

ARTIGO ORIGINAL

Eventos cardiovasculares associados a inibidores do cotransportador de glicose-sódio 2 vs. outras medicações redutoras da glicose: o estudo CVD-REAL



Mikhail Kosiborod, MD^a Carolyn S.P. Lam, MBBS, PHD,^{b,c} Shun Kohsaka, MD,^d Dae Jung Kim, MD,^e Avraham Karasik, MD,^f Jonathan Shaw, MD,^g Navdeep Tangri, MD, PHD,^h Su-Yen Goh, MD,ⁱ Marcus Thuresson, PHD,^j Hungta Chen, PHD,^k Filip Surmont, MD,^l Niklas Hammar, PHD,^{m,n} Peter Fenici, MD,^o em nome do Grupo de estudos e pesquisadores do CVD-REAL.

RESUMO

CONTEXTO Alguns ensaios clínicos randomizados demonstraram que o uso de inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT-2i) reduz o risco de eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2 (DT2) e alto risco cardiovascular (CV). Segundo dados prévios do mundo real, SGLT-2i podem produzir efeitos semelhantes em pacientes com DT2 com um perfil de risco mais amplo, mas tais estudos concentraram-se na insuficiência cardíaca e no desfecho óbito e restringiram-se aos Estados Unidos e Europa.

OBJETIVOS Analisar uma série de desfechos CV em pacientes que iniciaram tratamentos com SGLT-2i ou outras medicações redutoras da glicose (oMRG) em seis países da região Ásia-Pacífico, do Oriente Médio e da América do Norte.

MÉTODOS Utilizaram-se solicitações de reembolso, prontuários médicos e registros nacionais para identificar novos usuários de SGLT-2i e oMRG na Coreia do Sul, Japão, Cingapura, Israel, Austrália e Canadá. Os escores de propensão para o início do tratamento com SGLT-2i foram calculados separadamente para cada país, com pareamento 1:1. As razões de risco para óbito, internação por insuficiência cardíaca (IIC), óbito ou IIC, infarto do miocárdio (IM) e acidente vascular cerebral (AVC) foram avaliadas por país e agrupadas por meio de metanálise ponderada.

RESULTADOS Após o pareamento por propensão, observaram-se 235.064 episódios de início do tratamento em cada grupo; ~27% da população já tinha DCV estabelecida. As características dos pacientes mostraram-se bem equilibradas entre os grupos. A dapagliflozina, empagliflozina, iverapragliflozina, canagliflozina, tofogliflozina e luseogliflozina representaram 75%, 9%, 8%, 4%, 3% e 1% do tempo de exposição no grupo SGLT-2i, respectivamente. O uso de SGLT-2i vs. oMRG foi associado a um menor risco de óbito (RR: 0,51; intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,37 a 0,70; $p < 0,001$), IIC (RR: 0,64; IC 95%: 0,50 a 0,82; $p = 0,001$), óbito ou IIC (RR: 0,60; IC 95%: 0,47 a 0,76; $p < 0,001$), IM (RR: 0,81; IC 95%: 0,74 a 0,88; $p < 0,001$) e AVC (RR: 0,68; IC 95%: 0,55 a 0,84; $p < 0,001$). Os resultados foram direcionalmente consistentes em ambos os países e subgrupos de pacientes, incluindo aqueles com e sem doença CV.

CONCLUSÕES Neste grande estudo internacional de pacientes com DM2 das regiões Ásia-Pacífico, Oriente Médio e América do Norte, o início do tratamento com SGLT-2i esteve associado a um menor risco de eventos CV em uma ampla gama de desfechos e características dos pacientes. (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of SGLT-2 Inhibitors [CVD-REAL]; NCT02993614). © 2018 Os Autores. Publicado pela Elsevier em nome da American College of Cardiology Foundation.



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe do JACC, Dr. Valentin Fuster.



^a Department of Cardiovascular Disease, Saint Luke's Mid America Heart Institute e University of Missouri-Kansas City, Kansas City, Missouri, EUA; ^b National Heart Centre, Cingapura e SingHealth Duke-NUS, Cingapura; ^c University Medical Centre Groningen, Groningen, Holanda; ^d Department of Cardiology, Keio University School of Medicine, Tóquio, Japão; ^e Department of Endocrinology and Metabolism, Ajou University School of Medicine, Suwon, República da Coreia; ^f Institute of Endocrinology, Tel Aviv University e Maccabi Healthcare Israel, Tel Aviv, Israel; ^g Clinical and Population Health, Baker Heart and Diabetes Institute, Melbourne, Victoria, Austrália; ^h Department of Internal Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá; ⁱ Department of Endocrinology, Singapore General Hospital, Cingapura; ^j Statisticon AB, Uppsala, Suécia; ^k AstraZeneca, Gaithersburg, Maryland, EUA; ^l AstraZeneca, Luton, Reino Unido; ^m Karolinska Institutet, Estocolmo, Suécia; ⁿ AstraZeneca, Gotemburgo, Suécia; e ^o AstraZeneca, Cambridge, Reino Unido. Artigo recebido em 5 de março de 2018; aceito em 5 de março de 2018. Este estudo foi financiado pela AstraZeneca. Dr. Kosiborod recebeu bolsas de pesquisa da AstraZeneca e da Boehringer Ingelheim; atuou em comitês de assessoria da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Amgen, Sanofi, Glytec, Novo Nordisk, ZS Pharma, Janssen, Merck (Diabetes) e Novartis; e atuou como consultor para a AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Sanofi, GlaxoSmithKline, Janssen, Intarcia, Merck (Diabetes), Novo Nordisk, Glytec e ZS Pharma. Dra. Lam recebeu apoio de pesquisa da Boston Scientific, Bayer, Thermo Fisher, Medtronic e Vifor Pharma; e atuou como consultora para a Bayer, Novartis, Takeda, Merck, AstraZeneca, Janssen Research & Development, Menarini, Boehringer Ingelheim, Abbott Diagnostics, Corvia, Stealth BioTherapeutics, Roche e Amgen. Dr. Kohsaka recebeu bolsas da Bayer Yakuhin e da Daiichi-Sankyo; recebeu honorários de palestras da Bayer Yakuhin e da Bristol-Myers Squibb;

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS****BRA**, bloqueador dos receptores de angiotensina**DCV**, doença cardiovascular**DT2**, diabetes tipo 2**ECA**, enzima conversora de angiotensina**IC**, intervalo de confiança**IIC**, internação por insuficiência cardíaca**IM**, infarto do miocárdio**MTC**, morte por todas as causas**oMRG**, outras medicações redutoras da glicose**RR**, razão de risco**SGLT-2i**, inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2**TI**, taxa de incidência

As doenças cardiovasculares (DCVs) ainda são a maior causa de mortalidade e morbidade em pacientes com diabetes tipo 2 (DT2). A maioria dos pacientes com DT2 reside fora dos Estados Unidos e da Europa, com a maior parcela ocupando a região da Ásia-Pacífico e com uma população expressiva no Oriente Médio (1, 2, 3). Essas regiões também têm apresentado um aumento acentuado na prevalência de DT2 (1, 2). Sugere-se que haja diferenças importantes nas características dos pacientes, padrões de tratamento e tipos de eventos CV adversos vivenciados por pacientes em diferentes regiões do mundo [por exemplo, derrames cerebrais são muito mais comuns na Ásia (4)]. No entanto, os desfechos na população com DT2 em geral, especialmente aqueles associados a tratamentos medicamentosos novos em regiões fora da América

do Norte e da Europa, ainda não foram descritos na literatura. Considerando esta lacuna de conhecimento na Ásia, o Estudo Colaborativo de Coorte Ásia-Pacífico (Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration) reuniu estudos retrospectivos da região e confirmou que o DT2 estava associado a um aumento de duas vezes no risco de DCVs e a um aumento de ~67% no risco de mortes por todas as causas (MTC) na população asiática, com uma razão de risco (RR) ainda maior na população jovem (5).

