4
iSGLT2	Inibidores SGLT2
ITU	Infecção do Trato Urinário
OMS	Organização Mundial de Saúde
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SUR	Sulfonylurea Receptors
SUS	Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 Epidemiologia	15
1.2 Diagnostico do Diabetes Mellitus Tipo 2^{1,2}	16
1.3 Complicações do Diabetes^{1,2}	18
1.3.1 Doença Cardiovascular	18
1.3.2 Doença Renal no Diabetes	18
1.3.3 Infecção do Trato Urinário²⁴	19
1.4 Fratura Óssea²⁵	20
1.5 Tratamento Medicamentoso^{1,2}	21
1.5.1 Inibidores do co-transportador Sódio-Glicose tipo 2	23
1.6 Gastos em Saúde em Cuidados com Diabetes²	24
1.7 Atendimento de pacientes com DM no Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil	27
1.8 A Importância desta Revisão Sistemática com Metanálise	29
1.9 Justificativa	30
1.10 Objetivos	31
2 METODOLOGIA²⁶	32
2.1 Critérios de Elegibilidade	32
2.2 Fontes de Dados e Pesquisa	32
3 RESULTADOS	34
4 DISCUSSÃO	40
5 CONCLUSÃO	43
REFERÊNCIAS	45

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia

Estima-se que a população mundial com diabetes, atualmente, seja da ordem de 424 milhões e que alcance 628 milhões em 2045, sendo que cerca de 80% desses indivíduos vivem em países em desenvolvimento^{1,2,19}, como o Brasil. Em 2017 no Brasil, de acordo com a Federação Internacional de Diabetes (IDF) a prevalência de DM2 para a população brasileira era de 8 a 9%²² de indivíduos com mais de 18 anos, enquanto que dados recentes apontam taxas em torno de 12% em Ribeirão Preto, São Paulo⁵.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes, a SBD, a prevalência de DM2 em todo o mundo é alarmante e vem avançando. No Brasil, atualmente são 12,5 milhões de pessoas portadoras de DM. A estimativa da Organização Mundial de Saúde (OMS) é que até 2030, 347 milhões de pessoas no mundo terão diabetes, sendo que essa previsão pode subir para 552 milhões. Da mesma forma, a expectativa de vida da população brasileira vem aumentando e a tendência natural é de que aumente o número de pacientes portadores de DM2 e, por consequência, os gastos com seu tratamento. Deste modo, espera-se que os custos do sistema de saúde pública para se tratar o DM2 aumentem consideravelmente. Há um contingente de 14 milhões de pessoas com pré-diabetes que poderão se tornar diabéticas em algum momento, algo que irá inflar ainda mais os custos financeiros, sociais e psicológicos com os pacientes. Portanto, quantificar o predomínio atual de DM e estimar o número de pessoas com diabetes no futuro é importante, pois possibilita planejamento, alocação de recursos de maneira racional³, medidas de saúde pública, visando a prevenção das complicações crônicas e assim um melhor atendimento à esta população.

Levantamento recente realizado pela IDF¹⁹ em 2017 estimou que o Brasil ocupa a quarta posição mundial em número de pacientes diabéticos, conforme Tabela 1. E a perspectiva é que até 2045 tenhamos mais de 8 milhões de novos casos de diabetes no país, ocupando a quinta posição no ranking global.

Tabela 1 - Top 10 países pelo número de pessoas com diabetes (20-79 anos), 2017 e 2045

2017			2045		
Ranking	País/Região	Número de Pessoas com Diabetes	Ranking	País/Região	Número de Pessoas com Diabetes
1	China	114.4 million (104.1-146.3)	1	Índia	134.3 million (103.4-165.2)
2	Índia	72.9 million (55.5-90.2)	2	China	119.8 million (86.3-149.7)
3	Estados Unidos	30.2 million (28.8-31.8)	3	Estados Unidos	35.6 million (33.9-37.9)
4	Brasil	12.5 million (11.4-13.5)	4	México	21.8 million (11.0-26.2)
5	México	12.0 million (6.0-14.3)	5	Brasil	20.3 million (18.6-22.1)
6	Indonésia	10.3 million (8.9-11.1)	6	Egito	16.7 million (9.0-19.1)
7	Rússia	8.5 million (6.7-11.0)	7	Indonésia	16.7 million (14.6-18.2)
8	Egito	8.2 million (4.4-9.4)	8	Paquistão	16.1 million (11.5-23.2)
9	Alemanha	7.5 million (6.1-8.3)	9	Bangladesh	13.7 million (11.3-18.6)
10	Paquistão	7.5 million (5.3-10.9)	10	Turquia	11.2 million (10.1-13.3)

Fonte: Federação Internacional de Diabetes (IDF), 2017

1.2 Diagnóstico do Diabetes Mellitus Tipo 2^{1,2}

DM2 é o tipo mais comum de mellitus, representando cerca de 90% de todos os casos diagnosticados. No DM2, a hiperglicemia é o resultado de uma produção inadequada de insulina e incapacidade do corpo para responder plenamente insulina, definida como resistência à insulina. Durante um estado de resistência à insulina, a insulina é ineficaz e, inicialmente ocorre um estímulo para uma maior produção na quantidade de insulina pelo pâncreas, na tentativa de controlar os níveis de glicose no sangue. Porém, a longo prazo, ocorre uma falência desse mecanismo, com um estado de produção relativa inadequada de insulina para as necessidades do organismo, culminando com o diagnóstico do DM2. DM2 é mais comumente visto em adultos mais velhos, mas é cada vez mais comum em crianças, adolescentes e adultos mais jovens devido ao aumento dos níveis de obesidade, inatividade física e má alimentação.

Os sintomas do DM2 podem ser aumento da sede, micção frequente, cansaço, feridas de cicatrização lenta, recorrentes infecções, formigamento ou dormência nas mãos e pés. No entanto, o início do DM2 é geralmente lento e é difícil de determinar.

Como resultado, muitas vezes há um longo período de diagnóstico. Cerca de um terço até metade dos casos de DM2 podem ser não diagnosticados, por permanecerem sem sintomas por muitos anos. Quando não reconhecido por um período prolongado de tempo, as complicações de hiperglicemia crônica podem se desenvolver. Alguns pacientes são diagnosticados pela primeira vez com esta condição quando apresentam alguma complicação, como Pé Diabético, complicação da visão, insuficiência renal ou infecção. As causas do DM2 não são completamente entendidas, mas há uma forte ligação com sobrepeso, obesidade e com o aumento da idade, assim como com etnia e histórico familiar. Alguns fatores de risco modificáveis importantes incluem: excesso de adiposidade (obesidade); má alimentação e nutrição; sedentarismo; pré-diabetes ou intolerância à glicose; tabagismo e história pregressa de Diabetes Gestacional com exposição do feto ao excesso de glicose proveniente da mãe durante a gravidez. Entre os fatores dietéticos, evidências recentes também sugeriram uma associação entre o alto consumo de bebidas adoçadas artificialmente com o risco DM2.

Outros fatores incluem ingestão inadequada de frutas e legumes, cereais integrais e fibra dietética e alta ingestão de energia como gordura saturada. No geral, de acordo com as últimas pesquisas, cuidados com a dieta podem prevenir novos casos de DM2, com dieta mais rica em fibras e pobre em açúcar simples e gordura saturada, como na dieta do Mediterrâneo.

Um dos pilares fundamentais do tratamento do DM2 é a modificação do estilo de vida, que inclui a adoção de uma dieta saudável, aumento da atividade física, plano de cessação de tabagismo e manutenção de um peso corporal adequado. Se as tentativas de mudança do estilo de vida não forem adequadas para controlar os níveis de glicose no sangue, a conduta geralmente utilizada é iniciar o uso de terapias orais para tratamento da hiperglicemia, sendo a metformina a medicação mais comumente usada em todo o mundo como tratamento de escolha. Caso o tratamento com um único medicamento antidiabético não for adequado, uma gama de combinações de terapias medicamentosas está agora disponível, incluindo: sulfonilurías, tiazolidinedionas, inibidores de DPP-4, inibidores de SGLT2, agonistas de GLP-1 e acarbose. Quando medicações antidiabéticas orais são incapazes de controlar a hiperglicemia para alvos recomendados, injeções de insulina podem ser prescritas. Além do controle dos níveis de glicose retirada, é vital monitorar a pressão sanguínea e regularmente (pelo menos uma vez ao ano) o risco para desenvolvimento de

complicações renal, retinopatia (doença ocular) e pé diabético. É importante notar que com regularidade das avaliações médicas, adoção de um estilo de vida saudável e medicamentos quando necessário, é possível prevenir as complicações crônicas e aumentar a expectativa de vida de pessoas com DM2.

1.3 Complicações do Diabetes^{1,2}

1.3.1 Doença Cardiovascular

Pessoas com DM apresentam um maior risco de doença cardiovascular (DCV). Altos níveis de glicose no sangue podem ativar o sistema de coagulação do sangue, aumentando o risco de coágulos no sangue. O DM2 está associado com hipertensão arterial e níveis de colesterol elevados, que levam a aumento do risco de complicações cardiovasculares relacionados com a deposição de colesterol na parede dos vasos sanguíneos (processo de aterosclerose), tais como angina, doenças arteriais coronárias (DACs), infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), doença arterial periférica (DAP) e insuficiência cardíaca congestiva (ICC).

