

SEGURANÇA CARDIOVASCULAR DOS ANTIDIABÉTICOS: REVISÃO NARRATIVA

CARDIOVASCULAR SAFETY OF ANTIDIABÉTICOS: NARRATIVE REVIEW

¹PERES, F. A. C.; ²OBRELI-NETO, P.R.

^{1e2}Curso de Farmácia–Faculdades Integradas de Ourinhos-FIO/FEMM

RESUMO

Os pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) apresentam maior risco de desfechos cardiovasculares fatais e não fatais; assim, a presença de efeito protetor cardiovascular é uma característica importante para os antidiabéticos. Esse estudo teve como objetivo revisar os resultados de ensaios clínicos com delineamento robusto referente a segurança cardiovascular dos antidiabéticos. Foi realizada uma revisão narrativa. A empagliflozina (um inibidor do co-transportador de sódio glicose tipo 2 [SGLT2]) e a liraglutida (um análogo de Glucagon Like Peptide-1 [GLP-1]) são os únicos antidiabéticos que mostraram efeito cardiovascular protetor em ensaios clínicos com delineamento robusto realizados recentemente. A metformina também mostrou efeito protetor cardiovascular em ensaio clínico com delineamento robusto realizado na década de 1990. Sulfoniluréias e inibidores da dipeptidilpeptidase-4 (DPP-4) apresentaram efeito nulo nos ensaios clínicos realizados. Os dados são inexistentes ou incertos para as demais classes de antidiabéticos. Metformina, empagliflozina, e liraglutida mostraram efeito protetor cardiovascular em ensaios clínicos com delineamento robusto.

Palavras-chave: *Diabetes mellitus* Tipo 2. Desfechos Cardiovasculares. Ensaios Clínicos.

ABSTRACT

Patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) are at increased risk of fatal and nonfatal cardiovascular outcomes; thus, the presence of cardiovascular protective effect is an important feature for antidiabetics. This study aimed to review the results of clinical trials with a robust design regarding the cardiovascular safety of antidiabetics. A narrative review was performed. Empiriflozine (a Sodium co-transporter inhibitor type 2 [SGLT2]) and liraglutide (a Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1) analogue) are the only antidiabetics to show protective cardiovascular effect in outpatient clinical trials robust performance. Metformin also showed cardiovascular protective effect in a robust clinical trial conducted in the 1990s. Sulphonylureas and dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) inhibitors had no effect in the clinical trials. The data are non-existent or uncertain for the other classes of antidiabetics. Metformin, empagliflozine, and liraglutide showed cardiovascular protective effect in robustly designed clinical trials.

Keywords: Type 2 *Diabetes mellitus*. Cardiovascular Outcomes. Clinical Trials.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônica não transmissível, caracterizada por hiperglicemia crônica decorrente de diminuição do efeito das incretinas, aumento da lipólise, aumento da reabsorção de glicose na urina, aumento da reabsorção de glicose na urina, diminuição da captação de glicose, disfunção de neurotransmissores, aumento da síntese hepática de glicose, aumento da secreção de glucagon, e/ou diminuição da secreção de insulina (DEFRONZO, 2009).

O controle inadequado da glicemia aumenta consideravelmente o risco de surgimento e progressão de complicações microvasculares (retinopatia e nefropatia) e

neuropáticas do DM. Assim, o uso de antidiabéticos que atuam nos mecanismos fisiopatológicos do DM2, associado à mudanças de estilo de vida, é uma prática frequente e necessária (OBRELI-NETO, BALDONI, GUIDONI, 2013).

Os pacientes com DM2 apresentam maior risco de desfechos cardiovasculares fatais e não fatais; devido a essa característica, muitos estudos foram e estão sendo realizados para identificar antidiabéticos que diminuam a ocorrência desses desfechos cardiovasculares (OBRELI-NETO, BALDONI, GUIDONI, 2013).

Muitas das classes de antidiabéticos lançadas recentemente foram anunciadas pela indústria farmacêutica como alternativas efetivas para redução de desfechos cardiovasculares em pacientes com DM2. Isso ocorreu porque o mecanismo de ação desses antidiabéticos teoricamente promoveria a redução desses desfechos (BAZOTTE, 2010).

Por exemplo, os inibidores da dipeptidilpeptidase-4 (DPP-4) e os análogos de *Glucagon Like Peptide-1* (GLP-1) estimulam a ação do GLP-1, pela inibição da ação da enzima responsável pela sua degradação e efeito análogo, respectivamente. O GLP-1 é um polipeptídeo que além de reduzir a concentração sanguínea de glicose também apresenta efeitos de proteção de desfechos cardiovasculares; assim, o estímulo de sua ação teoricamente exerce efeito protetor frente à esses desfechos (OBRELI-NETO, BALDONI, GUIDONI, 2013).

