

Perfil de segurança dos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2: uma análise da Base de Dados da Eudravigilance



António Lopes 1,2, Fátima Roque 3,4, Olga Lourenço 2,4, Manuel Morgado 2,3,4,5
 1- Serviços Farmacêuticos da Unidade Local de Saúde da Guarda (ULS da Guarda), Guarda Portugal;
 2- Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior (FCS-UBI), Covilhã, Portugal;
 3- Research Unit for Inland Development, Polytechnic Institute of Guarda (UDI-IPG), Guarda, Portugal;
 4- Health Sciences Research Centre, University of Beira Interior (CICS-UBI), Portugal, Covilhã, Portugal;
 5- Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, Covilhã, Portugal;

Introdução

Os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) previnem a reabsorção renal de glicose e promovem a sua excreção urinária. Para além do tratamento da diabetes, as guidelines mais recentes recomendam a sua utilização na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida assim como na prevenção da progressão da doença renal crónica.

Objetivo

Caracterizar comparativamente o perfil de segurança dos fármacos dapagliflozina, empagliflozina e canagliflozina, sobretudo ao nível da incidência de lesão renal aguda (LRA) e de infeções do trato urinário (ITU).

Métodos

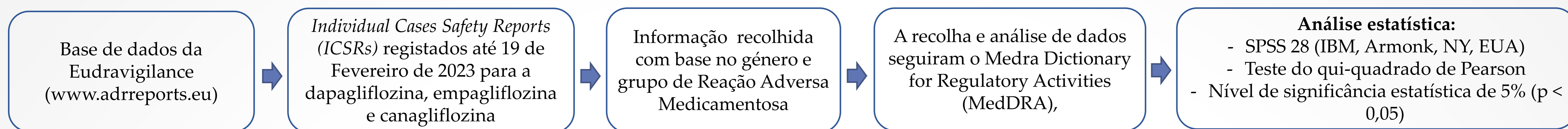


Figura 1 – Metodologia

Resultados e Discussão

Desde a data de autorização de introdução no mercado na União Europeia foram notificados 9.030 ICSRs para a dapagliflozina, 14.984 para a empagliflozina e 12.079 para a canagliflozina (Figura 2).