No geral, estima-se que todos os anos 0,014 à 0,047% das pessoas de 50-69 anos com DM2 que vivem em países de renda média e alta tenha um evento CVD. Entre estes, são eventos de Doença Arterial Coronariana e Acidente Vascular Cerebral (AVC).

Pessoas com DM são duas a três vezes mais suscetíveis a ter DCV do que pessoas sem diabetes. A incidência de DCV aumenta com a idade e é uma das principais causas de morte e invalidez de pessoas com diabetes.

1.3.2 Doença Renal no Diabetes

Pacientes com DM podem evoluir com Doença Renal Crônica (DRC), sendo a principal causa para a perda da função renal a nefropatia diabética. A hipertensão arterial é condição clínica bastante prevalente nos pacientes com DM e pode levar a perda adicional da função dos rins. E com a evolução do DM, complicações neurológicas podem surgir, afetando o esvaziamento correto da bexiga, o que é fator de predisponente para infecções no sistema urinário.

Cerca de 20% dos pacientes com DM no Reino Unido, e 40% nos EUA irão desenvolver doença renal crônica, enquanto 19% mostram sinais do estágio 3 ou seja, redução da filtração dos rins para valores menores que 60mL/min/1,73m² (normal acima de 90). Dados agrupados de 54 países revelam que mais de 80% dos casos de doença renal terminal (DRT) são causados por diabetes, hipertensão ou uma combinação de ambos. A proporção de DRT atribuível ao diabetes varia entre 12 a 55%, sendo o DM a principal causa de DRT em países desenvolvidos. A prevalência de DRT também é até 10 vezes maior em pessoas com diabetes como aqueles sem.

Tanto o DM quanto a DRV estão fortemente associados com DCV e, portanto, o principal componente em sua gestão é controle de fatores de risco cardiovascular, como hipertensão, dislipidemia e hiperglicemia. É importante controlar a glicemia e a pressão sanguínea a fim de reduzir o risco de nefropatia. Triagem para quantidades anormais de albumina na urina (albuminúria) e iniciar o tratamento medicamentoso com drogas que reduzem a atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona quando a albuminúria é encontrada, mesmo na ausência de hipertensão, é muito eficaz para prevenir a desenvolvimento e progressão da DRC em pessoas com DM.

O cuidado fundamental para pacientes com DRC é evitar progressão para DRT que requer diálise e/ou transplante renal. Isto pode ser conseguido pelo controle agressivo de glicose no sangue, da pressão arterial e também um estilo de vida saudável. Quando a DRC evolui para a fase 3, considerações especiais podem ser necessárias em relação à dosagem das drogas e outras medicações. Uma vez que a doença avançou para o estágio 4 e 5, o paciente requer o cuidado de equipes renais especializadas para planejamento de terapia de substituição renal, incluindo diálise, e monitoramento e gerenciamento do consequências metabólicas, como anemia e excesso de potássio ou fósforo. Em alguns casos, pode-se considerar transplante de pâncreas e/ou de rim. Atualmente, apenas uma minoria de pessoas tem acesso a diálise e terapia de reposição renal em escala global.

1.3.3 Infecção do Trato Urinário²⁴

Os pacientes com DM2 descontrolados são propensos a infecções por fungos e bactérias em virtude dos efeitos adversos da hiperglicemia nas funções das células de defesa responsáveis pela resolução dessas infecções. As infecções mais comuns do trato urinário são muco-cutâneas por fungos (por exemplo candidíase oral ou

vaginal) e bacterianas por germes mais resistentes ou até mesmo infecções multi-bacterianas de difícil tratamento. As infecções por fungos no trato urinário afetam principalmente a bexiga e os rins.

As espécies de *Cândida*, a causadora mais comum, são comensais normais em seres humanos. A diferenciação entre colonização normal (comensal) por *Cândida* e infecção requer evidências de reação dos tecidos na presença dos fungos. Todos os fungos invasivos podem infectar os rins como parte de infecção micótica sistêmica ou disseminada. Sua presença isolada é suficiente para o diagnóstico.

As infecções do trato urinário inferior por *Cândida* ocorrem em geral em pacientes com sondas urinárias, tipicamente após terapia antibiótica, em pacientes com glicemia descontrolada, e as infecções por *Cândida* e bacterianas ocorrerem com frequência de forma simultânea.

A vulvovaginite por espécies de *Cândida* é uma infecção comum em todas as mulheres, sendo que as diabéticas têm um risco mais de 80% maior do que as pessoas sem diabetes. A infecção micótica é mais frequente em mulheres do que nos homens. Nos homens que foram circuncidados, a infecção é rara.

O risco de candidíase genital aumenta com o desenvolvimento de glicosúria (presença de quantidade anormal de glicose na urina) devido à hiperglicemia mal controlada.

Um aumento da incidência de candidíase genital é observado com todos os inibidores de SGLT2. Nos ensaios de segurança cardiovascular de fase 3, as infecções genitais ocorreram com uma incidência de 3 a 4 vezes maior nos doentes que receberam um inibidor de SGLT2 do que no grupo placebo. Uma análise sistemática indicou um risco três vezes maior de desenvolver uma infecção micótica genital ao receber um inibidor de SGLT2 em comparação com outros agentes redutores da glicose, com uma incidência semelhante entre os inibidores de SGLT2.

1.4 Fratura Óssea²⁵

Pacientes com DM2 são especialmente suscetíveis a efeitos adversos de drogas no osso devido a doenças ósseas coexistentes, incluindo osteoporose pós-menopausa, osteodistrofia renal e fragilidade óssea associada ao diabetes. Conforme relatado por pesquisadores do estudo ADOPT, tiazolidinedionas aumentam o risco de fraturas ósseas. Após um período de 1 ano, os pacientes tratados com rosiglitazona

tiveram um aumento nas fraturas ósseas (Harzad Ratio 1.6). Da mesma forma, a taxa de fraturas não aumentou durante o primeiro ano de tratamento com canagliflozina, mas os pacientes tiveram mais fraturas durante o segundo ano de terapia. A mediana de acompanhamento para pacientes que receberam rosiglitazona foi de 4 anos, sugerindo que a duração média da estudos combinados de canagliflozina (68 semanas) foram provavelmente muito curtos para fornecer dados conclusivos sobre o risco de fratura. Felizmente, estudos de desfechos cardiovasculares para os outros inibidores de SGLT2, empagliflozina e dapagliflozina, não mostraram aumento do risco de fraturas.

Vários argumentos têm sido sugeridos sugerindo que a “maior incidência de fraturas relatadas poderia ser uma causalidade”. Por exemplo, algumas fraturas ocorrem nos pés, nas mãos e na patela, e estas foram consideradas não associadas à saúde óssea. E futuras pesquisas mecanísticas podem identificar pacientes que mais suscetíveis ao desenvolvimento de fraturas ósseas induzidas por drogas e poderiam sugerir abordagens terapêuticas para minimizar o risco.

1.5 Tratamento Medicamentoso^{1,2}

O controle da hiperglicemia em longo prazo é essencial para a manutenção de qualidade de vida e prevenção das complicações crônicas, tanto micro como macrovasculares. Muitos pacientes no início da doença acreditam que a ausência de sintomas significa bom controle. Este é um dos motivos pelo qual as equipes cuidadoras precisam estimular que pacientes com diabetes tipo 2 se acostumem com a auto-monitorização e com a necessidade de atingir alvos glicêmicos e metabólicos definidos pela equipe. O processo de controle envolve a necessidade de mudança do estilo de vida, manutenção de peso ideal e o uso de agentes antidiabéticos. A escolha de cada agente se faz em função de seu mecanismo de ação, de características da fisiopatologia de cada caso no momento, de eventos colaterais, facilidade ao paciente e custo. Aqui trazemos as características principais de cada agente oral tradicional e seus principais efeitos colaterais.

Sulfoniluréias e Glinidas estão entre os medicamentos orais mais utilizados para o tratamento do DM2, embora a maioria das recomendações das sociedades médicas preconize a utilização inicial de sensibilizadores, como a metformina. Elas agem estimulando a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas e estão, em

princípio, indicadas para pacientes não obesos ou pacientes obesos cuja glicemia não foi controlada por mudanças do estilo de vida e metformina. A secreção de insulina é regulada por um complexo mecanismo em que a glicose entra na célula beta através da ação de um transportador específico, o GLUT2, e sua metabolização pela glicólise fecha o canal de potássio levando a despolarização da membrana celular, entrada do íon cálcio com mudança da carga elétrica e assim liberação dos grânulos de insulina. Os medicamentos considerados como secretagogos tradicionais se ligam ao SUR1, sub-unidade do canal de potássio ATP dependente localizado na superfície da membrana da célula beta e dessa interação ocorre uma inibição da outra sub-unidade, o KIR6.2 que leva ao fechamento do canal de potássio e, assim, despolarização da membrana. As sulfoniluréias de modo geral têm uma ligação lenta e efeitos prolongados na secreção de insulina. Eles não corrigem integralmente o retardo da secreção de insulina relacionada à refeição e continuam estimulando a secreção de insulina mesmo no estado não relacionado à refeição. Estimulam assim a secreção da insulina no estado pós-prandial e também no estado de jejum. De modo geral as sulfoniluréias têm uma ação mais na glicemia de jejum do que na pós-prandial. Como principais complicações temos a possibilidade de indução de hipoglicemia e de ganho de peso. O ganho de peso está relacionado ao efeito anabólico da insulina e das medidas para a prevenção da hipoglicemia.