Outra classe lançada recentemente, os inibidores do co-transportador de sódio glicose do tipo 2 (SGLT2), reduz significativamente a pressão arterial; sendo assim, criou-se grande expectativa de que os inibidores do SGLT2 poderiam reduzir a ocorrência de desfechos cardiovasculares em pacientes com DM2.

Diferentemente dessa esperança positiva depositada nos antidiabéticos lançados mais recentemente, classes mais antigas como as sulfoniluréias são alvo de críticas e restrições de uso por muitos profissionais de saúde. Algumas sulfoniluréias, como glibenclamida e clorpropamida, ligam-se não somente ao receptor de sulfoniluréia subunidade 1 (SUR1) localizado na membrana das células beta, mas também em receptores de sulfoniluréia subunidade 2 (SUR2) localizados nos miócitos cardíacos e células endoteliais. Estudos experimentais verificaram que a ligação aos

SUR2 diminui o pré-condicionamento isquêmico, o que pode aumentar a ocorrência de desfechos cardiovasculares fatais e não fatais (SOUZA et al., 2015).

Assim, este estudo teve como objetivo avaliar os resultados de ensaios clínicos controlados que analisaram a segurança cardiovascular dos antidiabéticos.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão narrativa. Foram utilizados artigos científicos, diretrizes clínicas e terapêuticas e livros como fontes de informação. Não foram delimitados critérios de inclusão como idioma, ano de publicação, bases de dados, ou palavras chaves; as fontes de informação foram selecionadas baseadas na análise de importância realizada pelos autores dessa revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo *Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients* (EMPA-REG OUTCOME) acompanhou 7020 pacientes (4687 pacientes no grupo empagliflozina, 2333 pacientes no grupo placebo) durante um período médio de 3,1 anos. Os pacientes alocados no grupo empagliflozina apresentaram menor ocorrência do desfecho primário (morte por causas cardiovascular ou infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal) *versus* grupo placebo (hazard ratio = 0,86; intervalo de confiança 95% 0,74 – 0,99; $p = 0,04$). Não foi verificada diferença estatisticamente significativa para o desfecho secundário (desfecho primário hospitalização por angina instável) entre grupo empagliflozina e grupo placebo ($p = 0,08$). Também não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas entre grupo empagliflozina e grupo placebo para infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral não fatal (ZINMAN et al., 2015). Baseado nos resultados desses estudos a *American Diabetes Association* (ADA) recomenda que em pacientes com DM2 com controle inadequado e que apresentam doença aterosclerótica estabelecida o uso de empagliflozina deve ser considerado (ADA, 2017). Entretanto, ainda é necessário a realização de estudos com os outros

inibidores da SGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina) para verificarmos se esse efeito é exclusivo da empagliflozina, ou se trata de um efeito da classe.

O *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results: A Long Term Evaluation* (LEADER) acompanhou 9340 pacientes (4668 pacientes no grupo liraglutida, 4672 no grupo placebo), durante um tempo médio de 3,8 anos. A ocorrência do desfecho primário (morte por causas cardiovasculares ou infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal) foi significativamente inferior no grupo liraglutida *versus* grupo placebo (hazard ratio = 0,87; intervalo de confiança 95% 0,78 – 0,97; $p = 0,01$). Foram verificadas menores taxa de morte por causas cardiovasculares (hazard ratio = 0,78; intervalo de confiança 95% 0,66 – 0,93; $p = 0,007$), morte por todas as causas (hazard ratio = 0,85; intervalo de confiança 95% 0,74 – 0,97; $p = 0,02$), no grupo liraglutida *versus* grupo placebo. Não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas para infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal e hospitalização por insuficiência cardíaca (MARSO et al., 2016). Baseado nos resultados desses estudos a ADA recomenda que em pacientes com DM2 com controle inadequado e que apresentam doença aterosclerótica estabelecida o uso de liraglutida deve ser considerado (ADA, 2017). Também é necessário avaliar se esse efeito é um efeito específico do liraglutida ou algo comum à classe dos análogos de GLP-1.