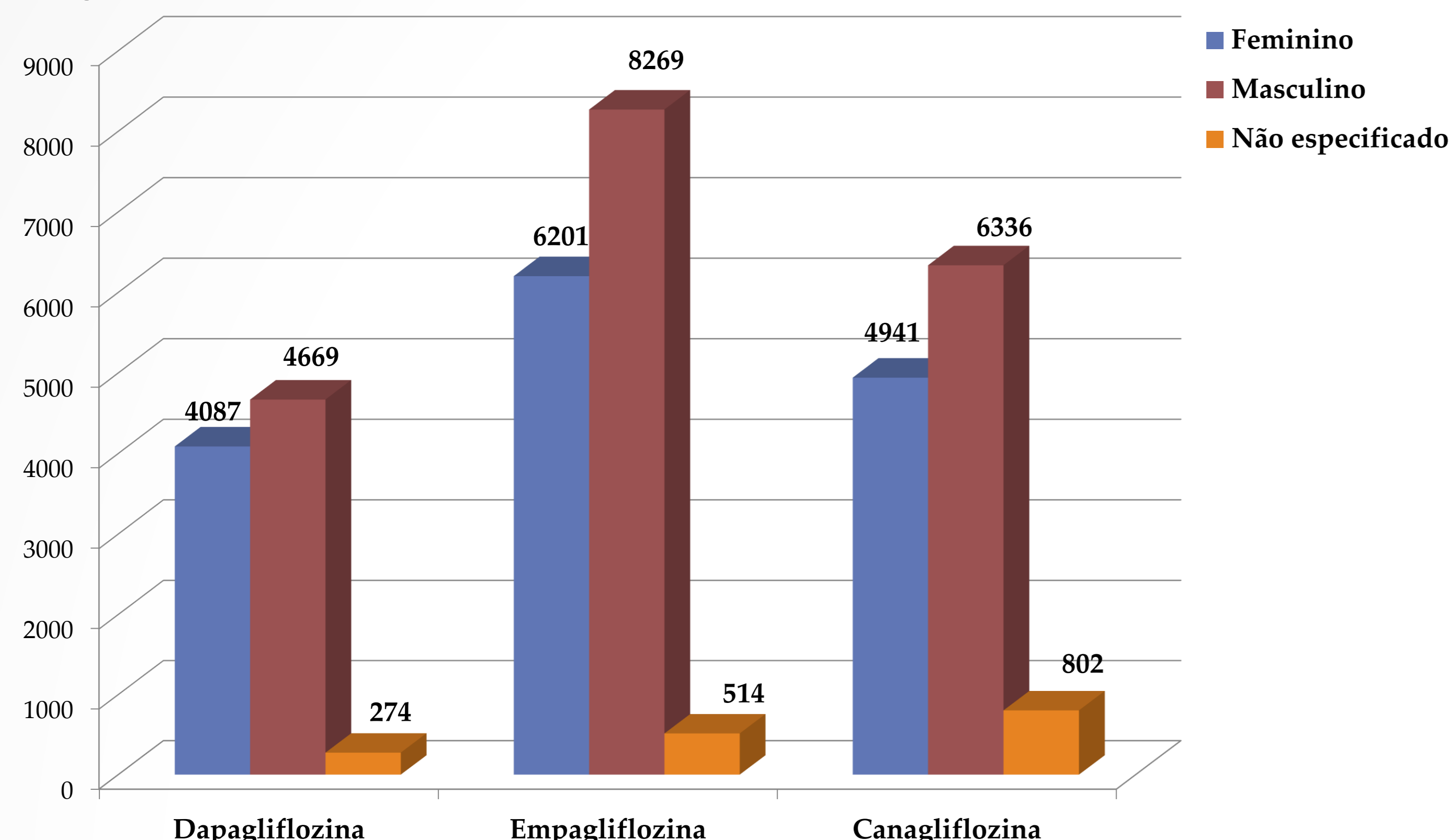


Figura 2 – Número de casos notificados por género desde a autorização de introdução no mercado até 19 de Fevereiro de 2023

Tabela 1 – Principais grupos de reações adversas medicamentosas notificados

Grupos de reações adversas	Dapagliflozina	Empagliflozina	Canagliflozina	p-value
Alterações cardíacas	5,1%	5,8%	4,3%	<0,00001*
Distúrbios gastrointestinais	12,3%	12,7%	7,1%	<0,00001*
Distúrbios nutricionais e de metabolismo	27,0%	30,8%	33,2%	<0,00001*
Alterações renais e urinárias	15,5%	11,9%	24,1%	<0,00001*
Manifestações cutâneas e subcutâneas	8,2%	7,9%	15,6%	<0,00001*
Infeções	25,4%	27,0%	40,7%	<0,00001*
Alterações do sistema nervoso	10,6%	10,1%	7,7%	<0,00001*

*Teste do qui-quadrado de Pearson

Estudos prévios demonstraram que o risco cardíaco não difere muito entre os iSGLT2, no entanto observámos que a canagliflozina teve menor percentagem de casos (p. ex., insuficiência cardíaca, enfarte agudo do miocárdio) neste domínio (4,3%vs5,1%vs5,8%, p<0.00001). As manifestações gastrointestinais mais comuns são sobretudo obstipação e náuseas, tendo a canagliflozina apresentado menor percentagem de casos neste âmbito (7,1% vs 12,3% vs 12,7%, p<0.00001). Em termos metabólicos o risco de hipoglicemia pode ocorrer com os iSGLT2, sobretudo se associados a insulina ou sulfonilureias, evidenciando a dapagliflozina menor percentagem de casos a este nível (27,0% vs 30,8% vs 33,2%, p<0.00001). Os distúrbios renais e urinários ocorrem mais frequentemente por poliúria e insuficiência renal, com menor percentagem de casos reportados para a empagliflozina (11,9% vs 15,5% vs 24,1%, p<0.00001). As alterações cutâneas mais comuns são urticária e erupções, com a canagliflozina a ter maior percentagem de casos neste contexto (15,6% vs 8,2% vs 7,9%, p<0.00001). As UTI são as infeções mais comuns com iSGLT2, tendo a canagliflozina apresentado maior percentagem de casos (40,7% vs 25,4% vs 27,0%, p<0.00001). As tonturas são a principal alteração descrita ao nível do sistema nervoso, tendo a canagliflozina menor percentagem de casos reportados (7,7% vs 10,6% vs 10,1%, p<0.00001) (Tabela 1).

Tabela 2 – Análise comparativa do número de casos notificados com lesão renal aguda e infeções do trato urinário

Fármaco	Lesão Renal Aguda					Infeções do Trato urinário					
	Feminino	Masculino	p-value	Não especificado	Total	Feminino	Masculino	p-value	Não especificado	Total	p-value
Dapagliflozina	96 (1,1%)	127 (1,4%)	0,341*	6 (0,1%)	229 (2,5%)	447 (5,0%)	260 (2,9%)	< 0,00001*	27 (0,3%)	734 (8,1%)	< 0,00001*
Empagliflozina	124 (0,8%)	194 (1,3%)	0,159*	6 (0,0%)	324 (2,2%)	496 (3,3%)	404 (2,7%)	< 0,00001*	18 (0,1%)	918 (6,1%)	< 0,00001*
Canagliflozina	718 (5,9%)	892 (7,4%)	0,495*	105 (0,9%)	1715 (14,2%)	420 (3,5%)	186 (1,5%)	< 0,00001*	9 (0,1%)	615 (5,1%)	< 0,00001*