Os principais representantes das sulfoniluréias são a glibenclamida, com dose útil de 2,5 a 20 mg/dia; a glimepirida na dose de 1 a 8 mg/dia; a gliclazida (dose de 40 a 320 mg/dia) e a gliclazida MR (30 a 120 mg/dia). Temos ainda a clorpropamida (dose de 125 a 500 mg/dia), praticamente em desuso nos dias atuais. A glibenclamida, clorpropamida e a gliclazida devem ser utilizadas em 1 a 2 tomadas ao dia, enquanto que a gliclazida MR e a glimepirida em dose única. Uma possível complicação com o uso de sulfoniluréias é a inespecificidade das formulações mais antigas que interagem também com o SUR2a, receptor encontrado em cardiomiócitos. Esses medicamentos podem interferir no pré-condicionamento isquêmico. Esse fenômeno é importante para diminuir a área infartada após eventos isquêmicos transitórios. A glimepirida e a gliclazida MR não apresentam esse inconveniente e teoricamente são mais seguras para pacientes com doença coronariana prévia. Esses últimos medicamentos também estão associados com menor ganho de peso e taxas de hipoglicemia menos frequentes.

Neste ensaio, abordaremos apenas as drogas disponíveis pelo SUS e uma classe terapêutica mais nova – iSGLT2 – como opções de segunda droga após o uso da metformina. Portanto, classes como os Inibidores da dipeptidil peptidase 4 (iDPP4); os agonistas do receptor de glucagon-like peptide-1 (GLP1) não farão parte deste trabalho.

1.5.1 Inibidores do co-transportador Sódio-Glicose tipo 2

Uma nova classe terapêutica para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 é o inibidor do co-transportadores de sódio e glicose (iSGLT-2). Já aprovados e comercializados no Brasil são os seguintes: a dapagliflozina, a empagliflozina e a canagliflozina.

A glicose presente no sangue é filtrada pelos rins, mas totalmente reabsorvida nos túbulos renais, de modo que, pessoas normais não apresentam glicosúria. Esta reabsorção tubular de glicose se deve a presença de moléculas que transportam tanto glicose quanto sódio, denominadas SGLT-1 e SGLT-2. A capacidade de transporte destas moléculas é superada quando os níveis de glicose no sangue ultrapassam 180 mg/dL razão pela qual ocorre glicosúria. O diabetes é caracterizado pela hiperglicemia crônica com conseqüente aumento da carga de glicose filtrada pelos rins, mas apesar disso, com o tempo, os pacientes com diabetes não apresentam glicosúria até que níveis de glicemia muito maiores que 180 mg/dL ocorram. Isto se deve a um processo de adaptação que aumenta a expressão dos transportadores que ao aumentar a reabsorção da glicose contribui para aumentar mais ainda a glicemia. Os inibidores do SGLT-2 (responsável por 90% da reabsorção de glicose nos túbulos renais) provocam um aumento da glicosúria e assim promovem uma diminuição da glicemia de modo totalmente independente da ação da insulina.

Os inibidores do SGLT-2 podem ser usados no tratamento do DM2 em monoterapia ou em terapia combinada com outros agentes orais ou com insulina. Estudos em DM1 ainda estão em andamento.

A principal preocupação ao utilizar uma estratégia terapêutica que aumenta e mantém a glicosúria é com um eventual prejuízo da função renal e esta foi acompanhada rigorosamente durante todos os estudos clínicos. A medida da taxa de filtração glomerular após 6 meses de administração do medicamento e após 2 anos foi semelhante com o uso dos iSGLT-2 e com as medicações comparadoras.

Como esperado, há um aumento de infecções do trato urinário nas mulheres e um aumento nas infecções genitais tanto em homens quanto nas mulheres. As características destes episódios foram semelhantes aos quadros que estamos habituados a observar em pacientes diabéticos muito descontrolados que também apresentam glicosúria persistente. As infecções foram mais frequentes no início do tratamento, não tiveram caráter recorrente e responderam normalmente ao tratamento habitual. A literatura reporta uma taxa de descontinuação de até 2% em virtude destes eventos adversos.

É importante salientar que o uso dos iSGLT-2 não está associado a um aumento do risco de hipoglicemia porque não estimula a secreção de insulina e tampouco amplifica o seu efeito.

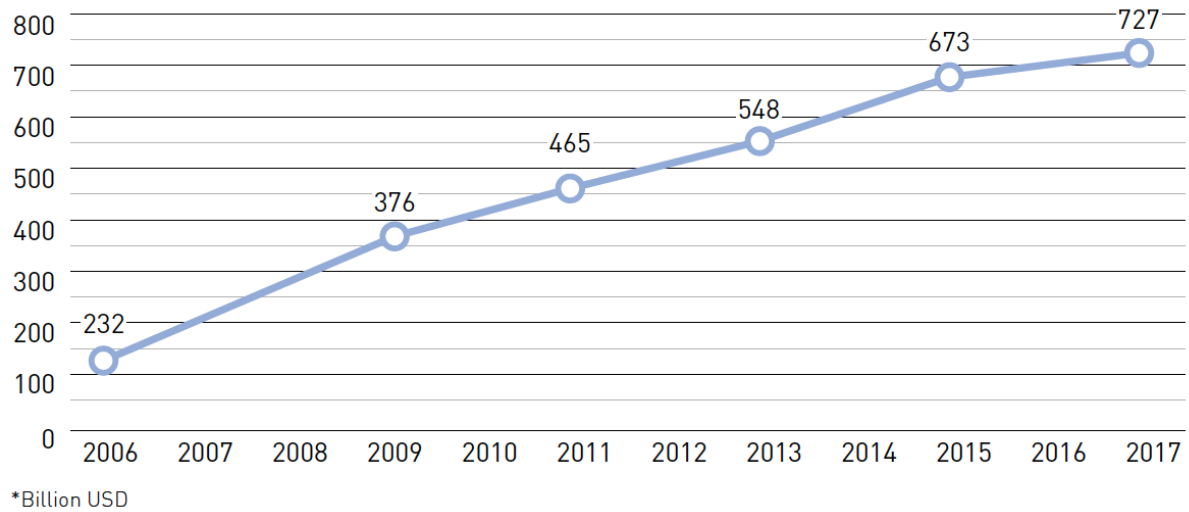
Os iSGLT-2 não provocam aumento do peso. Ao contrário, provocam uma perda de peso sustentada de cerca de 3 kg. A maior parte desta perda decorre da diminuição da gordura corporal em virtude da perda calórica que a presença da glicosúria impõe.

Como esperado, em condições de diminuição importante da filtração renal a medicação perde a eficácia e não deve ser utilizada.

1.6 Gastos em Saúde em Cuidados com Diabetes²

Nos últimos 10 anos os gastos com cuidados em saúde para pacientes diabéticos no mundo vêm crescendo exorbitantemente (Figura 1) e o Brasil chegou a gastar 24 Bilhões de dólares em 2017 com esses cuidados (Tabela 2).

Figura 1 - Total de gastos em saúde com pessoas com diabetes (20-79 anos)



Fonte: Federação Internacional de Diabetes (IDF) (2017).

Tabela 2 - Top 10 países pelo total de gastos em saúde em diabetes em 2017 (20-79 anos)

Ranking	Países	Total de gastos com saúde (Bilhões ID)
1	Estados Unidos	348
2	China	110
3	Alemanha	42
4	Índia	31
5	Japão	28
6	Brasil	24
7	Rússia	20
8	México	19
9	França	18
10	Canadá	15

Fonte: Federação Internacional de Diabetes (IDF) (2017).

A DCV consome uma parte significativa dos recursos financeiros destinados nacionalmente ao diabetes. Com base em dados dos EUA, 20% de todas internações e 15% das visitas ao consultório médico são devido à esta complicação crônica do diabetes. Além disso, os cuidados relacionados com DCV representam a maior proporção de gastos em saúde com diabetes: os custos de um em cada quatro pacientes internados com diabetes são em consequência da DCV e 15% dos custos

de visitas ao consultório médico estão relacionadas com DCV. No mesmo tempo diabetes é responsável por mais de um quarto de todas as despesas com DCV.

Da mesma forma, a DRC está associada a despesas de saúde adicionais significativas para as pessoas com diabetes. Dependendo da gravidade da doença renal diabética, os custos também variam. Baseado em um estudo norte-americano realizado entre 1999 e 2002 pessoas com diabetes, mas sem nefropatia incorrido em média custo médico anual de US\$4.573, ao passo que os pacientes com nefropatia clínica experimentaram em média custos anuais 49% maiores (US \$ 6.826). Não obstante disso, quando a nefropatia progride para o estágio final da doença renal terminal (DRT) os gastos com saúde associados aumentam exponencialmente. Entre os pacientes com DRT aqueles que não estão em diálise experimentaram média anual custos de US\$10.322, enquanto para aqueles em diálise aumentou 2,8 vezes.

A fim de reduzir esse ônus econômico, a estratégia mais eficaz é prevenir o diabetes em primeiro lugar. Em seguida, entre aqueles com diabetes já estabelecido, deve-se diagnosticar e tratar a doença renal desde o início. Baseado em um estudo no Reino Unido, iniciar a terapia precoce pode levar a importantes reduções de custos quando comparado com um início tardio de a mesma intervenção. De acordo com os resultados deste estudo, £2310 (\pm 327) pode ser poupado ao longo da vida.