Ensaio clínico recentes sobre doenças cardiovasculares demonstraram uma redução significativa em eventos cardiovasculares adversos graves, óbitos e internações por insuficiência cardíaca (IIC) com o uso de inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT-2i) em pacientes com DT2, a maioria com DCVs já estabelecidas (6, 7, 8); no entanto, apenas uma minoria dos participantes desses ensaios foi recrutada fora dos Estados Unidos e da Europa. Em 2017, um grande estudo farmacoepidemiológico (Eficácia Comparada dos Desfechos Cardiovasculares em Novos Usuários de Inibidores do Cotransportador de Sódio-glicose 2, ou CVD-REAL na sigla em inglês) demonstrou que os SGLT-2i estão associados a efeitos cardiovasculares semelhantes entre agentes (o que sugere um efeito de classe), bem como em uma população mais ampla com DT2, incluindo indivíduos com um perfil de risco mais baixo (9). No entanto, essas análises iniciais concentraram-se em um número limitado de desfechos (MTC e IIC) e incluíram apenas pacientes dos Estados Unidos e da Europa.

Na Ásia-Pacífico e no Oriente Médio, ainda não foram conduzidos estudos comparativos de eficácia suficientemente amplos e bem desenhados que comparem os desfechos cardiovasculares de diferentes terapias para DT2. Considerando os potenciais benefícios cardiovasculares dos SGLT-2i, é especialmente importante compreender os efeitos associados ao uso desses agentes na prática clínica do mundo real em várias regiões do mundo e em um contexto maior de desfechos cardiovasculares. Assim, com base em fontes de dados bem estabelecidas, avaliamos a relação entre o início dos tratamentos com SGLT-2i e oMRG e uma série de desfechos cardiovasculares em mais de 400.000 pacientes de três grandes regiões do mundo: Ásia-Pacífico (Coreia do Sul, Japão, Cingapura e Austrália), Oriente Médio (Israel) e América do Norte (Canadá).

MÉTODOS

FONTES DOS DADOS. Foram analisados prontuários médicos anônimos em seis países (Coreia do Sul, Japão, Cingapura, Israel, Austrália e Canadá). Na Coreia do Sul, utilizamos informações do serviço de Seguro de Saúde Nacional. O Seguro de Saúde Nacional fornece uma base de dados centralizada com dados longitudinais de cerca de 97% da população coreana e está vinculado ao Cadastro Nacional de Falecidos do país (10, 11).

No Japão, utilizamos a Medical Data Vision Co., Ltd., uma base de dados hospitalar contendo registros administrativos e de laboratório vinculada à Combinação de Procedimentos e Diagnósticos, o sistema japonês de pagamento hospitalar com taxas fixas. Essa base de dados cobre mais de 10 milhões de pacientes no país, o que corresponde a cerca de 20% do total da população. As características demográficas, incluindo a distribuição por idade e sexo desses pacientes, são bastante semelhantes às estatísticas nacionais no Japão (12, 13, 14).

Em Cingapura, analisamos o Registro de Diabetes SingHealth, um registro clínico abrangente que cobre o maior grupo de saúde pública do país e inclui dados ambulatoriais e de internação de cerca de 193.000 indivíduos (15). O Registro de Diabetes SingHealth está vinculado a outras fontes de dados (por exemplo, financeiros) por meio do Sistema Eletrônico de Inteligência em Saúde SingHealth. As informações dos pacientes também são mapeadas para os dados de desfecho disponíveis no Banco de Dados Cardíacos de Cingapura (16), um registro

e recebeu honorários de consultoria da Pfizer. Dr. Kim recebeu apoio financeiro da LG Life Sciences, Chong Kun Dang e AstraZeneca; atuou como consultor da AstraZeneca, Novo Nordisk e Sanofi; e recebeu honorários como palestrante da Novo Nordisk, Takeda, Handok, CJ Healthcare, Chong Kun Dang, Merck Sharp and Dohme, Hanmi e AstraZeneca. Dr. Karasik recebeu bolsas e honorários de consultoria da AstraZeneca, Novo Nordisk, Merck e Boehringer Ingelheim. Dr. Shaw recebeu honorários como consultor e palestrante da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp and Dohme, Mylan, Novartis, Novo Nordisk e Sanofi. Dr. Tangri recebeu honorários de consultoria da Otsuka, Tricida e AstraZeneca; recebeu apoio de pesquisa da AstraZeneca, inclusive para este trabalho; e seu programa de pesquisa é financiado pelo Instituto Canadense de Pesquisa e Pesquisa em Saúde de Manitoba. Dra. Goh recebeu bolsas institucionais da AstraZeneca, Medtronic e Sanofi; e recebeu honorários pela participação em comitês de assessoria da Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Medtronic e Sanofi. Dr. Thureson trabalha para a Statisticon, da qual a AstraZeneca é cliente; e atuou como consultor estatístico para a AstraZeneca. Drs. Chen, Surmont, Hammar e Fenici atuam na AstraZeneca. Dr. Fenici possui ações na AstraZeneca.

nacional que coleta informações epidemiológicas e clínicas sobre procedimentos e doenças cardiovasculares (17). Em um país onde 80% dos cuidados de saúde ocorrem em instituições públicas, esta é uma fonte rica de dados nacionais, habitualmente usados para fins diversos de relatórios de qualidade e pesquisa.

Em Israel, a Organização de Gerenciamento de Saúde Maccabi é a segunda maior instituição do tipo no país, contando com dados médicos completos de mais de 100.000 pacientes com DT2 (18). Esse registro compreensivo inclui dados sobre cuidados primários e secundários, procedimentos ambulatoriais e de internação, testes de laboratório e administração de medicamentos. Ele foi desenvolvido e validado para o monitoramento de doenças crônicas, incluindo diabetes e desfechos cardiovasculares (18, 19, 20).

Na Austrália, o Esquema Nacional de Serviços de Diabetes inclui entre 80% e 90% de toda a população com a doença (21). O Esquema Nacional de Serviços de Diabetes está vinculado à base de dados do Esquema de Benefícios Farmacêuticos e ao Índice Nacional de Óbitos, o que permite reunir dados tanto sobre o uso de medicamentos quanto sobre status vitais, respectivamente. Os vínculos foram estabelecidos pelo Instituto Australiano de Saúde e Bem-estar usando técnicas de correspondência probabilística, conforme descrito em outros estudos (22).

No Canadá, o Repositório de Dados de Pesquisa de Saúde Populacional do Centro de Políticas de Saúde de Manitoba é uma coleção abrangente de informações administrativas, de registro, de pesquisa e outros dados relacionados primariamente aos habitantes da província de Manitoba. Nessa região, os dados sobre medicamentos controlados comercializados em pontos de venda estão reunidos na Rede de Informações do Programa de Medicamentos, um banco de dados online que conecta a agência governamental Manitoba Health às farmácias da província (23). Informações sobre dispensações farmacêuticas, prescrições indicativas de potenciais problemas de uso de medicamentos, prescrições não judiciosas, programas auxiliares e produtos não medicamentosos são coletadas de todos residentes de Manitoba em tempo real, independentemente da cobertura de seguro ou do pagador final. A Rede de Informações do Programa de Medicamentos pode ser vinculada a outras bases de dados administrativas, como a da Comissão de Serviços em Saúde de Manitoba, a da Agência de Estatísticas Vitais e ao banco de dados de altas hospitalares do Instituto Canadense de Informações em Saúde. O vínculo se dá por meio de um número único de identificação pessoal e de saúde atribuído a todos os residentes de Manitoba. Juntas, essas bases de dados de saúde capturam todos os medicamentos controlados, internações hospitalares e solicitações de reembolso médico para mais de 98% dos residentes (24).