*Teste do qui-quadrado de Pearson

Os iSGLT2 podem aumentar inicialmente os níveis séricos creatinina, embora tendam a normalizar com o tratamento. Não se verificou uma diferença estatisticamente significativa entre ambos os géneros em termos de LRA para cada fármaco, no entanto verificou-se maior percentagem de casos para a canagliflozina (14,2% vs 2,5% vs 2,2%, p<0.00001) (Tabela 2). Embora não esteja identificado um perfil de risco dose-resposta para ITU, doses mais elevadas de iSGLT2 podem estar associadas a risco aumentado. Verificou-se uma diferença estatisticamente significativa entre os géneros feminino e masculino, na ocorrência de ITU, para a dapagliflozina (5,0%vs2,9%), empagliflozina (3,3%vs2,7%) e canagliflozina (3,5%vs1,5%) (p<0.00001 para os 3 iSGLT2), embora a diferença entre os 2 géneros não possa ser atribuída aos iSGLT2; destes 3 iSGLT2, a dapagliflozina apresentou maior percentagem de casos reportados de ITU (8,1%vs6,1%vs5,1%, p<0.00001) (Tabela 2).

Conclusão

Apesar dos iSGLT2 serem considerados fármacos relativamente seguros, é importante garantir a adequada monitorização da sua utilização, sobretudo numa fase inicial do tratamento e em populações mais vulneráveis.

Referências

- Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An update on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus: Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. Published online November 2016:1. doi:10.1097/MED.0000000000000311
- Wilding J, Fernando K, Milne N, et al. SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Management: Key Evidence and Implications for Clinical Practice. Diabetes Ther. 2018;9(5):1757-1773. doi:10.1007/s13300-018-0471-8
- Wiegley, Nasim I; So, Paolo Nikolai2. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Urinary Tract Infection: Is There Room for Real Concern?. Kidney360 3(11):p 1991-1993, November 24, 2022. | DOI: 10.34067/KID.0005722022
- Zhuo M, Paik JM, Wexler DJ, Bonventre JV, Kim SC, Paterno E. SGLT2 Inhibitors and the Risk of Acute Kidney Injury in Older Adults With Type 2 Diabetes. Am J Kidney Dis. 2022 Jun;79(6):858-867.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.09.015. Epub 2021 Nov 8. PMID: 34762974; PMCID: PMC9079190.
- Das SR, Everett BM, Birtcher KK, et al. 2020 Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes. J Am Coll Cardiol. 2020;76(9):1117-1145. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.037
- KDIGO 2022 – Clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease
- Frau S, Font Pous M, Luppino MR, et al. Risk Management Plans: are they a tool for improving drug safety? Eur J Clin Pharmacol. 2010;66(8):785-790
- Santoro A, Genov G, Spooner A, et al. Promoting and protecting public health: how the European Union Pharmacovigilance system works. Drug Saf. 2017;40(10):855-869.
- Di Mauro G, Zinzi A, Scavone C, et al. PCSK9 inhibitors and neurocognitive adverse drug reactions: analysis of individual case safety reports from the eudravigilance database. Drug Saf. 2021;44 (3):356-367.
- Rafaniello C, Ferrajolo C, Sullo MG, et al. Cardiac events potentially associated to remdesivir: an analysis from the European spontaneous adverse event reporting system. Pharmaceuticals. 2021;14 (7):611.
- Memon RA, Akbariromani H, Vohra RR, Kundi H, Saleem RF, Ghaffari MA, Haas D, Khan A. Comparison of Cardiovascular Outcomes Between Dapagliflozin and Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. Cureus. 2022 Jul 26;14(7):e27277. doi: 10.7759/cureus.27277. PMID: 36039257; PMCID: PMC9404679.
- Suzuki, Y., Kaneko, H., Okada, A. et al. Comparison of cardiovascular outcomes between SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol 21, 67 (2022). https://doi.org/10.1186/s12933-022-01508-6
- AstraZeneca AB. Forxiga® - Resumo das características do medicamento
- Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Jardiance® - Resumo das características do medicamento
- Janssen-Cilag International NV. Invokana® - Resumo das características do medicamento
- Chu C, Lu YP, Yin L, Hoher B. The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin Might Be a New Approach for the Prevention of Acute Kidney Injury. Kidney Blood Press Res. 2019;44(2):149-157. doi: 10.1159/000498963. Epub 2019 Apr 2. PMID: 30939483.
- Menne J, Dumann E, Haller H, Schmidt BMW. Acute kidney injury and adverse renal events in patients receiving SGLT2-inhibitors: A systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2019 Dec 9;16(12):e1002983. doi: 10.1371/journal.pmed.1002983. PMID: 31815931; PMCID: PMC6901179.
- Hailay A, Zereabruk K, Mebrahtom G, Aberhe W, Bahrey D. Magnitude and Its Associated Factors of Urinary Tract Infection among Adult Patients Attending Tigray Region Hospitals, Northern Ethiopia, 2019. Int J Microbiol. 2020 Jul 28;2020:8896990. doi: 10.1155/2020/8896990. PMID: 32774382; PMCID: PMC7407062.