Apesar do investimento de 24 Bilhões de dólares, em 2017 foram registrados no Brasil, 108.587 casos de óbito relacionados à Diabetes. O DM2 demonstra uma alta prevalência em populações > de 65 anos de idade, assim como os casos de óbito nesta população específica é extremamente relevante. Em 2017, foram contabilizados 4.3 milhões de pacientes diabéticos com idade > 65 anos e a projeção é de que este número chegue aos quase 12 milhões de diabéticos > 65 anos até o ano de 2045. (Tabela 3)

Tabela 3 - Top 10 países com número de pessoas com diabetes > 65 anos em 2017 e 2045

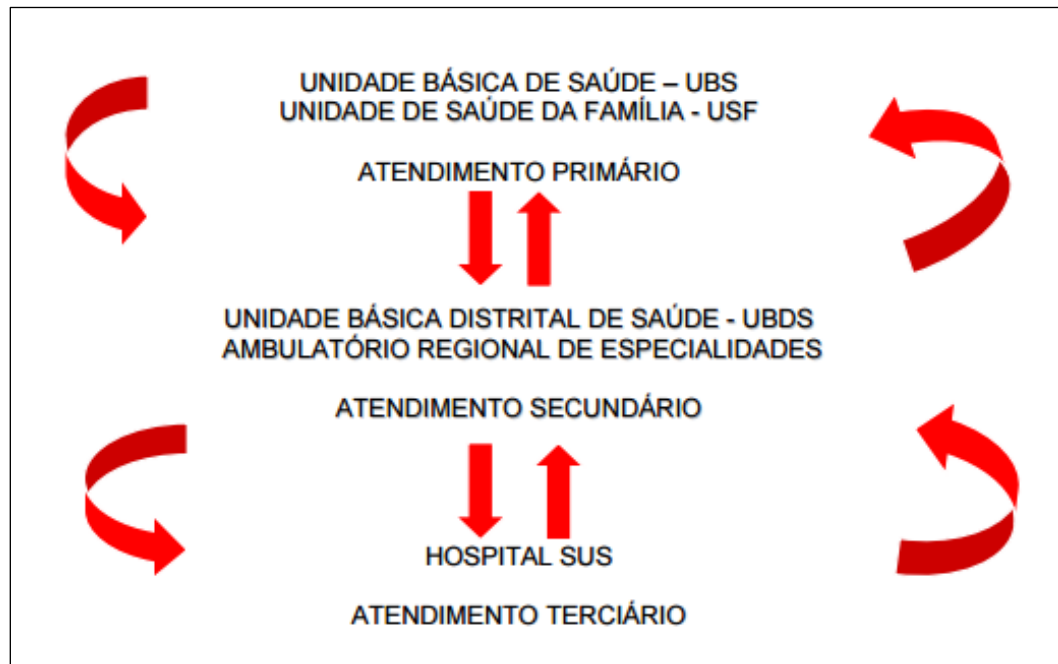
2017			2045		
Ranking	País	Número de pessoas > de 65 anos com diabetes	Ranking	País	Número de pessoas > de 65 anos com diabetes
1	China	34.1 milhões (31.7-38.3)	1	China	67.7 milhões (45.4-87.9)

2	Estados Unidos	13.5 milhões (12.7-14.2)	2	Índia	28.2 milhões (20.3-40.1)
3	Índia	11.0 milhões (7.7-15.1)	3	Estados Unidos	22.6 milhões (21.3-24.0)
4	Alemanha	4.9 milhões (4.1-5.5)	4	Brasil	11.9 milhões (10.7-13.2)
5	Brasil	4.3 milhões (3.9-4.8)	5	México	7.6 milhões (4.0- 10.5)
6	Japão	4.3 milhões (3.6-5.1)	6	Alemanha	7.0 milhões (5.8- 7.8)
7	Rússia	3.5 milhões (2.0-4.2)	7	Indonésia	5.4 milhões (4.8- 6.0)
8	Itália	2.6 milhões (2.3-3.0)	8	Turquia	5.3 milhões (4.7- 6.4)
9	México	2.5 milhões (1.4-3.4)	9	Japão	4.8 milhões (4.0- 5.9)
10	Espanha	2.2 milhões (1.5-3.1)	10	Egito	4.5 milhões (2.5- 5.6)

Fonte: Federação Internacional de Diabetes (IDF) (2017).

1.7 Atendimento de pacientes com DM no Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil

O atual modelo de gestão de fluxo de pacientes realizado pelo SUS – Sistema Único de Saúde é de maneira descentralizada e constituída por uma rede complexa de serviços de saúde, e que se fundamenta nos princípios da universalidade, integralidade e participação social. Balizado pela constituição de 1988, em que estabeleceu a saúde como um direito universal e dever do estado, sua organização e oferta de serviços são subdivididas em Atenção Básica e Atenção Especializada (ambulatorial ou de internação), uma vez que é necessário ordenar e organizar o acesso da população a serviços de saúde, em todas as suas esferas de atuação, otimizando os gastos em estruturas mais complexas em atenção à saúde. A organização e gestão do acesso dos pacientes no SUS é feito por nível de atenção ao cuidado quanto à gravidade do caso clínico do indivíduo, sendo esses níveis divididos em primário, secundário e terciário. Entretanto, os protocolos clínicos de tratamento dos pacientes, com a disponibilização de medicações de forma gratuita, não diferem os pacientes dos diferentes níveis de atendimento. Ou seja, a medicação disponibilizada para o indivíduo com uma condição clínica leve é a mesma ofertada para o paciente grave. Talvez, tecnicamente, esta seja uma ruptura da atual disposição de gestão do fluxo de pacientes pelo Sistema Único de Saúde.

Figura 2 - Fluxo de Atendimento ao Paciente Diabético pelo SUS¹⁸

Fonte: Torquato et al. (2011).

De acordo com Bresser Perreira¹⁵, a reforma do Estado deve ser pautada em melhorar o desempenho na prestação de serviços públicos típicos de Estado com maior autonomia administrativa e controle com ênfase nos resultados alcançados. Os serviços disponibilizados pelo Estado devem enxergar os cidadãos como clientes e não como contribuintes. Desta forma, o Estado em sua essência, deve estimular o planejamento estratégico em todos os órgãos e entidades, compreendendo a definição de missão, objetivos e metas, conjugada à implantação de indicadores de desempenho e de processos contínuos de melhoria da gestão, de modo a tornar claro para os administradores públicos o custo real de suas unidades e programas^{10,15}. Sendo assim, os custos diretos não devem ser o mote central de discussão no processo de avaliação de novas tecnologias, em que se deixa à margem fatores preponderantes dentro do conceito de sustentabilidade. Em contrapartida, os custos indiretos têm total relevância no processo, uma vez que considera os reais impactos que o investimento desta nova classe terapêutica poderá trazer, tenha saldo positivo nos âmbitos econômicos, sociais e ambientais (discurso sustentável).

1.8 A Importância desta Revisão Sistemática com Metanálise

Atualmente, com a introdução de novos agentes farmacológicos para o tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2, temos um cenário mais favorável com novas drogas que proporcionam além de efetivo controle glicêmico, redução de desfechos cardiovasculares, prevenção da piora da doença renal diabética e segurança, possibilitando aos portadores de DM2 viverem mais e com mais qualidade de vida. Sobretudo, sob a óptica de gestão, utilizar drogas que proporcionem além de eficácia, de sobremaneira uma maior eficiência dos Serviços de Atenção à Saúde, bem como redução dos gastos em Saúde dos pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2.

O atual protocolo de tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2 utilizado pelo atendimento terciário à saúde é o mesmo utilizado pela atenção básica à saúde. O encaminhamento de pacientes diabéticos da atenção de baixa complexidade para o atendimento de média e/ou alta complexidade se dá pela falha terapêutica ou por comorbidades clínicas. Deste modo, as terapias medicamentosas disponíveis para a atenção terciária serão as mesmas da atenção básica, restando pouco o que fazer com pacientes encaminhados aos ambulatórios de alta complexidade. Pacientes atendidos neste ambulatório são crônicos e de média à alta complexidade de tratamento, bem como já apresentam uma ou mais complicações crônicas do DM, ou por falha de tratamento com a terapia já disponibilizada atualmente.

Portanto, a incorporação de novas tecnologias medicamentosas para o tratamento do diabetes Tipo 2 na atenção terciária à saúde, sobretudo, com abordagem de redução de desfechos cardiovasculares, seguras e/ou apresentem menores efeitos adversos, permitiria avaliar a efetividade de novos tratamentos medicamentosos para este perfil de paciente, assim como otimizar a eficiência de atendimento e fluxo dos pacientes encaminhados à Atenção Terciária.

Assim, o objeto de estudo deste projeto de pesquisa será realizar uma revisão sistemática com metanálise e verificar se o uso dos inibidores do SGLT-2 para os pacientes diabéticos Tipo 2 na atenção de alta complexidade otimizará a eficiência do serviço de Atenção Terciária à Saúde, bem como redução dos custos relacionados ao DM2. Por outro lado, além de avaliarmos os quesitos de segurança, espera-se que o resultado deste trabalho possa auxiliar os médicos e gestores de saúde no enfrentamento desta importante e impactante doença metabólica.