COORTE DE PACIENTES. Todos os episódios de início de tratamento com SGLT-2i ou oMRG em pacientes com DT2 [conforme definidos pelos códigos diagnósticos padrão (Tabela Online 1), exceto na Austrália, onde foram definidos com base no diagnóstico clínico de DT2 efetuado por médicos ou enfermeiros especialistas em diabetes] foram identificados em cada país, começando pela data da primeira prescrição ou dispensação farmacêutica dos SGLT-2i em cada região (a data de início abrangeu o período de dezembro de 2013, na Austrália, até abril de 2015, em Israel). Episódios de início do tratamento foram definidos como o fornecimento/preenchimento de uma prescrição (seja como terapia inicial ou complementar) para qualquer SGLT-2i (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina em todos os países; ipragliflozina na Coreia do Sul e no Japão; e tofogliflozina e luseogliflozina no Japão) ou oMRG (incluindo classes de medicamentos orais ou injetáveis), bem como combinações em doses fixas, sem prescrições emitidas para essas classes de medicamentos no ano anterior. Os critérios de inclusão adicionais foram: ter 18 anos de idade ou mais no momento do episódio inicial e contar com um histórico de informações de mais de um ano na base de dados. Pacientes com diabetes gestacional ou tipo 1 foram excluídos. Os pacientes foram acompanhados desde a data de referência (início do tratamento com SGLT-2i ou oMRG) até o final do tratamento (apenas análise por protocolo), migração/saída da clínica/base de dados, última data de coleta dos dados, data do desfecho ou data de censura (de junho de 2016, na Austrália, até novembro de 2017, em Cingapura).

DESFECHOS. Os desfechos incluíram MTC (cujos dados estavam disponíveis em todos os países), internações por insuficiência cardíaca, desfechos compostos de MTC ou internações por insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio (IM) e acidente vascular cerebral (AVC) (cujos dados estavam disponíveis em todos os países exceto Austrália). Os desfechos foram definidos como códigos de diagnóstico principal de alta hospitalar (Tabela Online 2). Cabe notar que, no Japão e em Cingapura, para o desfecho MTC, apenas informações sobre mortes hospitalares estavam disponíveis. No entanto, mortes hospitalares representam a maioria dos eventos fatais nesses países (25, 26).

ANÁLISE ESTATÍSTICA. Analisamos as características no início do estudo por meio de estatísticas descritivas. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequência e porcentagem, e as variáveis contínuas, como média \pm DP. Para variáveis contínuas, tais como a idade, calculou-se a média geral por meio de uma estimativa aproximada das médias específicas dos países, ponderada de acordo com o número de pacientes em cada local. A porcentagem de agentes individuais e

suas respectivas contribuições para o tempo total de exposição ao SGLT-2i para o grupo SGLT-2i, bem como a porcentagem de classes dos fármacos de referência individuais para o grupo de oMRG, foram descritos por país e no geral.

Para a análise primária, utilizamos uma abordagem que permitisse incluir todos os episódios de início de tratamento com SGLT-2i e oMRG. Consequentemente, cada paciente pode ter contribuído com mais de um episódio de início do tratamento com medicações para a redução da glicose. Um único indivíduo poder ter iniciado terapias com diferentes classes de medicamentos (por exemplo, SGLT-2i e várias classes de oMRG) e em diferentes momentos. A consequente dependência entre episódios relativos a um mesmo paciente foi contabilizada nas análises estatísticas com o uso de um estimador robusto para a variância. Tal método costuma ser usado para observações agrupadas (neste caso, com o possível agrupamento de mais de um episódio de início de tratamento para um mesmo paciente) e é uma maneira de ajustar estatisticamente o intervalo de confiança (IC) de modo a levar tais agrupamentos em conta (27). Consideramos esta abordagem como a mais adequada porque vários pacientes podem ter iniciado tanto os SGLT-2i quanto os oMRG durante o período do estudo. Isso maximiza a possibilidade de um pareamento adequado para os episódios de início de tratamento com SGLT-2i e oMRG e, ao mesmo tempo, atribui adequadamente o tempo de exposição a SGLT-2i ao grupo dos SGLT-2i e o tempo de exposição a oMRG ao grupo oMRG para cada paciente.

Desenvolveu-se um escore de propensão não-parcial para o início dos SGLT-2i (separadamente em cada país) e para cada episódio individual de início de um novo tratamento. Todas as variáveis disponíveis em cada país que possam ter afetado a atribuição ou os resultados do tratamento foram incluídas no escore de propensão e estão listadas na [Tabela Online 3](#). Cabe observar que, na Austrália, as informações basais de comorbidade não estavam disponíveis. Com base nos escores de propensão, os episódios de início de tratamento com SGLT-2i foram pareados 1:1 com os episódios de início de tratamento com oMRG. O pareamento por propensão foi calculado com base nas diferenças padronizadas das características dos pacientes após o pareamento. Após o pareamento por propensão, considerou-se haver um desequilíbrio significativo nos casos com uma diferença padronizada >10% entre os dois grupos.

As taxas de incidência para todos os desfechos foram avaliadas por grupo de tratamento. Apenas a primeira ocorrência de cada desfecho foi incluída, e a taxa de incidência (TI) bruta em cada grupo foi calculada como o número de eventos dividido pelo número total de pessoas-ano em risco. Os tempos decorridos até o primeiro evento dos grupos SGLT-2i e oMRG foram com-

parados utilizando-se o modelo de riscos proporcionais de Cox. Eles foram apresentados como RR e IC 95% para cada desfecho conforme o país. Nos casos em que o mesmo paciente iniciou o tratamento com SGLT-2i e, posteriormente, com oMRG (ou vice-versa), qualquer desfecho ocorrido após o início do tratamento com oMRG foi contabilizado em ambos os grupos de tratamento. Para contabilizar a dependência entre vários episódios de início do tratamento para um mesmo indivíduo dentro de um determinado período, utilizamos um estimador robusto para a variância nos modelos de Cox, conforme mencionado anteriormente (27). Na análise primária por intenção de tratar, os pacientes foram acompanhados desde o início do tratamento até a ocorrência do primeiro evento de desfecho ou até a data de censura (o que viesse primeiro), independentemente da continuação ou descontinuação do tratamento de referência.

Em seguida, agrupamos as RRs (IC 95%) para cada desfecho de cada país de modo a obter um sumário ponderado geral (28) em que foram implementados modelos de efeitos aleatórios com ponderação de variância inversa para cada país (29). Produzimos gráficos em floresta exibindo as RRs (IC 95%) específicas de cada país e a RR geral agrupada (IC 95%). Posteriormente, repetimos as análises de todos os desfechos em vários subgrupos de pacientes para verificar se as associações entre SGLT-2i e oMRG e os desfechos cardiovasculares diferiam com base nas características demográficas ou nas características clínicas e de tratamento dos pacientes. Essas análises de subgrupos pré-especificados foram ajustadas para múltiplas covariáveis, incluindo idade; sexo; fragilidade; histórico de insuficiência cardíaca, IM e fibrilação atrial; hipertensão (se disponível); obesidade/índice de massa corporal (se disponível); duração do diabetes (se disponível); e uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou bloqueadores do receptor da angiotensina (BRAs), betabloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio, estatinas, diuréticos em alça e diuréticos tiazídicos.

Para testar a estabilidade dos achados, conduzimos várias análises de sensibilidade. Primeiramente, ajustamos os dados da análise primária para várias covariáveis além do pareamento por escore de propensão (conforme mencionado anteriormente). Em segundo lugar, repetimos as análises de cada desfecho usando uma abordagem por protocolo na qual censuramos o seguimento diante da descontinuação do tratamento de referência. Em terceiro lugar, para avaliar melhor a robustez da abordagem de seleção de pacientes, conduzimos uma análise adicional em que atribuímos os pacientes ao grupo SGLT-2i ou oMRG com base apenas no primeiro episódio de início do tratamento redutor da glicose durante o período do estudo (por exemplo, um paciente cuja primeira nova prescrição após a data de início do estudo tenha sido um

SGLT-2i foi colocado no grupo SGLT-2i, e um paciente cuja primeira nova prescrição tenha sido oMRG foi colocado no grupo oMRG). Assim, garantimos que nenhum dos pacientes incluídos nesta análise de sensibilidade tivesse iniciado oMRG (antes do início do tratamento com o agente de referência) durante o período de inclusão no estudo. Vale notar que o início do período de inclusão no estudo foi definido como a data em que o primeiro SGLT-2i foi introduzido em cada país (e, portanto, muda conforme o local). Nesta análise do “primeiro usuário novo”, contamos apenas um episódio (em vez de vários) de início do tratamento para cada paciente – ou, mais especificamente, o primeiro episódio de início do tratamento de redução da glicose durante o período de inclusão no estudo. Após a seleção de pacientes, desenvolvemos um escore de propensão para o início do SGLT-2i e um pareamento por propensão de 1:1 seguindo o mesmo método descrito para a análise primária. Em quarto lugar, considerando que apenas mortes hospitalares foram avaliadas no Japão e em Cingapura, repetimos as análises para MTC após excluir os dados desses dois países. Por fim, considerando que as informações sobre comorbidades basais não estavam disponíveis (e, portanto, não haviam sido incluídas no modelo de propensão) na Austrália, repetimos as análises de MTC excluindo os dados desse país.

