

ANÁLISE CRÍTICA DOS ESTUDOS QUE MUDARAM A PRÁTICA CLÍNICA RECENTE: DIABETES MELLITUS E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

CRITICAL ANALYSIS OF THE STUDIES THAT HAVE CHANGED CLINICAL PRACTICE: DIABETES MELLITUS AND CARDIOVASCULAR DISEASES

José Francisco Kerr
Saraiva¹
Elaine dos Reis Coutinho¹
Mayara Pacheco
Gonçalves¹

1. Pontifícia Universidade Católica de Campinas (Puc Campinas), Campinas, SP, Brasil.

Correspondência:
Elaine dos Reis Coutinho
Rua Heraldo Paulo Mota, 424,
parque Brasil 500, Paulínia-SP
CEP 13141028.
lalacoutinho@yahoo.com.br

Recebido em 13/06/2019,
Aceito em 10/08/2019

RESUMO

Já é bem conhecida a importância da terapêutica para os pacientes com diabetes *mellitus* (DM) no que diz respeito à redução dos eventos cardiovasculares e, por isso, existe interesse em comprovar a segurança cardiovascular das diferentes terapias anti-hiperglicêmicas disponíveis no mercado. O objetivo desta revisão consiste em discutir três grandes estudos publicados recentemente, LEADER, CANVAS e DECLARE – TIME 58, que avaliaram o efeito sobre morbidade e mortalidade cardiovascular das medicações em questão em comparação com placebo.

Descritores: *Diabetes Mellitus Tipo 2; Liraglutide; Canagliflozina.*

ABSTRACT

The importance of therapy for patients with diabetes mellitus (DM) in reducing cardiovascular events is well-known and, therefore, there is interest in confirming the cardiovascular safety of the different antihyperglycemic therapies available on the market. The objective of this review is to discuss three large recently-published studies, LEADER, CANVAS and DECLARE – TIME 58, which evaluated the effect of the medications in question on morbidity and cardiovascular mortality as compared to a placebo.

Keywords: *Diabetes Mellitus, Type 2; Liraglutide; Canagliflozin.*

INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* (DM) é uma doença heterogênea relacionada a diversas complicações micro e macrovasculares e representa uma das principais causas de mortalidade da atualidade e sua incidência está em ascensão.¹ A hiperglicemia está intimamente associada ao aparecimento de doenças vasculares, e por isso, a importância de estratificação de risco, acompanhamento e tratamento específico. As principais causas de morte cardiovascular nessa população são: doença arterial coronariana, acidente vascular encefálico e doença arterial periférica.² Em 2008, o órgão regulatório americano *Food and Drug Administration* (FDA) determinou a obrigatoriedade de avaliações de segurança cardiovascular nos novos tratamentos dos antidiabéticos. Neste contexto, novas terapêuticas se desenvolveram em duas classes medicamentosas – agonistas do receptor do peptídeo tipo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e inibidores do cotransportador sódio glicose 2 (SGLT2) – que não só comprovaram segurança, mas em alguns estudos superioridade na redução de eventos cardiovasculares. Nesta revisão iremos discutir três estudos que mudaram a prática clínica recente, o LEADER; o CANVAS e o DECLARE – TIME, publicados no *New England Journal of Medicine* respectivamente em junho de 2016, agosto de 2017 e janeiro de 2019.

TRIALS EM DIABETES E DOENÇA CARDIOVASCULAR

LEADER (Liraglutide and Cardiovascular Outcome in Type 2 Diabetes)

Estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo que incluiu um total de 9340 pacientes e seguimento de aproximadamente 3,8 anos. Publicado em 2016, teve participação importante de nosso país e avaliou os desfechos cardiovasculares da liraglutide (análogo da GLP1) em pacientes com DM2 de alto risco cardiovascular. Os pacientes tinham idade superior a 50 anos e pelo menos uma doença cardiovascular coexistente ou idade superior a 60 anos ou mais e pelo menos um fator de risco cardiovascular (microalbuminúria ou proteinúria, hipertensão arterial sistêmica, hipertrofia do ventrículo esquerdo, disfunção sistólica ou diastólica do ventrículo esquerdo e/ou índice de tornozelo-braço inferior a 0,90). Como desfecho primário foi avaliado tempo de randomização até a primeira ocorrência de evento cardiovascular (morte por causas cardiovasculares, infarto agudo do miocárdio não fatal ou acidente vascular não fatal) e como desfechos secundários avaliou-se o tempo da randomização até a primeira ocorrência de: morte por causas cardiovasculares