Diante disso, em primeiro lugar, realizaríamos um levantamento por meio das estatísticas de novas publicações em revistas científicas, para verificar qual o percentual de pacientes diabéticos do serviço de saúde terciário se beneficiariam com a inclusão destas novas drogas e, sobretudo, do perfil de segurança desta classe terapêutica para os pacientes com DM. Num segundo momento, propor a reavaliação do protocolo de tratamento para pacientes com DM2 de modo que se determinem os perfis de pacientes que se beneficiarão com a nova proposta de protocolo de tratamento terapêutico do DM2.

1.9 Justificativa

O estudo se justifica pela necessidade de conhecimento da efetividade na avaliação de novas drogas para o tratamento do DM2, como os inibidores do co-transportador sódio-glicose tipo 2 para para os pacientes diabéticos da atenção terciária.

O papel dos iSGLT2 em reduzir mortalidade, internação por Insuficiência Cardíaca Congestiva e prevenção da progressão da doença renal diabética já foi avaliado e evidenciado em outra metanálise. Portanto, esta dissertação tem por objetivo avaliar se ao reunir os estudos, os iSGLT2 aumentaram o número de infecções do trato urinário e de fraturas ósseas, comprovando além dos benefícios de desfechos cardiovasculares e renais, mostre-se como uma droga segura.

Para realização da presente revisão sistemática, será aplicado a seguinte estrutura com base no acrônimo “PICO”, descrito no quadro 1.

Quadro 1 – Estrutura de pergunta de pesquisa segundo o acrônimo PICO

População	Pacientes Diabéticos Tipo 2 que fazem uso prévio de terapia padrão
Intervenção	iSGLT2
Comparação	Placebo
Desfechos	Infecção do Trato Urinário
	Fratura Óssea

1.10 Objetivos

O objetivo principal deste estudo é realizar uma revisão sistemática com metanálise e verificar a segurança dos iSGLT2 para os pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2.

- I. segurança dos inibidores do co-transportador sódio-glicose tipo 2 quanto à infecções do trato urinário;
- II. segurança dos inibidores do co-transportador sódio-glicose tipo 2 para a saúde óssea (fraturas).

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática observando-se os critérios estabelecidos pelo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guideline.²⁶

2.1 Critérios de Elegibilidade

Foram selecionados ensaios clínicos randomizados (ECR) que testaram a utilização do iSGLT-2 em pacientes, de ambos os sexos, com Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) e que faziam uso de tratamento oral prévio.

As medidas de avaliação incluídas foram: Infecção do Trato Urinário; Fratura Óssea.

Deste modo, combinaremos os resultados de dois ou mais estudos independentes, gerando uma única estimativa de efeito e assim, estimar com mais poder e precisão o “verdadeiro” tamanho do efeito da intervenção.

2.2 Fontes de Dados e Pesquisa

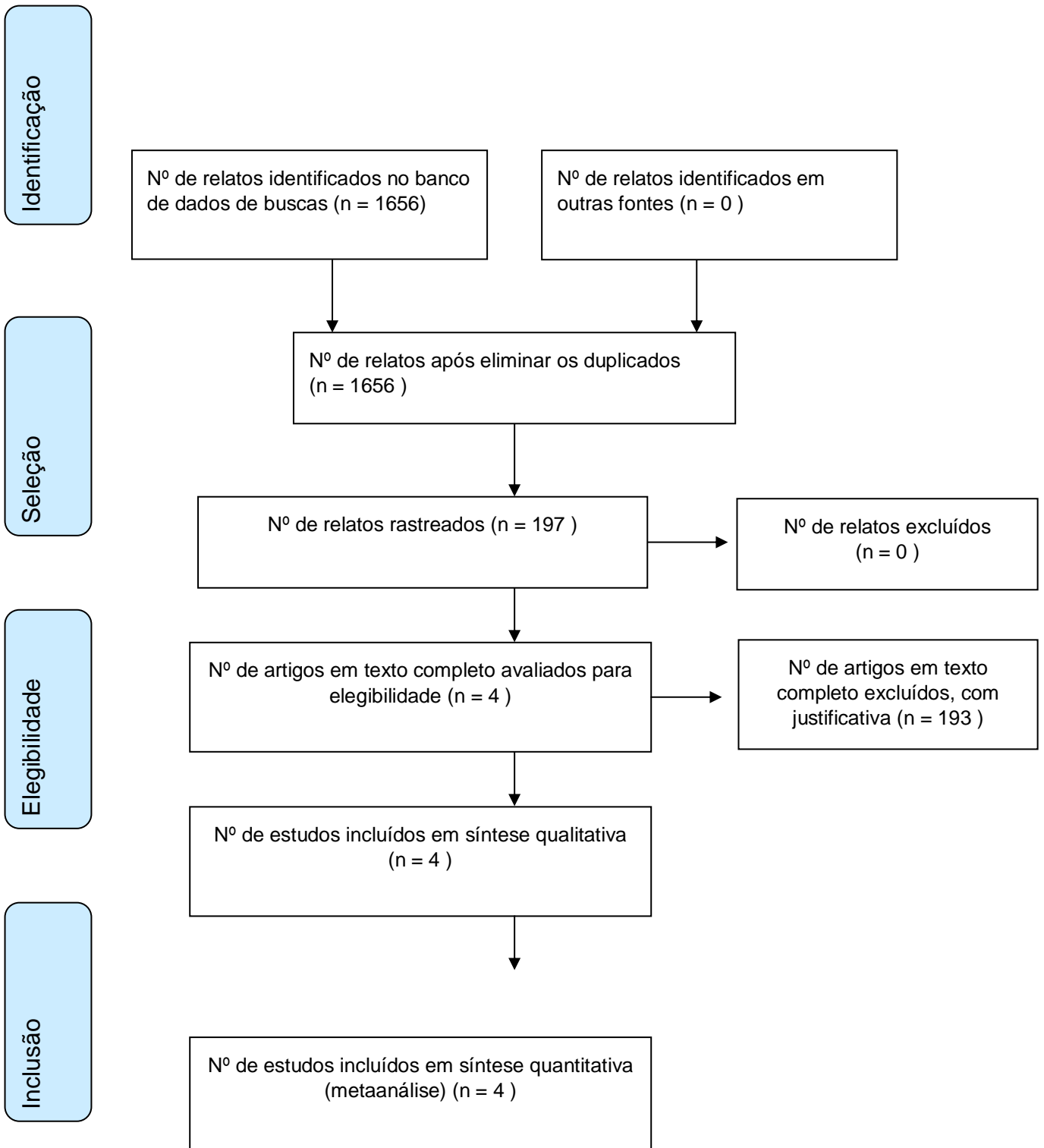
A pesquisa dos artigos aconteceu na base de dados (PubMed/Medline), ClinicalTrials.gov, Cochrane e Scopus com os seguintes termos: “Diabetes Mellitus” and “Sodium Glucose Cotransporter 2”. Na pesquisa, foram incluídos artigos originais publicados em inglês, espanhol e português até novembro de 2018, sem restrição de idioma, todos em seres humanos, que tiveram como objeto de estudo o uso dos iSGLT2 no tratamento do DM2 em pacientes que tenham recebido terapia padrão prévia.

Critérios de inclusão: pacientes diabéticos tipo 2, em uso de terapia padrão prévia.

Critérios de exclusão: pacientes diabéticos tipo 1.

Os resultados da busca bibliográfica serão apresentados conforme as recomendações PRISMA (Figura 2).

Figura 3 – Resultados da pesquisa de literatura e características das variáveis



3 RESULTADOS

Este trabalho identificou para realização desta metanálise 4 trabalhos em que consideramos os seguintes desfechos: Infecção do Trato Urinário (ITU) e Fratura Óssea.

O programa MedCalc¹⁴ foi utilizado para realizar o cálculo desta metanálise. Este programa permitiu calcular os principais modelos de metanálise e fazer plotagens gráficas dos resultados, através do *Funnel Plot* e *Forest Plot*. Estes modelos gráficos são a maneira mais usual de se interpretar uma metanálise.

*Funnel Plot*²⁶ ou "gráfico de funil" é usado para avaliar o viés de publicação. O nome "gráfico de funil" vem do fato que a precisão da estimativa do efeito aumenta à medida que o tamanho da amostra aumenta. Assim, na ausência de viés de publicação, os estudos estarão dispersos em formato de funil invertido no gráfico. Na base, está o estudo com menor tamanho de amostragem, que pode apresentar variações nas tendências da estimativa do efeito por mero acaso, já que não têm poder nem precisão suficiente para demonstrar uma estimativa pontual confiável. À medida em que estudos maiores são publicados, a estimativa de efeito tende a permanecer a mesma, cada vez mais precisa, configurando o vértice do funil.