Devido à natureza anônima dos prontuários médicos, não obtivemos consentimento informado. As análises dos dados anônimos foram conduzidas de acordo com as leis e regulações locais e foram aprovadas pelos respectivos comitês científicos/éticos/de dados de cada região. O estudo foi conduzido conforme o protocolo de estudo pré-definido. As análises específicas de cada país foram conduzidas por grupos acadêmicos/estatísticos independentes. As meta-análises foram conduzidas pela Statisticon e foram validadas por estatísticos acadêmicos independentes no St. Luke’s Mid America Heart Institute, no Kansas.

RESULTADOS

POPULAÇÃO DO ESTUDO. Foi identificado um total de 3.917.551 episódios de início de tratamento com SGLT-2i ou oMRG em um total de 2.581.980 pacientes individuais, dos quais 249.348 receberam SGLT-2i e 3.668.203 receberam oMRG (Figura 1). Antes do pareamento por propensão, os pacientes que iniciaram SGLT-2i eram mais jovens e tinham taxas mais baixas de doença renal crônica, taxas semelhantes de comorbidades cardiovasculares e taxas mais altas de complicações microvasculares. O uso de estatinas, inibidores da ECA, BRAs e betabloqueadores mostrou-se maior, e o uso de diuréticos em alça mostrou-se menor em pacientes que iniciaram os SGLT-2i do que naqueles que iniciaram oMRG. Comparados àqueles que receberam

oMRG, pacientes que receberam SGLT-2i tinham maior probabilidade de receber outros tipos de medicamentos redutores da glicose no início do estudo antes do pareamento (Tabela Online 4).

Após o pareamento por propensão, identificamos um total de 470.128 episódios de início de tratamento com SGLT-2i ou oMRG em 447.106 pacientes, com um total final de 235.064 pacientes em cada grupo de tratamento (Figura 1). As características basais mostraram-se bem equilibradas após o pareamento entre os grupos, tanto no geral quanto por país (Tabela 1), com diferenças padronizadas $\leq 3\%$ para todas as variáveis (Tabela 1, Figura Online 1). A média de idade foi de 57 anos; 45% da amostra pertencia ao sexo feminino; e $\sim 27\%$ apresentou DCV estabelecida. No geral, $\sim 65\%$ dos pacientes receberam estatinas, $\sim 62\%$ receberam anti-hipertensivos, $\sim 54\%$ receberam inibidores da ECA/BRAs, e $\sim 74\%$ receberam metformina.

A distribuição de compostos de SGLT-2i específicos no grupo SGLT-2i e as classes de medicamentos de referência no grupo oMRG constam na Tabela Online 5 e na Tabela Online 6, respectivamente. Em termos de tempo total de exposição, a dapagliflozina contribuiu com 75%, seguida pela empagliflozina, com 9%, e por outros SGLT-2i, com 1% a 8% (Tabela 2).

SGLT-2i E MTC. Para a análise primária, o tempo médio de seguimento foi de 374 dias para o grupo SGLT-2i e 392 dias para o grupo oMRG. O tempo médio de seguimento por grupo de tratamento para países individuais e em geral está presente na Tabela Online 7. Em mais de 493.380 pessoas-ano de seguimento, contaram-se 5.216 eventos, dos quais 1.930 ocorreram no grupo SGLT-2i (TI de 0,80 por 100 pessoas-ano) e 3.286 no grupo

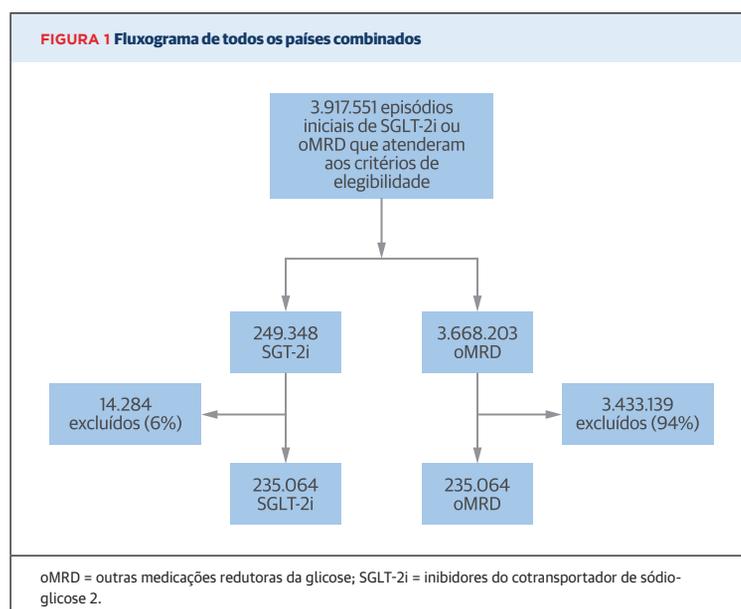


FIGURA 1 Fluxograma de todos os países combinados (após o pareamento)

	SGLT-2i (n = 235.064)	oMRG (n = 235.064)	Diferença padronizada (%)
Idade, anos (DP)	56,7 (12,0)	56,7 (12,9)	0,4
Mulheres	105.843 (45,0)	106.863 (45,5)	0,9
Histórico CV	59.222 (26,8)	56.576 (25,6)	2,7
Infarto do miocárdio	7.624 (3,4)	7.479 (3,4)	0,4
Angina instável	12.480 (5,6)	12.235 (5,5)	0,5
Insuficiência cardíaca	15.151 (6,8)	14.741 (6,7)	0,7
Fibrilação atrial	6.026 (2,7)	5.843 (2,6)	0,5
Acidente vascular cerebral	20.983 (9,5)	20.153 (9,1)	1,3
DAP	2.446 (1,1)	2.384 (1,1)	0,3
Doença microvascular	116.370 (52,6)	114.630 (51,8)	1,6
DRC	4.211 (1,9)	4.021 (1,8)	0,6
Fragilidade (sim)*	14.758 (6,7)	14.912 (6,7)	0,3
Metformina	173.783 (73,9)	175.266 (74,6)	1,4
Sulfonilureia	121.209 (51,6)	119.466 (50,8)	1,5
Inibidores de DPP-4	130.674 (55,6)	128.096 (54,5)	2,2
Tiazolidinediona	30.503 (13,0)	29.573 (12,6)	1,2
Agonista do receptor de GLP-1	6.163 (2,6)	6.022 (2,6)	0,4
Insulina	46.486 (19,8)	44.480 (18,9)	2,2
Terapia com anti-hipertensivos	147.166 (62,6)	145.014 (61,7)	1,9
Diuréticos em alça	16.451 (7,0)	16.100 (6,8)	0,6
Diuréticos de teto baixo	17.608 (7,5)	17.173 (7,3)	0,7
Inibidores de ECA	20.199 (8,6)	20.062 (8,5)	0,2
BRAs	109.620 (46,6)	109.347 (46,5)	0,2
Terapia com estatinas	153.694 (65,4)	153.466 (65,3)	0,2
Betabloqueadores	44.786 (19,1)	43.947 (18,7)	0,9
Antagonistas da aldosterona	6.719 (2,9)	6.548 (2,8)	0,4
Ano de referência			
2013	741 (1,5)	660 (1,3)	1,4
2014	31.639 (14,0)	32.009 (14,2)	0,5
2015	71.405 (32,3)	71.485 (32,3)	0,1
2016	116.940 (52,8)	115.997 (52,4)	0,9
2017	14.339 (27,0)	14.913 (28,1)	2,4