IAM não fatal, AVC não fatal, revascularização coronária ou hospitalização por angina instável ou insuficiência cardíaca; morte por qualquer causa, complicações microvasculares (nefropatia, neoplasias e pancreatite).³

A hipótese de não inferioridade da liraglutide em relação ao placebo foi confirmada, assim como redução significativa de 13% no risco de desfecho primário composto com redução de 22% de morte cardiovascular e de 15% de morte por todas as causas no grupo liraglutide (IC 95%, 0,74-0,97; $p = 0,02$) além de significativa redução de ocorrência de eventos microvasculares de 16% (IC 95% 0,73-0,97; $p = 0,02$). Entretanto, as taxas de infarto não fatal, AVC não fatal e hospitalização por IC foram menores, porém não significativas, no grupo de liraglutide em comparação ao grupo placebo. Quanto aos eventos adversos que conduziram à descontinuação da medicação, destaca-se os eventos gastrointestinais (náusea, diarreia, vômito, constipação, dor abdominal e dispepsia). Não houve significância na incidência de pancreatite entre os grupos.

CANVAS (Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes)

Em 2017 foi publicado este estudo que comparou o uso da canagliflozina (inibidor da SGLT2) em 10.142 pacientes portadores de DM2 e doença cardiovascular estabelecida (66%) ou sob risco de doença cardiovascular, com seguimento médio de 2,4 anos. Trata-se de um *trial* randomizado, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado, cujo desfecho primário foi morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular não fatal. A canagliflozina foi associado a uma redução de 14% na taxa de desfecho primário comparada com o grupo placebo (26,9 vs 31,5 por 1000 participantes-ano; RR= 0,86; IC 95% 0,75-0,97) sem alteração significativa de mortalidade por todas as causas. Foi demonstrado um possível benefício com relação a progressão da albuminúria (RR 0,73; 95% IC 0,67-0,79) e também no desfecho composto de redução da taxa de filtração glomerular, necessidade de terapia de substituição renal ou morte por causas renais (RR 0,60; 95% IC 0,47-0,77), e hospitalizações por insuficiência cardíaca (RR 0,67; 95% IC 0,52-0,87). Por outro lado, por ser uma medicação que inibe a reabsorção da glicose, há aumento de glicosúria e consequente maior incidência de infecções genitais assim como já verificado com a empagliflozina. Além disso, houve um aumento significativo de

amputações, em sua maioria na altura de metatarso (6,3 vs. 3,4 casos por 1000 pacientes-ano; RR 1,97) porém,⁴ o estudo OBSERVE -4D, apresentado na ADA 2018, não confirmou aumento de risco.

DECLARE- TIMI 58 (Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes)

Em 2018, esta publicação avaliou a eficácia e segurança cardiovascular da dapagliflozina. Ensaio clínico, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo com 17.160 pacientes portadores de DM2 acompanhados por 5 anos, com história de doença cardiovascular estabelecida ou múltiplos fatores de risco. Foi atingido o desfecho composto primário de segurança de não-inferioridade para morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio não fatal e AVC não fatal e também uma redução significativa de desfecho composto coprimário para hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular. Quanto aos desfechos secundários, não observou piora da função renal (4,3% x 5,5% no grupo placebo) nos pacientes que usaram inibidores de SGLT2.⁵

Aqui vale ressaltar a importância do benefício da administração da medicação em pacientes com DM em prevenção primária uma vez que apenas 40% dos pacientes do estudo haviam tido eventos cardiovasculares prévios. E, ao contrário do estudo CANVAS, não foi observado aumento do risco de amputação com uso de dapagliflozina porém houve um maior número de cetoacidose e infecções urinárias.

DISCUSSÃO

Para os pacientes com DM que necessitam de tratamento farmacológico é ainda recomendado o uso de metformina como droga de primeira escolha uma vez que atua reduzindo significativamente complicações microvasculares e desfechos combinados intrínsecos do diabetes e por ser uma medicação amplamente conhecida na prática clínica, com custo reduzido e por ser segura quando combinada com outros fármacos.⁶ Em seguida, a escolha deve envolver medicações que não só agem no alvo glicêmico como também reduzem riscos cardiovasculares, entre elas, os análogos de GLP1 e os inibidores de SGLT2.^{7,8} (Tabela 1) Os análogos do GLP-1 são a classe mais potente para reduzir HbA1c além de perda de peso e atualmente foi inserida em diversos *guidelines* como droga de escolha para paciente com DM e alto risco

Tabela 1.