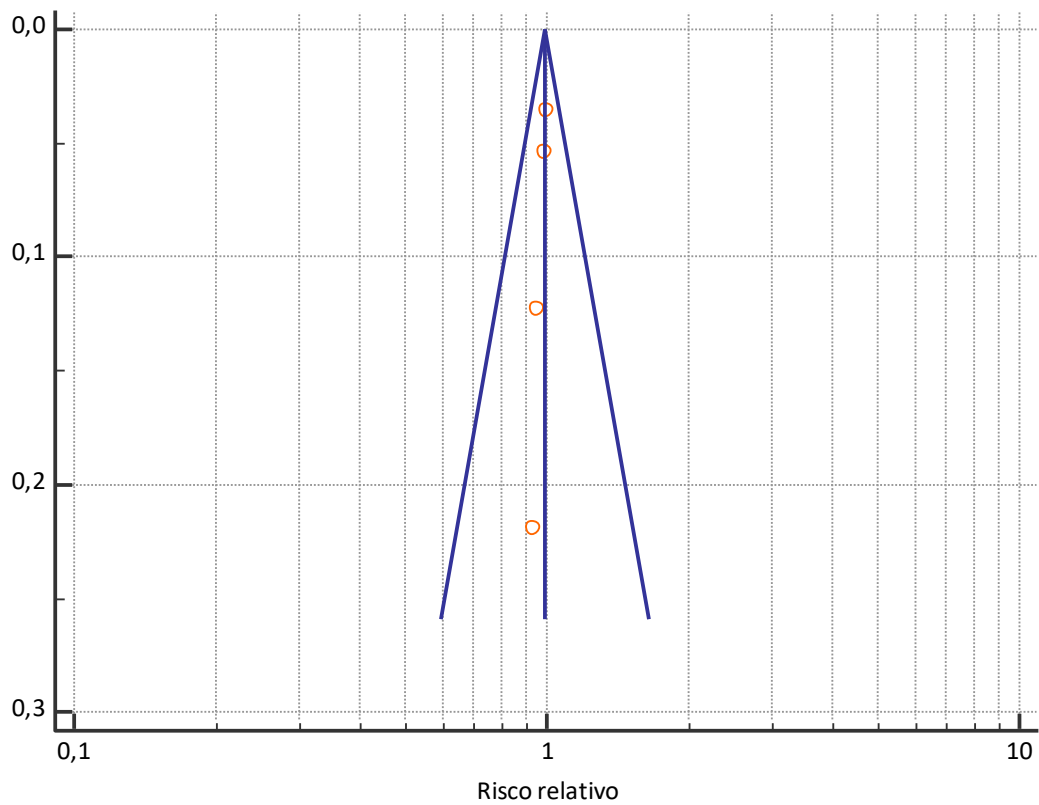
Os resultados de efeito da metanálise podem ser apresentados em forma de tabelas ou gráficos. Entretanto, a maneira mais comum e informativa de apresentar os resultados das metanálises é na forma de gráfico *forest plot*²⁶ ou "gráfico de floresta". Este modelo gráfico exhibe a estimativa de efeito e intervalo de confiança para os estudos individuais e para metanálise, além de permitir uma inspeção rápida qualitativa, a cerca das tendências do estudo e conclusão da metanálise.

Por outro lado, em se tratando de ECR em uma RS é importante avaliar a consistência do efeito entre os estudos primários, uma vez que podem variar sua heterogeneidade clínica, metodológica e estatística. Um teste bastante utilizado é o teste de Higgins ou "I²", que descreve a porcentagem de variabilidade na estimativa de efeito que é atribuída a heterogeneidade ao invés de chance ou acaso. E nos casos de 0%-25% é uma heterogeneidade leve e aceitável.²⁶

No primeiro desfecho considerado neste ensaio, ITU, não foi notada diferença significativa entre os números de episódios de ITU na comparação do grupo que recebeu placebo daquele que recebeu um dos iSGLT2, com risco de Infecções do

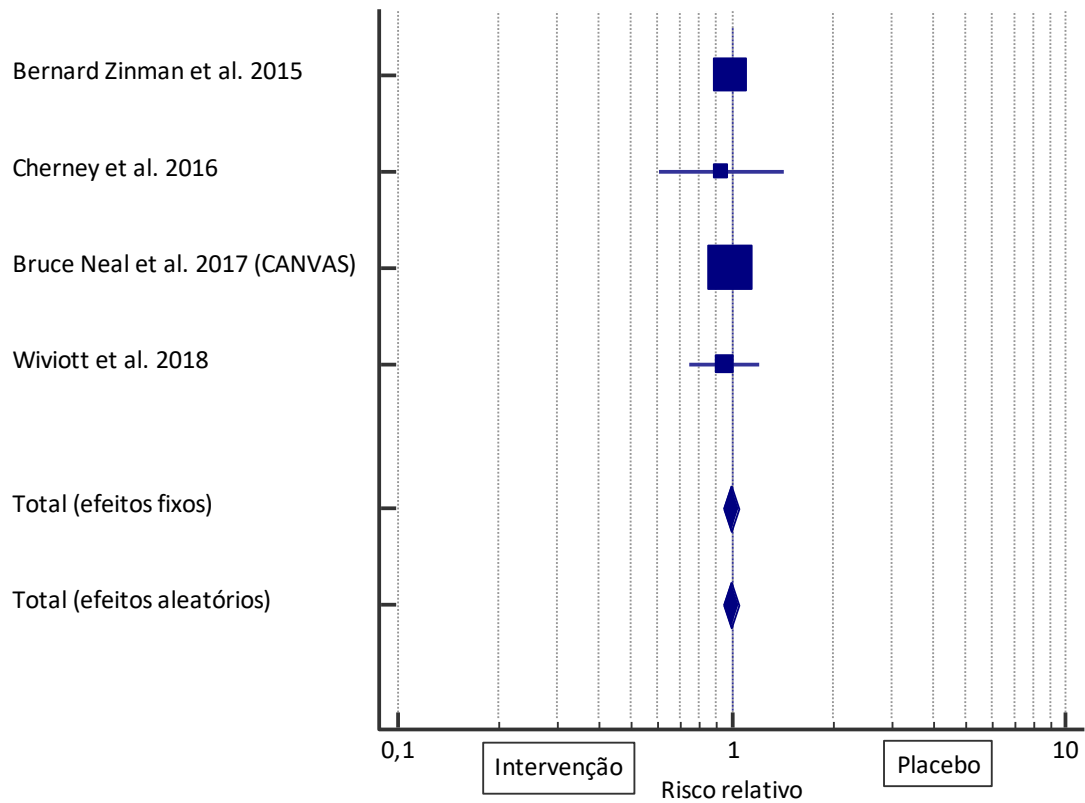
Trato Urinário, uma vez que o total de efeitos fixos apresentou Risco Relativo 0,99 [IC95% 0,93-1,04]; $p=0,76$, conforme Tabela 4.

Gráfico 1 - *Funnel plot* - ITU



Fonte: MedCalc (2019).

Gráfico 2 - Forest plot – ITU



Fonte: MedCalc (2019).

Tabela 4 – Resultados – ITU

Estudo	Intervenção	Placebo	RR	IC95%	P	Peso (%)
						Fixo
Bernard Zinman et al. 2015 (EMPA-REG)	842/4687	423/2333	0,99	0,89 - 1,10		28,25
Cherney et al. 2016	46/516	32/335	0,93	0,60 - 1,43		1,71
Bruce Neal et al. 2017 (CANVAS)	1391/5795	1046/4347	0,99	0,93 - 1,07		64,61
Wiviott et al. 2018 (DECLARE)	127/8574	133/8569	0,95	0,75 - 1,21		5,42
Total (efeitos fixos)	2406/19572	1634/15584	0,99	0,93 - 1,04	0,76	100,00

Fonte: MedCalc (2019).

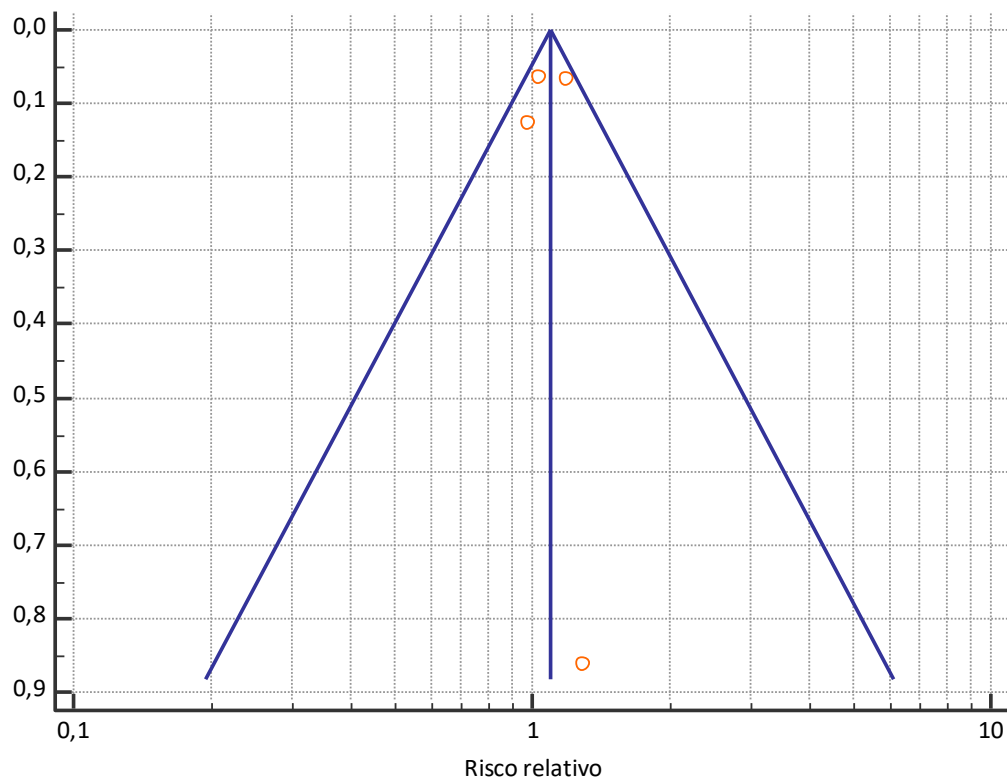
Tabela 5 - Teste da heterogeneidade - ITU

Q	0,2021
Nível de significância	0,97
I ² (inconsistência)	0,00%
IC95% para I ²	0,00 - 0,00

Fonte: MedCalc (2019).