Os valores são n (%), exceto se declarado o contrário. * Fragilidade, internação por >3 dias consecutivos no ano anterior (31, 32, 33, 34, 35).
BRAs = bloqueadores dos receptores de angiotensina; CV = cardiovascular; DAP = doença arterial periférica; DP = desvio padrão; DPP-4 = dipeptidil peptidase-4; DRC = doença renal crônica; ECA = enzima de conversão da angiotensina; GLP-1 = peptídeo semelhante ao glucagon 1 ; oMRG = outras medicações reductoras da glicose; SGLT-2i = inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2.

oMRG (TI de 1,30 por 100 pessoas-ano; a taxa de evento por grupo de tratamento consta na Tabela Online 8). O início do tratamento com SGLT-2i vs. oMRG foi associado a um menor risco de MTC (abordagem por intenção de tratar não ajustada; RR agrupada: 0,51; IC 95%: 0,37 a 0,70; $p < 0,001$) (Figura 2A). As RRs favoreceram consistentemente os SGLT-2i em vez das oMRG em cada país. Observaram-se resultados semelhantes nas análises ajustadas por intenção de tratar e por protocolo (Figura Online 2A, Figura Online 3A). Na análise de sensibilidade usando o “desenho de primeiro usuário novo”, a magnitude da associação entre o início do tratamento com SGLT-2i e o menor risco de MTC foi atenuada. Ainda assim, as estimativas pontuais continuaram a favorecer fortemente o SGLT-2i em relação às oMRG e continuaram tendo alta significância estatística (Figura Online 4A e Figura Online 4F). Os resultados também permane-

ceram consistentes nas análises de sensibilidade após excluir os dados do Japão e de Cingapura (Figura Online 5), bem como na análise de sensibilidade sem os dados da Austrália (Figura Online 6).

SGLT-2I E IIC. Em mais de 441.357 pessoas-ano de seguimento, houve 5.997 eventos, dos quais 2.646 ocorreram no grupo SGLT-2i (TI de 1,23 por 100 pessoas-ano) e 3.351 no grupo oMRG (TI de 1,48 por 100 pessoas-ano; a taxa de evento por grupo de tratamento consta na Tabela Online 8). O início do tratamento com SGLT-2i vs. oMRG foi associado a um menor risco de IIC (abordagem por intenção de tratar não ajustada; RR agrupada: 0,64; IC 95%: 0,50 a 0,82; $p = 0,001$) (Figura 2B). As RRs favoreceram consistentemente os SGLT-2i em vez das oMRG em cada país. Observaram-se resultados semelhantes nas análises por intenção de tratar, ajustadas e por protocolo (Figura Online 2B, Figura Online 3B). Na análise de sensibilidade usando o “desenho de primeiro usuário novo”, a magnitude da associação entre o início do tratamento com SGLT-2i e o menor risco de IIC foi atenuada. Ainda assim, as estimativas pontuais continuaram a favorecer fortemente o SGLT-2i em relação às oMRG e continuaram tendo alta significância estatística (Figura Online 4B e Figura Online 4F).

SGLT-2I E DESFECHO COMPOSTO DE IIC OU ÓBITO. Em mais de 441.357 pessoas-ano de seguimento, houve 9.788 eventos, dos quais 4.118 ocorreram no grupo SGLT-2i (TI de 1,91 por 100 pessoas-ano) e 5.670 no grupo oMRG (TI de 2,51 por 100 pessoas-ano; a taxa de evento por grupo de tratamento consta na Tabela Online 8). O início do tratamento com SGLT-2i vs. oMRG foi associado a um menor risco de IIC ou óbito (abordagem por intenção de tratar não ajustada; RR agrupada: 0,60; IC 95%: 0,47 a 0,76; $p < 0,001$) (Figura 2C). As RRs favoreceram consistentemente os SGLT-2i em vez das oMRG em cada país. Observaram-se resultados semelhantes nas análises por intenção de tratar, ajustadas e por protocolo (Figura Online 2C, Figura Online 3C). Na análise de sensibilidade usando o “desenho de primeiro usuário novo”, a magnitude da associação entre o início do tratamento com SGLT-2i e o menor risco de IIC ou óbito foi atenuada. Ainda assim, as estimativas pontuais continuaram a favorecer fortemente o SGLT-2i em relação às oMRG e continuaram tendo alta significância estatística (Figura Online 4C e Figura Online 4F).

SGLT-2I E IM. Em mais de 443.307 pessoas-ano de seguimento, houve 2.249 eventos, dos quais 973 ocorreram no grupo SGLT-2i (TI de 0,45 por 100 pessoas-ano) e 1.276 no grupo oMRG (TI de 0,56 por 100 pessoas-ano; a taxa de evento por grupo de tratamento consta na Tabela Online 8). O início do tratamento com SGLT-2i vs. oMRG foi associado a um menor risco de IM (abordagem

TABELA 2 Composição dos SGLT-2i em termos de tempo total de exposição

	Coreia do Sul	Japão	Cingapura	Israel	Canadá	Austrália	Total
SGLT-2i	168.322	33.890	1.363	9.736	8.032	13.721	235.064
Dapagliflozina	91,3	26,1	68,5	50,9	52,0	80,8	74,7
Empagliflozina	4,3	13,6	17,9	49,1	7,7	0,0	9,0
Canagliflozina	0,0	10,6	13,7	0,0	40,2	19,2	4,4
Ipragliflozina	4,4	29,8	0,0	0,0	0,0	0,0	8,3
Luseogliflozina	0,0	6,3	0,0	0,0	0,0	0,0	1,1
Tofogliflozina	0,0	13,7	0,0	0,0	0,0	0,0	2,5

Os valores estão em %.
SGLT-2i = inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2.

por intenção de tratar não ajustada; RR agrupada: 0,81; IC 95%: 0,74 a 0,88; $p < 0,001$) (Figura 2D). As RRs favoreceram consistentemente os SGLT-2i em vez das oMRG em cada país. Observaram-se resultados semelhantes nas análises por intenção de tratar, ajustadas e por protocolo (Figura Online 2D, Figura Online 3D). Na análise de sensibilidade usando o “desenho de primeiro usuário novo”, a magnitude da associação entre o início do tratamento com SGLT-2i e o menor risco de IM foi semelhante à da análise primária. Além disso, as estimativas pontuais continuaram a favorecer fortemente o SGLT-2i em relação às oMRG e continuaram tendo alta significância estatística (Figura Online 4D e Figura Online 4F).

SGLT-2i E AVC. Em mais de 440.346 pessoas-ano de seguimento, houve 6.439 eventos, dos quais 2.791 ocorreram no grupo SGLT-2i (TI de 1,30 por 100 pessoas-ano) e 3.648 no grupo oMRG (TI de 1,62 por 100 pessoas-ano; a taxa de evento por grupo de tratamento consta na Tabela Online 8). O início do tratamento com SGLT-2i vs. oMRG foi associado a um menor risco de AVC (abordagem por intenção de tratar não ajustada; RR agrupada: 0,68; IC 95%: 0,55 a 0,84; $p < 0,001$) (Figura 2E). As RRs favoreceram consistentemente os SGLT-2i em vez das oMRG em cada país. Observaram-se resultados semelhantes nas análises por intenção de tratar, ajustadas e por protocolo (Figura Online 2E, Figura Online 3E). Na análise de sensibilidade usando o “desenho de primeiro usuário novo”, a magnitude da associação entre o início do tratamento com SGLT-2i e o menor risco de AVC foi atenuada. Ainda assim, as estimativas pontuais continuaram favorecendo o SGLT-2i em relação às oMRG e continuaram tendo alta significância estatística (Figura Online 4E e Figura Online 4F).

O resumo das associações entre o início dos tratamentos com SGLT-2i e com oMRG em todos os países, agrupadas para todos os desfechos, consta na Figura 2F.