Medicamento	Classe	Desfecho	Eventos adversos importantes
Liraglutide (Estudo LEADER)	Agonistas do GLP-1	- Diminuição MACE em 13% - Redução da taxa de mortalidade por causas cardiovasculares - Redução peso e redução de hipoglicemia - Prevenção secundária	Náusea e diarreia vômito, constipação, dor abdominal e dispepsia
Canagliflozina (Estudo CANVAS)	Inibidores de SGLT2	- Diminuição dos eventos CV em 14% - Diminuição na progressão da albuminúria - Diminuição de necessidade de hemodiálise e morte de causas renais - Maioria como prevenção secundária	Aumento de amputações
Dapagliflozina (Estudo DECLARE TIME 58)	Inibidores de SGLT2	- Redução nas internações por IC - Atua como medicamento de prevenção primária cardiovascular - Não reduziu MACE	Aumento discreto de cetoacidose diabética, infecções urinárias, gangrena Fournier e fascíte necrotizante

cardiovascular.⁹ Por outro lado, a liraglutide é uma medicação injetável e não há evidências que comprovem o benefício da mesma em associação à inibidores de DDP4.

Em contrapartida, os inibidores de SGLT2, bem discutidos nos estudos EMPA-REG, CANVAS e DECLARE mostraram benefício na insuficiência cardíaca. Importante ressaltar que o desenho do DECLARE incluiu paciente com risco cardiovascular menor que nos demais estudos da mesma classe, tornando os inibidores de SGLT2 como potencial droga de escolha para prevenção primária. Dentre eles, a canagliflozina foi associada a uma redução de eventos cardiovasculares, porém, também foi associada a um aumento das taxas de amputações enquanto que a dapagliflozina não foi relacionada a diminuição de mortalidade, mas obteve redução significativa nas internações por insuficiência cardíaca. Temos, portanto, como questionamento, o fato do *trial* DECLARE não ter reduzido MACE comparado com outras medicações da mesma classe. Uma das hipóteses seria o fato de os pacientes deste estudo apresentarem menos riscos cardiovasculares. Ainda é necessário prosseguir novas investigações. Entretanto ficou claro o efeito benéfico dos inibidores de SGLT2 quanto a diminuição de internações por IC.

CONCLUSÃO

Novas perspectivas de antidiabéticos estão disponíveis para o paciente portador de DM2. Atualmente preconiza-se medicações com segurança cardiovascular e que se encaixem ao perfil do paciente coronariopata. Dentre as medicações estudadas, os inibidores de SGLT2 e os análogos de GLP1 demonstraram não apenas segurança cardiovascular como também redução de desfechos cardiovasculares e morte. Caso a metformina associada a mudanças no estilo de vida não sejam suficientes para atingir níveis glicêmicos adequados, deve-se avaliar a introdução de tais medicações. Atentar para os inibidores de SGLT2 que não só demonstraram redução de mortalidade (estudo EMPA-REG) como também redução de internações por insuficiência cardíaca (CANVAS e DECLARE). Tais estudos não só mudaram paradigmas do tratamento de DM como também melhoraram sobrevida dessa população.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: Declaro que cada autor JFKS, ERC, MPG contribuíram individual e significativamente para o desenvolvimento do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Balakumar P, Maung-U K, Jagadeesh G. Prevalence and Prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Pharmacol Res.* 2016;113:600-9.
2. Smith JW, Marcus FI, Serokman R. Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1984;54(7):718-21.
3. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311-22.
4. Neal B, Perkovich V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57
5. Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA, Einhorn D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on The Association of SGLT-2 Inhibitors and diabetic Ketoacidosis. *Endocrine Practice.* 2016;22:753-62.
6. Ito H, Ishida H, Takeuchi Y, Antoku S, Abe M, Mifune M, et al. Long-term effect of metformin on blood glucose control in non-obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab (Lond).* 2010;7:83.
7. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 2008;24:275-86.
8. Wajsborg E, Amarah A. Liraglutide in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ter.* 2010;4: 279-90.
9. Saraiva FK, Sposito AC. Cardiovascular effects of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:142.