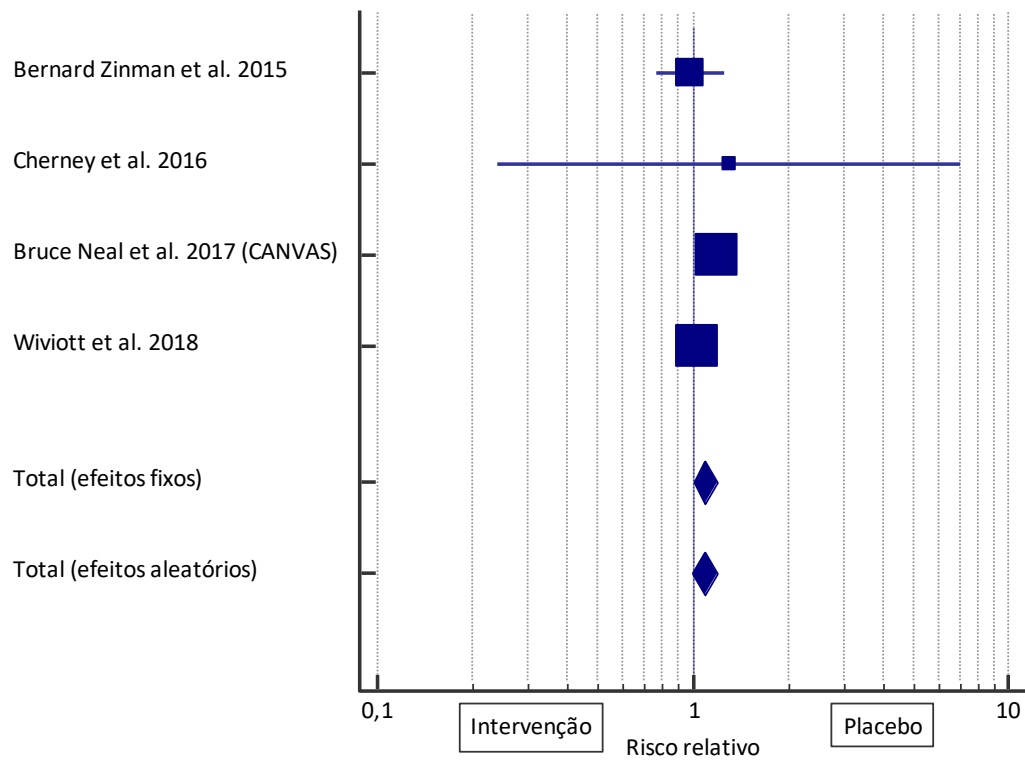
Entretanto, por outro lado, o desfecho de fratura apresentou dados significativos que pode abrir discussões e avaliações deste desfecho de segurança, posto que apresentou no total de efeitos fixos Risco Relativo 1,094 [IC95% 1,005 - 1,192]; $p=0,03$, conforme Tabela 5.

Gráfico 3 – Funnel plot – Fratura



Fonte: MedCalc (2019).

Gráfico 4 – Forest plot – Fratura



Fonte: MedCalc (2019).

Tabela 6 – Resultados – Fratura

Estudo	Intervenção	Placebo	RR	IC95%	P	Peso (%)	
						Fixo	Aleatório
Bernard Zinman et al. 2015 (EMPA-REG)	179/4687	91/2333	0,979	0,765 - 1,254		11,92	12,79
Cherney et al. 2016	4/516	2/335	1,298	0,239 - 7,050		0,25	0,28
Bruce Neal et al. 2017 (CANVAS)	536/5795	337/4347	1,193	1,047 - 1,359		42,88	42,56
Wiviott et al. 2018 (DECLARE)	457/8574	440/8569	1,038	0,914 - 1,179		44,94	44,38
Total (efeitos fixos)	1176/19572	870/15584	1,094	1,005 - 1,192	0,039	100,00	100,00
Total (efeitos aleatórios)	1176/19572	870/15584	1,094	1,000 - 1,197	0,050	100,00	100,00

Fonte: MedCalc (2019).

Tabela 7 - Teste da heterogeneidade – Fratura

Q	3,161
Nível de significância	0,367
I ² (inconsistência)	5,09%
IC95% para I ²	0,00 a 87,75

Fonte: MedCalc (2019).

4 DISCUSSÃO

A projeção de envelhecimento da população brasileira, assim como o aumento da prevalência de diabetes em pacientes maiores de 65 anos² exige uma atenção de esforços em rever as atuais políticas de incorporação de tecnologias em saúde, prioritariamente nos serviços de alta complexidade, assim como atualização dos protocolos de tratamento. Entretanto, ao se discutir com gestores de saúde sobre a avaliação de novas drogas nos protocolos de tratamentos, em específico, no tratamento do DM2, a grande barreira para incorporações de novas propostas terapêuticas é o aspecto financeiro, posto que drogas mais modernas, inevitavelmente, possuem um valor agregado maior do que as terapias já disponibilizadas na rede pública. Este quesito trava qualquer tipo de avaliação de inserção de novas drogas no protocolo de tratamento de pacientes diabéticos tipo 2, sem que antes sejam incorporados no RENAME (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais). Mesmo com diversas publicações científicas recentes comprovando benefícios superiores das novas terapias frente às já incorporadas pela rede pública²³, como por exemplo, redução de morbi-mortalidade, decréscimo do número de internações e dias de hospitalizações; assim como também a diminuição dos casos de hipoglicemia e eventos adversos; a administração pública na grande maioria dos casos insiste em barrar avaliações de novas tecnologias pelo fator custo.

Logo, faz-se necessário antecipar avaliações de novas tecnologias no tratamento dos pacientes diabéticos tipo 2, uma vez que os desdobramentos de eventuais efeitos colaterais e possíveis desfechos de eventos cardiovasculares maiores, bem como outras complicações crônicas que reduza expectativa e qualidade de vida proporcionados pelas terapias já padronizadas na rede pública, impulse um número cada vez maior de pacientes diabéticos a utilizar o serviço público de saúde, gerando gargalos e reflexos nos aspectos financeiros², sociais e ambientais.

Por outra perspectiva, se um paciente de atenção básica é encaminhado para atenção secundária ou terciária¹⁸, certamente, existe uma falha clínica ou terapêutica. Se por ora já existe um protocolo clínico de tratamento de diabetes na rede pública de saúde e o encaminhamento do pacientes da atenção básica para às atenções superiores deu-se por falhas, as atenções à saúde de maior complexidade deveriam caminhar para adoção de diferentes intervenções terapêutica, avaliando o custo efetividade de adoção de novas tecnologias em determinadas patologias apenas para

atensões terciárias. Desta maneira, o acolhimento do paciente não seria apenas com intervenção clínica, mas sobretudo, terapêutica.

A avaliação de novas tecnologias em saúde para pacientes Diabéticos Tipo 2 com as características da população atendida pelo setor de atenção terciária à saúde, permitiria se desenvolver um melhor planejamento do atendimento no ambulatório, adaptando recursos financeiros e de pessoal, com o objetivo de fornecer um tratamento de alta qualidade aos pacientes, melhorando qualidade de vida e minimizando internações e complicações agudas e crônicas das doenças atendidas. De sobremaneira, na correção de possíveis gargalos em atendimento e melhora de eficiência do serviço de regulação da atenção terciária.

É dever do Estado garantir assistência integral à Saúde, com a formulação e execução de políticas econômicas e sociais que visem à redução de riscos de doenças e de outros agravos, conforme dispõe a Lei Nº 8080 de 1990 e a Constituição Federal de 1988^{11,12,13}. Portanto, se existem terapias recentes no mercado farmacêutico capazes de além de apresentarem um nível de eficácia e segurança satisfatório, reduzir o número de desfechos cardiovasculares, é papel do Estado cumprir as normas ordinárias e constitucionais que regulamentam a saúde pública, revendo a avaliação de novas tecnologias com o propósito de redução de riscos e agravos à saúde. Deve-se proporcionar ao paciente um atendimento que realmente satisfaça sua necessidade e ao Estado um desafogamento do sistema público de saúde.

Os gestores de saúde devem se perguntar: Até que ponto a economia em incorporar novas drogas no tratamento de DM2 no protocolo atual, não pode aumentar os custos de operação do sistema de saúde pública indiretamente? O quê poderíamos fazer MAIS, MELHOR, de um modo MAIS RÁPIDO e com MENOR CUSTO?

De modo geral, deve-se considerar uma avaliação holística, do ponto de vista de efetividade, em que os custos indiretos de uma avaliação de novas tecnologias em saúde sejam determinantes e/ou relevantes na consideração em discutir o protocolo de tratamento. Afinal, o Diabetes Mellitus Tipo 2 tem potencial de falir o sistema público de saúde brasileira.