ANÁLISES DOS SUBGRUPOS. Em todas as análises dos subgrupos, para todos os desfechos, não se observou nenhuma interação significativa com as características demográficas, clínicas ou de tratamento dos pacientes. Assim, nenhuma dessas variáveis parece representar

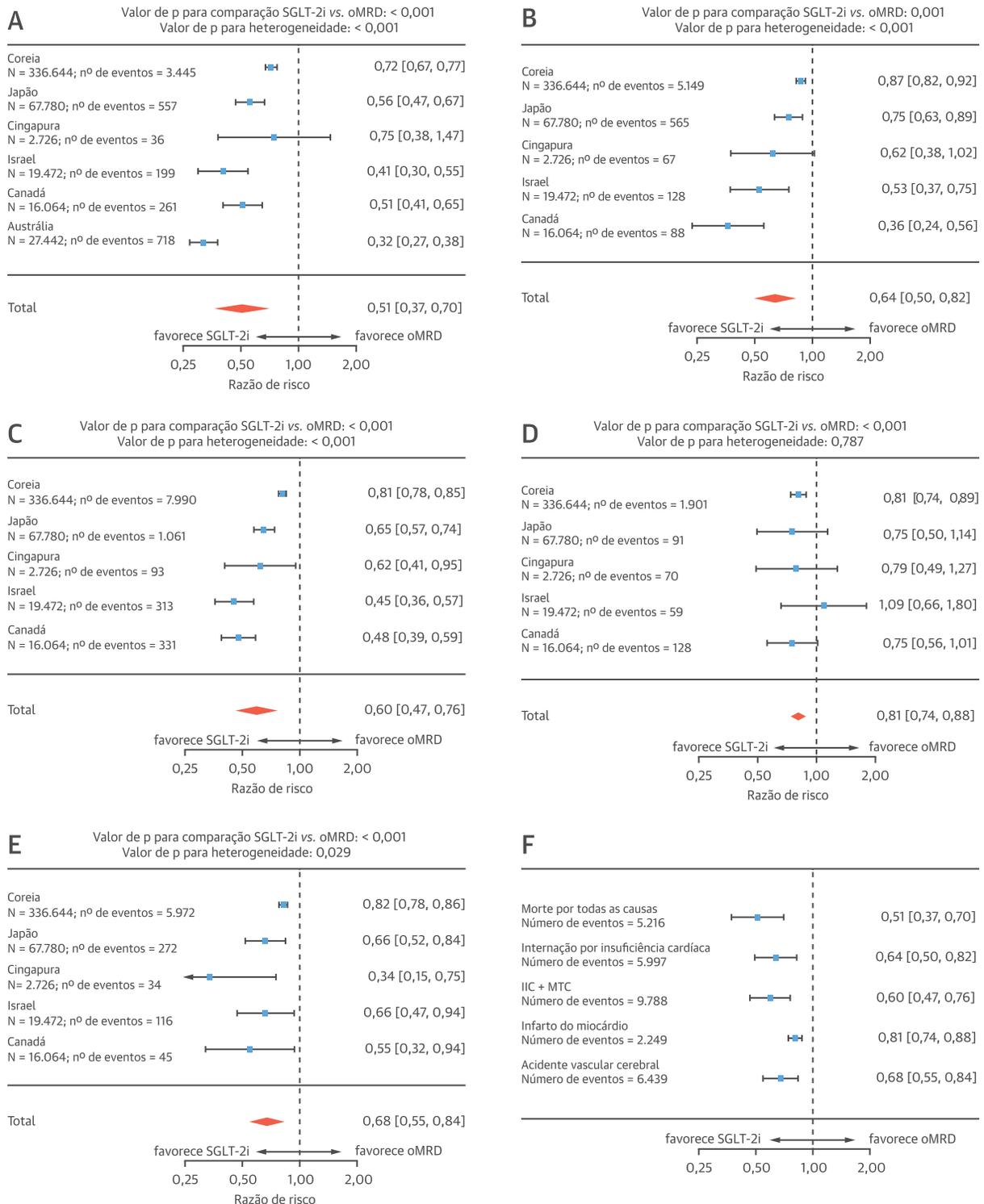
um modificador dos efeitos da associação entre SGLT-2i e eventos cardiovasculares (Figuras Online 7 a 11). Embora algumas das interações tenham sido nominalmente significativas, elas devem ser interpretadas com cautela, pois os resultados basearam-se em números muito grandes e não foram ajustados para comparações múltiplas.

Também é importante ressaltar que, em pacientes tanto com quanto sem DCV estabelecida no início do estudo, os SGLT-2i estiveram associados a riscos significativamente menores de óbito, IIC, óbito ou IIC, IM e AVC, sem interações estatisticamente significativas entre qualquer um dos desfechos nesses dois subgrupos (Figura 3).

DISCUSSÃO

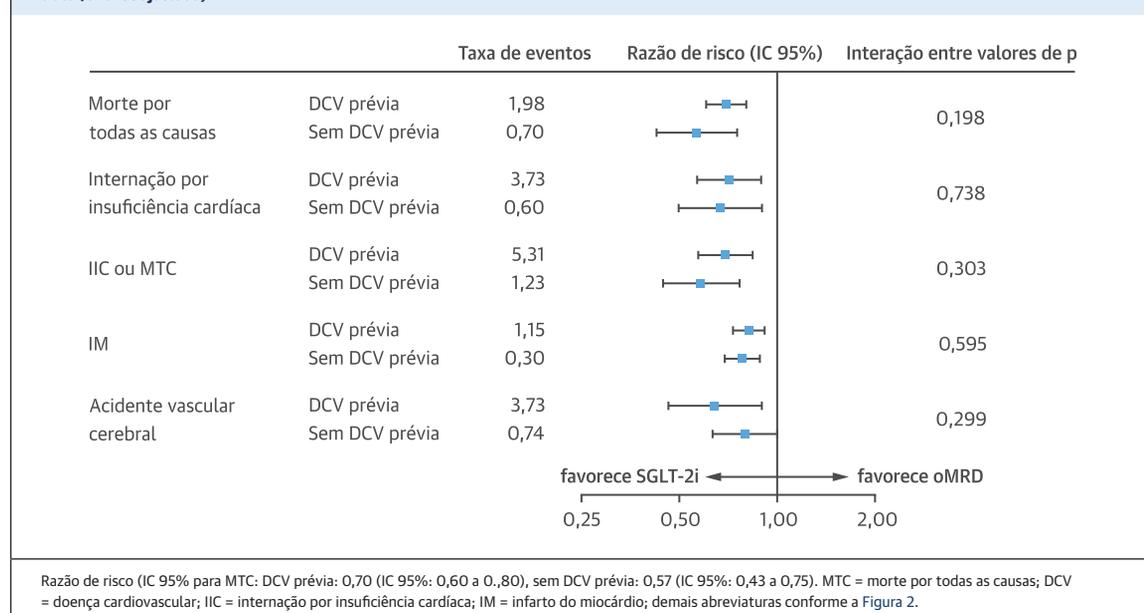
Neste grande estudo internacional incorporando fontes de dados bem estabelecidas da prática clínica de seis países, três grandes regiões do mundo, >400.000 pacientes e 490.000 anos-paciente de seguimento, demonstramos que o início do tratamento com SGLT-2i em comparação a oMRG está associado a um risco significativamente menor de morte por todas as causas, eventos de insuficiência cardíaca, IM e AVC (Ilustração Central). Embora tenha havido diferenças nas estimativas pontuais entre os países para vários dos desfechos, a direcionalidade das associações mostrou-se consistente - mesmo com características variáveis relativas aos pacientes, às instalações dos serviços de saúde, aos padrões de prática clínica e aos compostos de SGLT-2i específicos utilizados. Esses achados permaneceram estáveis em várias análises de sensibilidade. Ademais, os resultados permaneceram direcionalmente consistentes em vários subgrupos de pacientes, incluindo aqueles com e sem DCV estabelecida. Essas observações sugerem que os benefícios cardiovasculares associados aos SGLT-2i podem se estender a um leque mais amplo de antecedentes étnicos e raciais e a todo o contínuo de riscos cardiovasculares, representando um efeito de classe.