O ensaio clínico controlado *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin* (TECOS) acompanhou 14735 pacientes (7332 pacientes no grupo sitagliptina, 7339 pacientes no grupo placebo) durante um período médio de 3 anos, não encontrou diferença estatisticamente significativa no desfecho cardiovascular primário do estudo (morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, ou hospitalização por angina instável (GREEN et al., 2015). O ensaio clínico *Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus (SAVOR)–Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 53 trial* acompanhou 16492 pacientes (8220 pacientes no grupo saxagliptina, 8212 pacientes no grupo placebo) durante um período médio de 2,1 anos, não encontrou diferença estatisticamente significativa no desfecho cardiovascular primário do estudo (morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal, ou

acidente vascular cerebral não fatal) (SCIRICA et al., 2013). O ensaio clínico *Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care* (EXAMINE) acompanhou 5380 pacientes (2701 pacientes no grupo alogliptina, 2679 pacientes no grupo placebo) durante um período mediano de 18 meses, não encontrou diferença estatisticamente significativa no desfecho cardiovascular primário do estudo (morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal, ou acidente vascular cerebral não fatal) (WHITE et al., 2013). Baseado nesses ensaios clínicos os inibidores da DPP-4 apresentam efeito nulo nos desfechos cardiovasculares.

O ensaio clínico *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) verificou que o grupo intervenção (uso de gliclazida combinada com outros antidiabéticos; meta de hemoglobina glicada mais rígida) apresentou ocorrência semelhante de desfechos primários (infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou morte por causas cardiovasculares) ao grupo controle (uso de antidiabéticos diferentes da gliclazida; meta de hemoglobina glicada menos rígida) (ACCORD et al., 2008). No ensaio clínico *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) as sulfoniluréias (glibenclamida) não aumentaram a ocorrência de desfechos cardiovasculares (UKPDS, 1998). Assim, apesar de estudos observacionais sugerirem maior risco de complicações cardiovasculares em pacientes utilizando sulfoniluréias, isso não foi verificado nos ensaios clínicos realizados até o momento. A segurança cardiovascular da metformina foi avaliada no UKPDS, onde foi verificado que em pacientes com sobrepeso ou obesidade, com DM2, o uso de metformina reduziu a ocorrência de qualquer desfecho relacionado ao DM2 (32%), risco de morte relacionada ao DM2 (42%), risco de mortalidade (36%), risco de infarto do miocárdio (39%) (UKPDS, 1998). A maioria das diretrizes clínicas e terapêuticas recomendam a metformina como antidiabético de primeira escolha no tratamento do DM2 (ADA, 2017).

Referente as outras classes de antidiabéticos os ensaios clínicos que avaliaram sua segurança cardiovascular foram delineados de forma não robusta, ou não foram realizados.

CONCLUSÃO

Os ensaios clínicos realizados até o presente momento verificaram que empagliflozina e liraglutida reduzem a ocorrência de desfechos cardiovasculares; os demais antidiabéticos apresentam efeito nulo na ocorrência desses desfechos. É necessário a realização de estudos comparativos entre os antidiabéticos para determinar se alguma classe apresenta maior efeito protetor do que outra.

REFERÊNCIAS

ACCORD et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. **The New England Journal of Medicine**, London, v.358, n.24, p.2545-2559, 2018.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA) . Standards of medical care in Diabetes – 2017. **Diabetes Care**, Chicago, v.40, n.supl.1, p.1-142, 2017.

BAZOTTE, R.B. **Cuidado farmacêutico. Paciente diabético**. Rio de Janeiro: Medbook; 2010.

DEFRONZO RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. **Diabetes**, New York, v.58, n.4, p.773-795, 2009.

GREEN, J.B. et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. **The New England Journal of Medicine**, London, v.373, n.3, p.232-242, 2015.

MARSO, S.P. et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes.

The New England Journal of Medicine, London, v.375, n.4, p.311-322, 2016.

OBRELI-NETO, P.R.; BALDONI, A.O.; GUIDONI, C.M. **Farmacoterapia. Guia terapêutico de doenças mais prevalentes**. São Paulo: Pharmabooks; 2013.

SCIRICA, B.M. et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. **The New England Journal of Medicine**, London, v.373, n.22, p.2117-2128, 2013.

SOUZA, C.T. et al. Os inibidores do co-transportador de sódio glucose 2 são alternativas viáveis no tratamento do diabetes mellitus tipo 2. **Electronic Journal of Pharmacy**, Goias, v.12, n.4, p.93-100, 2015.

UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). **The Lancet**, n.352, n.9131, p.837-853, 1998.

WHITE, W.B. et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. **The New England Journal of Medicine**, London, v.369, n.14, p.1327-1335, 2013.

ZINMAN, B. et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. **The New England Journal of Medicine**, London, v.369, n.14, p.1317-1326, 2015.