Uma recente publicação de Zelniker T, Wiviott S, et al. (2018) em que realizou uma metanálise da classe dos i-SGLT2 sobre desfechos cardiovasculares demonstrou que esta classe terapêutica apresentou benefícios moderados em pacientes com doença aterosclerótica estabelecida. Entretanto, reduções robustas em hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva (31%) e controle da progressão de doença renal

crônica (45%) foram observados, independentemente, do risco aterosclerótico ou do histórico de insuficiência cardíaca congestiva. Desta forma, está evidenciado de que esta classe medicamentosa não só proporcionou controles seguros do diabetes mellitus tipo 2, bem como reduziu o número de internações por insuficiência cardíaca e a progressão de doença renal. Em suma, este trabalho sugere o uso dos iSGLT2 (Dapagliflozina, Empagliflozina e Canagliflozina) para pacientes diabéticos tipo 2, independentemente da presença de doença aterosclerótica ou histórico de insuficiência cardíaca congestiva, posto que proporciona consistente redução de HbA1c, além de reduzir o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca, também controla progressão de doença renal crônica.

Esta metanálise comprovou que para o desfecho de ITU não notou-se diferença para o grupo controle, mesmo que este evento tenha sido notificado nos estudos independentes. Por outro lado, o desfecho de Fratura avaliado neste ensaio foi comprovado com aumento de 9% dos casos comparado ao grupo que usou placebo.

Embora este ensaio tenha citado trabalhos que comprovam benefícios CVD e renais dos iSGLT2; baixa relevância estatística de ITU (o que provavelmente não aumentaria o risco de hospitalização); demonstrou risco de aumento de 9,4% de fratura. Apesar disso, estes achados reforçam o benefício de se incorporar esta classe medicamentosa para os serviços de atenção terciária à saúde. Outros desfechos devem ser considerados em metanálises futuras. Os desfechos de Risco de Amputação e Síndrome de Fournier não foram incluídas neste trabalho, uma vez que não foram encontrados dados suficientes nesta varredura bibliográfica. Do mesmo modo, não abordamos o desfecho de Infecção Genital Micótica, posto que todos os trabalhos demonstraram aumento. Sendo assim, maiores investigações sobre esses desfechos são necessárias para que se amplie ainda mais a confirmação de segurança da classe dos iSGLT2.

5 CONCLUSÃO

Fica evidente através das literaturas investigadas nesta revisão sistemática, bem como o resultado da metanálise realizada por este trabalho que a classe dos iSGLT2 mudou substancialmente a perspectiva no tratamento do diabetes mellitus tipo 2. Seja no âmbito de eficácia e redução de desfechos cardiovasculares maiores, seja no quesito de segurança.

Por maior que seja a limitação de recursos para os gestores de saúde incorporarem novas tecnologias para o serviço público e, principalmente, considerando uma patologia de alta prevalência como o Diabetes Mellitus Tipo 2, deve ser colocado em pauta a adoção dos iSGLT2 como opção terapêutica, uma vez que além de reduzir desfechos CVD e renais apresentam um padrão de segurança satisfatório. Desta forma, o protocolo de intervenção medicamentosa da atenção terciária será mais sofisticado que os da atenção de menor complexidade, ao incorporar esta nova classe medicamentosa.

Esta pesquisa evidencia que é necessário a busca por uma melhor utilização e customização dos recursos em opções terapêuticas disponíveis no serviço público de saúde. Assim, priorizar a gestão em serviços terciários de atenção à saúde é uma alternativa inteligente ao se considerar a matriz de impacto versus esforço, otimizando recursos e maximizando a eficiência terapêutica e operacional do serviço público de saúde. Como dito anteriormente neste trabalho, o ideal seria proporcionar esta classe de medicamentos desde a atenção básica, uma vez que a intervenção eficaz e precoce reduz substancialmente as complicações do Diabetes Mellitus Tipo 2¹. Entretanto, uma vez que os recursos para adoção de novas tecnologia em saúde são descentralizados e escassos, propor uma avaliação apenas para a atenção terciária em saúde é salutar e vital para o sistema público de saúde.

Mesmo que esta metanálise tenha observado perfil de segurança satisfatório através dos desfechos de Infecção do Trato Urinário (ITU) e aumento do risco de fratura (9,4%), ainda não há na literatura dados suficientes para descartar riscos maiores sobre Síndrome de Fournier e Infecção Genital Micótica. Este último, por sua vez, apesar de não ser objeto de pesquisa deste ensaio, os trabalhos demonstraram aumento do número de casos. Sendo assim, é necessário realizar outras metanálises para mensurar o impacto destes desfechos. No entanto, mesmo assim, as amplas evidências de eficácia e segurança abordadas neste trabalho, dão respaldo aos

gestores de saúde a incorporarem esta tecnologia nos serviços de atenção terciária e, desta forma, propor uma revisão do atual protocolo de tratamento para pacientes com DM2 do serviço de atenção terciária à saúde.

REFERÊNCIAS

- 1 SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes: 2015-2016**. São Paulo: GEN, 2016.
- 2 INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas**. 6. ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2017. Disponível em: <http://www.idf.org/diabetesatlas>. Acesso em: 19 jan. 2017.
- 3 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The World Health Organization Report 2002: reducing risks, promoting healthy life**. Geneve: WHO, 2002.
- 4 MALERBI, D. A.; FRANCO, L. J. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30 a 69 years. **Diabetes Care**, New York, v. 15, n. 11, p. 1509-1516, Nov. 1992.
- 5 MORAES, S. A. *et al.* Prevalência de diabetes mellitus e identificação de fatores associados em adultos residentes em área urbana de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil 2006: Projeto OBEDIARP. **Cad Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 5, p. 929-941, maio 2010.
- 6 KRONENBERG, H. M. *et al.* **Williams: tratado de Endocrinologia**. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
- 7 CRYER, P. E. *et al.* Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **J Clin Endocrinol Metab**, New York, v. 94, n. 3, p. 709-728, Mar. 2009.
- 8 BROWN, R. J. *et al.* The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: a multi-society practice guideline. **J Clin Endocrinol Metab**, New York, v. 101, n. 12, p. 4500-4511, Dec. 2016.
- 9 BRASIL. **Lei nº 101, de 4 de maio de 2000**: estabelece normas de finanças públicas voltadas para a responsabilidade na gestão e dá outras providências. Brasília: Casa Civil, 2000.
- 10 BRASIL. **Plano Diretor da Reforma do Aparelho do Estado**. Brasília: Ministério da Administração e Reforma do Estado, 1995.
- 11 BRASIL. **Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990**: regula, em todo o território nacional, as ações e serviços de saúde, executados isolada ou conjuntamente, em caráter permanente ou eventual, por pessoas naturais ou jurídicas de direito público ou privado. Brasília: Casa Civil, 1990.
- 12 BRASIL. **Lei nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990**: dispõe sobre a participação da comunidade na gestão do Sistema Único de Saúde (SUS) e sobre as transferências intergovernamentais de recursos financeiros na área da saúde e dá outras providências. Brasília: Ministério da Saúde, 1990.

13 BRASIL. **Constituição (1988)**. Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília, DF: Senado, 1988.

14 MedCalc Software, 2019. Disponível em: <https://www.medcalc.org/>. Acesso em: jan. 2019.

15 PEREIRA, L. C. B.; WILHEIM, J; SOLA, L. **Sociedade e Estado em Transformação**. São Paulo: Editora da UNESP; Brasília: ENAP, 1999.

16 ZINMAN, B. *et al.* Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. **N Engl J Med**, Boston, v. 373, n. 22, p. 2117-2128, Nov. 2015.

17 LEITE, S. A. O.; UMPIERREZ, G. **Prevenção primária do Diabetes tipo 2: como traduzir os resultados de estudos clínicos para aplicação na saúde pública**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2015. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/ebook/component/k2/item/49-prevencao-primaria-do-diabetes-tipo-2-como-traduzir-os-resultados-de-estudos-clinicos-para-aplicacao-na-saude-publica>. Acesso em: 30 de out. 2016.

18 PROTOCOLO de atendimento em hipertensão e diabetes - 2011. Ribeirão Preto: Secretaria municipal da saúde Ribeirão Preto, 2011. Disponível em: <<https://www.ribeiraopreto.sp.gov.br/ssauade/pdf/prot-hipertensao.pdf>>. Acesso em 08 de maio de 2017.

19 INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas**. 8. ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2017. Disponível em: <http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>. Acesso em: 15 fev. 2018.

20 NEAL, B. *et al.* Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. **N Engl J Med**, Boston, v. 377, n. 7, p. 644-657, Aug. 2017.

21 WIVIOTT, S. D. *et al.* Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. **N Engl J Med**, Boston, v. 380, n. 4, p. 347-357, Jan. 2019.

22 CHERNEY, D. *et al.* The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. **Diabetologia**, Berlin, v. 59, n. 9, p. 1860-1870, Sep. 2016.

23 ZELNIKER, T. A. *et al.* SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. **The Lancet**, Amsterdam, v. 393, n. 10166, p. 31-39, Jan. 2019.

24 FITCHETT, D. A safety update on sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. **Diabetes Obes Metab**, Oxford, v. 21, Suppl. 2, p. 34-42, Apr. 2019.

25 TAYLOR, S. I.; BLAU, J. E.; ROTHER, K. I. Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone. **Lancet Diabetes Endocrinol**, London, v. 3, n. 1, p. 8-10, Jan. 2015.

26 REDE BRASILEIRA DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE - REBRATS. **Manual de Revisão Sistemática e Metanálise**. Brasília: REBRATS, 2016. Disponível em: <http://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas>. Acesso em: 18 jan. 2017.