Nossos dados devem ser considerados complementares aos de outros ensaios sobre desfechos cardiovasculares associados a SGLT-2i, incluindo estudo de desfechos

FIGURA 2 Desfechos cardiovasculares associados a SGLT-2i vs. outras medicações redutoras da glicose

RRs agrupadas (IC 95%) para (A) morte por todas as causas, (B) internação por insuficiência cardíaca, (C) composto de morte por todas as causas ou internação por insuficiência cardíaca, (D) infarto do miocárdio, (E) acidente vascular cerebral e (F) todos os cinco desfechos (intenção de tratar, análise não ajustada). MTC = morte por todas as causas; IIC = internação por insuficiência cardíaca; demais abreviaturas conforme a Figura 1.

FIGURA 3 Desfechos nos subgrupos de pacientes com e sem doença cardiovascular estabelecida no início do estudo (todos os 5 desfechos; intenção de tratar, análise ajustada)

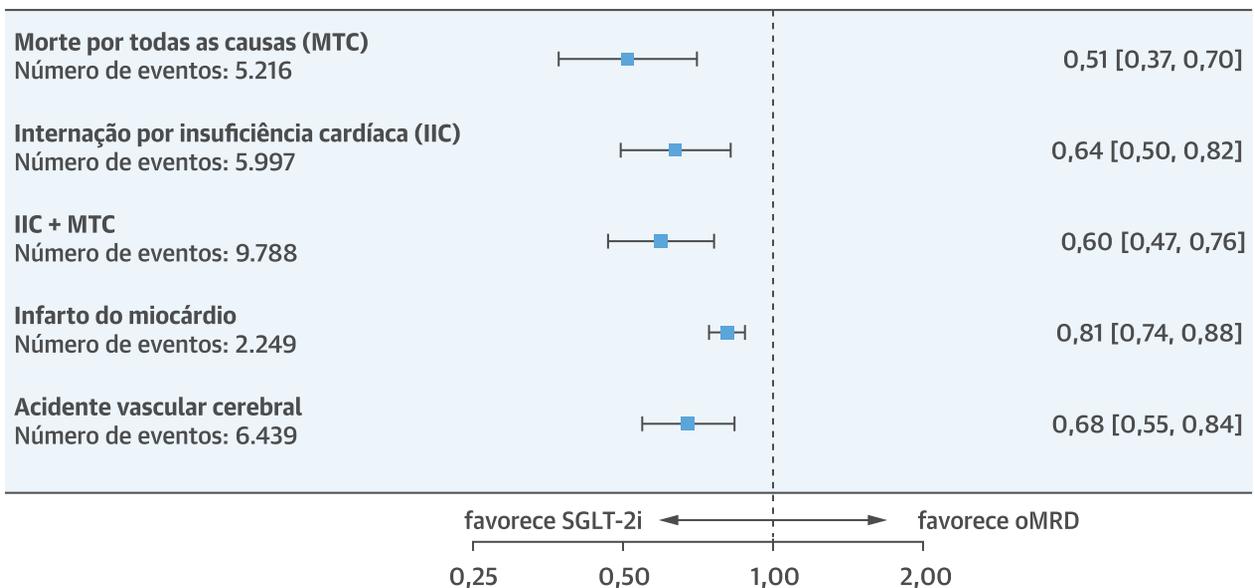


cardiovasculares EMPA-REG OUTCOME (BI 10773 [Empagliflozina] em pacientes com diabetes melito tipo 2) e o Programa CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) (6, 7, 8). Comparar o tamanho dos efeitos dos estudos observacionais (como o CVD-REAL 2) e ensaios clínicos (como o EMPA-REG OUTCOME e o Programa CANVAS) pode ser um desafio em razão das grandes diferenças nos desenhos de estudo e nos métodos de averiguação dos dados, bem como no número e nas definições dos eventos e comparadores (placebo vs. oMRG). Por sua vez, a comparação das taxas de evento entre os ensaios de desfechos cardiovasculares e o CVD-REAL/CVD-REAL 2 é especialmente desafiadora, pois quase todos os participantes do EMPA-REG OUTCOME apresentavam eventos cardiovasculares estabelecidos, ao passo que a maioria dos participantes do Programa CANVAS apresentava DCV estabelecida (28% dos pacientes do programa CANVAS estavam na coorte de “prevenção primária”). Em contraste, no CVD-REAL 2, conduzido em uma população que reflete melhor a utilização dos SGLT-2i na prática clínica, os SGLT-2i estavam sendo usados em uma população extensa e de baixo risco, na qual a maioria dos pacientes (~74%) não tinha qualquer DCV estabelecida. Ademais, existem diferenças substanciais no número de eventos acumulados; mais especificamente, apesar de este estudo ter uma duração de acompanhamento mais curta e incluir pacientes de menor risco em comparação ao EMPA-REG OUTCOME ou CANVAS, o número de MTCs, por exemplo, foi consideravelmente mais alto (devido ao tamanho de amostra maior) do que em qualquer um dos ensaios de desfechos cardiovasculares relatados (5.216

eventos no CVD-REAL 2, 463 no EMPA-REG OUTCOME e 681 no Programa CANVAS).

No contexto dessas limitações de comparação dos resultados de vários estudos, vale notar que, para o desfecho MTC, as taxas globais de eventos foram comparáveis em pacientes com e sem DCV estabelecida no CVD-REAL 2 e nos ensaios de desfechos cardiovasculares. A magnitude do efeito observada em termos de menor risco de MTC associada a SGLT-2i no subgrupo de pacientes com DCV estabelecida é bastante semelhante entre os estudos CVD-REAL 2 (RR: 0,70; CI 95%: 0,60 a 0,80) e EMPA-REG OUTCOME e um pouco mais pronunciada no CVD-REAL 2 do que no Programa CANVAS, ainda que a direcionalidade dos efeitos nestes dois últimos estudos seja semelhante. Os resultados do CVD-REAL 2 e do Programa CANVAS são comparáveis de modo geral, com intersecções no IC 95%. Embora a magnitude do efeito em termos de menor risco de MTC associada a SGLT-2i no subgrupo de pacientes com DCV estabelecida seja mais pronunciada no estudo CVD-REAL 95 em pacientes sem DCV estabelecida se comparada à coorte de prevenção primária do CANVAS, a direcionalidade dos eventos também se mostrou semelhante. Além disso, os resultados são comparáveis de modo geral, com uma intersecção no IC 95%.

As associações observadas entre SGLT-2i e eventos de insuficiência cardíaca no nosso estudo foram geralmente semelhantes àquelas observadas nos outros ensaios clínicos, apesar de termos trabalhado com uma população maior e um perfil de risco menor. Para os desfechos de IM, nossos resultados também foram direcionalmente consistentes com aqueles observados no

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Menor risco cardiovascular associado a inibidores de SGLT-2

Razões de risco agrupadas para os desfechos morte por todas as causas, internação por insuficiência cardíaca, composto de morte por todas as causas ou internação por insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e AVC. oMRD = outras medicações redutoras da glicose; SGLT-2i = inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2.

