

Association between sitagliptin use and heart failure hospitalization and related outcomes in type 2 *diabetes mellitus* – secondary analysis of a randomized clinical trial

Darren K. McGuire, MD, MHSc; Frans Van de Werf, MD, PhD; Paul W. Armstrong, MD; Eberhard Standl, MD, PhD; Joerg Koglin, MD; Jennifer B. Green, MD; M. Angelyn Bethel, MD; Jan H. Cornel, MD; Renato D. Lopes, MD, MHS, PhD; Sigrun Halvorsen, MD; Giuseppe Ambrosio, MD; John B. Buse, MD; Robert G. Josse, MBBS; John M. Lachin, ScD; Michael J. Pencina, PhD; Jyotsna Garg, MS; Yuliya Lokhnygina, PhD; Rury R. Holman, MBChB; Eric D. Peterson, MD, MPH; for the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin (TECOS) Study Group

Comentário: Elizabeth do Espírito Santo Cestário¹

INTRODUÇÃO

Sabemos que o *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) tem risco duplicado de complicações cardiovasculares em pacientes com ou sem doença cardiovascular, sendo que a maior parte deles falece em consequência da doença cardiovascular. Estabelecer o esquema terapêutico que seja eficaz e seguro para evitar essas complicações é o grande desafio.

Dois grandes estudos testaram a segurança cardiovascular de novos fármacos utilizados no tratamento do diabetes. O estudo SAVOR-TIMI 53 usou saxagliptina em 16.492 pacientes com DM2 com doença cardiovascular estabelecida ou que estavam em risco para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares. O desfecho primário foi composto por morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral isquêmico¹. Nesse estudo, os pacientes que receberam saxagliptina ou placebo foram avaliados por cerca de dois anos e os resultados mostraram uma maior taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca no grupo que recebeu a saxagliptina — 613 pacientes desse grupo contra 609 do grupo placebo apresentaram um evento do desfecho primário.

O estudo EXAMINE, com um total de 5.380 pacientes submetidos à randomização e acompanhados por até 40 meses (mediana 18 meses), avaliou os efeitos da alogliptina em pacientes com síndrome coronariana aguda recente. Ele apresentou resultados similares entre o grupo alogliptina e o grupo placebo em relação aos desfechos primários, porém mostrou um aumento não significativo de internações associadas à insuficiência cardíaca².

ASPECTOS DO ESTUDO

O estudo TECOS³ é o terceiro estudo em larga escala com os inibidores da DPP-4. Foi um estudo randomizado, duplo-cego e teve como objetivo avaliar a segurança cardiovascular da sitagliptina em comparação ao placebo. Foram avaliados 14.671 pacientes, 7.332 para sitagliptina e 7.339 para placebo. O estudo em questão é uma subanálise pré-especificada do estudo TECOS principal com ênfase para a hospitalização por insuficiência cardíaca. Nesse estudo, a sitagliptina foi não inferior ao placebo em relação aos desfechos cardiovasculares primários e compostos, sendo a taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca semelhante nos dois grupos (3,1%) (*Hazardratio* 1,0; intervalo de confiança de 95%, 0,83 – 1,19).

COMENTÁRIOS

Esse estudo apresenta dados favoráveis para a segurança cardiovascular da sitagliptina, inclusive no que se refere à piora ou ao aparecimento da insuficiência cardíaca com necessidade de hospitalização.

Entretanto, a segurança cardiovascular dos inibidores da DPP-4 permanece controversa. Uma possibilidade para a discrepância entre os estudos é que diferentes inibidores de DPP-4 têm diferentes propriedades farmacológicas, com seletividade diferencial entre esses inibidores — para o peptídeo glucagon-like não GLP1 —, que podem influenciar o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca⁴.

Uma publicação de um grande estudo de coorte de base populacional analisou dados de um programa do FDA (*Food and Drug Administration*) e revelou que nem saxagliptina — contrapondo-se

Recebido: 02/02/2016 Aceito: 23/02/2016

¹Clínica de Hipertensão, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP) – São José do Rio Preto (SP), Brasil.

Correspondência para: Elizabeth do Espírito Santo Cestário – Clínica de Hipertensão Arterial, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – Av. Brig. Faria Lima, 5416 – Vila São José – CEP: 15090-000 – São José do Rio Preto (SP), Brasil. E-mail: cestario@cardiol.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

ao estudo SAVOR TIMI 53 — nem sitagliptina — confirmando o estudo TECOS —, aumentaram o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca⁵.

Os resultados do TECOS têm algumas limitações: o estudo incluiu pacientes com níveis de glicose altamente controlados e excluiu pacientes com disfunção renal grave; por isso, os resultados podem não se aplicar em pacientes com glicemias não controladas ou com esse critério de exclusão.

Além disso, todos os resultados sobre hospitalização por insuficiência cardíaca derivam de análises exploratórias *post hoc*. Logo, os resultados devem ser interpretados com cautela porque essas análises não foram ajustadas para avaliação múltipla.

REFERÊNCIAS

1. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial [published correction appears in Circulation. 2015;132(15):e198]. Circulation. 2014;130(18):1579-88.
2. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al; EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet. 2015;385(9982):2067-76.
3. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(3):232-42.
4. Toft-Nielsen MB, Madsbad S, Holst JJ. Determinants of the effectiveness of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(8):3853-60.
5. Toh S, Hampp C, Reichman ME, et al. Risk for Hospitalized Heart Failure Among New Users of Saxagliptin, Sitagliptin, and Other Antihyperglycemic Drugs: A Retrospective Cohort Study. Ann Intern Med. 2016;164(11):705-14.