EMPA-REG e no Programa CANVAS; já para o desfecho AVC, nossos dados foram direcionalmente consistente apenas com o Programa CANVAS 6, 7. Nesse sentido, cabe ressaltar que, devido à população predominantemente asiática em nosso estudo, o número de eventos de AVC foi alto (de fato, foi o evento cardiovascular mais comum). Excluindo-se as potenciais limitações dos dados observacionais, tais achados clínicos são importantes. Mais especificamente, a associação entre SGLT-2i e menor risco de AVC em nosso estudo reforça as evidências relativas aos efeitos dos SGLT-2i em eventos aterotrombóticos. Também vale notar que as taxas de eventos gerais em nosso estudo foram bastante baixas, como é esperado de uma população em que >70% dos pacientes não tinham qualquer DCV estabelecida. Contudo, justamente em função do grande número de pacientes, foi possível coletar um número substancial de eventos para todos os desfechos. Considerando que o estudo de populações de baixo risco por meio de ensaios clínicos randomizados é pouco viável, investigações como o CVD-REAL fornecem praticamente os únicos dados disponíveis dos efeitos dos SGLT-2i em pacientes de baixíssimo risco. De forma geral, terapias que funcionam em pacientes de alto risco também deveriam funcionar em pacientes de menor risco, embora com diferenças consideráveis nas reduções de risco absoluto e nos números do tratamento. Um estudo ainda em andamento, o DECLARE-TIMI 58 (Multicenter Trial to

Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events–Thrombolysis In Myocardial Infarction 58, ou Estudo Multicêntrico para Avaliar o Efeito da Dapagliflozina na Incidência de Eventos Cardiovasculares - Trombólise no Infarto do Miocárdio), que inclui uma grande população de pacientes com DT2, a maioria sem DCV estabelecida, fornecerá mais informações sobre o assunto.

Além disso, os nossos achados foram direcionalmente consistentes entre os países, apesar das diferenças nos tipos de SGLT-2i empregados (por exemplo, foram utilizados seis compostos de SGLT-2i no Japão), o que sugere um efeito de classe. Também é importante apontar que esses resultados expandem os dados do relatório CVD-REAL original ao estender as observações a uma população geográfica e etnicamente mais diversa, especialmente da Ásia-Pacífico e do Oriente Médio. Caso haja consistência entre os nossos achados e os do ensaio clínico DECLARE-TIMI 58, esses resultados teriam, coletivamente, implicações substanciais para a prática clínica, especialmente na aplicação de SGLT-2i em pacientes de menor risco.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Os resultados de nosso estudo devem ser considerados no contexto de várias limitações em potencial. Primeiramente, devido à natureza observacional do estudo, e apesar de técnicas estatísticas robustas (como pareamento por propensão e várias análises de sensibilidade), não se pode excluir

a possibilidade de fatores residuais e confundidores. Mais especificamente, certos fatores relativos a médicos e pacientes não podem ser capturados adequadamente, nem mesmo em conjuntos de dados bem estruturados. No entanto, todos os países incluídos no CVD-REAL 2 oferecem cobertura universal de saúde, tornando improvável que fatores econômicos influenciem a seleção de pacientes para o início do tratamento com SGLT-2i ou oMRG. Em segundo lugar, a questão do viés do “tempo imortal” já havia sido levantada em relação a grandes análises farmacoepidemiológicas como a nossa (30), mas os métodos aqui empregados (pareamento de episódios de início de tratamento com agentes redutores da glicose, análise de sensibilidade examinando apenas “primeiros novos usuários”) reduzem substancialmente a possibilidade de tal viés. Nesse sentido, a magnitude da associação entre SGLT-2i e menor risco em todos os desfechos cardiovasculares ficou mais pronunciada na nossa análise primária e foi relativamente atenuada na análise de sensibilidade mais conservadora (desenho com os primeiros novos usuários). Contudo, mesmo nesse caso, todas as estimativas pontuais favorecerão fortemente os SGLT-2i em vez das oMRG. Portanto, a interpretação clínica dos resultados seria semelhante, independentemente da abordagem metodológica utilizada. Em terceiro lugar, os únicos dados disponíveis sobre mortalidade hospitalar vieram do Japão e de Cingapura; mas vale observar que a maioria dos eventos fatais nesses países ocorre dentro dos hospitais (25, 26), e os resultados foram direcionalmente semelhantes nos outros países, onde a captura dos dados de mortalidade foi mais compreensiva. Em quarto lugar, os dados de comorbidade na Austrália não estavam disponíveis, o que impossibilitou a inclusão dessas informações no escore de propensão para esse país. No entanto, incluímos um amplo conjunto de informações de comorbidade dos outros países, com resultados direcionalmente consistentes para todos eles. Ademais, as análises de sensibilidade de MTC após a exclusão dos dados do Japão e de Cingapura, bem como a análise de sensibilidade separada sem os dados da Austrália, produziram resultados consistentes. Em quinto lugar, concentramo-nos apenas nos desfechos cardiovasculares, sem analisar a segurança. Por fim, apesar de um longo período de seguimento em anos-paciente, o tempo médio de seguimento do estudo ficou relativamente limitado, pois o uso de SGLT-2i na prática do mundo real ainda é recente. Serão necessários seguimentos de maior duração para avaliar se os efeitos se sustentam com o tempo.

CONCLUSÕES

Neste grande estudo internacional abrangendo seis países, três grandes regiões do mundo e uma ampla população de pacientes com DT2 nos sistemas da prática clínica, descobrimos que o início do tratamento com SGLT-2i em comparação a oMRG estava associado a um risco significativamente menor de desfechos cardiovasculares, incluindo óbito, insuficiência cardíaca e eventos aterotrombóticos. Coletivamente, nossos resultados sugerem que os benefícios cardiovasculares dos SGLT-2i podem se aplicar a uma população de pacientes consideravelmente maior do que se pensava. Caso isso seja confirmado pelo estudo DECLARE-TIMI 58, uma investigação em andamento sobre a eficácia e a segurança da dapagliflozina em uma ampla população de pacientes com DT2, esses achados podem ter implicações substanciais para a prática clínica.

AGRADECIMENTOS. Os autores agradecem a Kevin Kennedy, do Saint Luke’s Mid America, por sua validação independente dos dados; e a Nicola Truss, PhD da InScience Communications, Springer Healthcare, pelo suporte editorial (financiado pela AstraZeneca).

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Mikhail Kosiborod, Saint Luke’s Mid America Heart Institute, 4401 Wornall Road, Kansas City, Missouri 64111, EUA. E-mail: mkosiborod@saint-lukes.org. Twitter: @saintlukeskc, @lamcardio.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NA ASSISTÊNCIA AO PACIENTE E HABILIDADES PROCESSUAIS.

Em uma população de mais de 400.000 pacientes com diabetes melito tipo 2 na região Ásia-Pacífico, Oriente Médio e América do Norte, o início do tratamento com SGLT-2i comparado a outros agentes redutores da glicose foi associado a menores taxas de óbito, insuficiência cardíaca e IM, independentemente das características do paciente ou da presença de DCV estabelecida. Essas observações sugerem que os benefícios cardiovasculares associados aos SGLT-2i podem se estender a um leque mais amplo de pacientes, definido por diferentes antecedentes étnicos e raciais e graus de risco cardiovascular.

PANORAMA TRANSLACIONAL. São necessários mais estudos para elucidar os mecanismos pelos quais o SGLT-2i pode reduzir as taxas de óbito, de insuficiência cardíaca e, possivelmente, de eventos aterotrombóticos em pacientes com diabetes.

REFERÊNCIAS

1. A. Nanditha, R.C. Ma, A. Ramachandran, et al. Diabetes in Asia and the Pacific: implications for the global epidemic. *Diabetes Care*, 39 (2016), pp. 472-485.
2. B. Abuyassin, I. Laher Diabetes epidemic sweeping the Arab world. *World J Diabetes*, 7 (2016), pp. 165-174.
3. International Diabetes Federation IDF Diabetes Atlas. (8th Edition), International Diabetes Federation, Brussels, Belgium (2017).
4. H. Ueshima, A. Sekikawa, K. Miura, et al. Cardiovascular disease and risk factors in Asia: a selected review. *Circulation*, 118 (2008), pp. 2702-2709
5. M. Woodward, X. Zhang, F. Barzi, et al. The effects of diabetes on the risks of major cardiovascular diseases and death in the Asia-Pacific region. *Diabetes Care*, 26 (2003), pp. 360-366.
6. B. Neal, V. Perkovic, K.W. Mahaffey, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 377 (2017), pp. 644-657.
7. B. Zinman, C. Wanner, J.M. Lachin, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 373 (2015), pp. 2117-2128.
8. K.W. Mahaffey, B. Neal, V. Perkovic, et al. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation*, 137 (2018), pp. 323-334.
9. M. Kosiborod, M.A. Cavender, A.Z. Fu, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*, 136 (2017), pp. 249-259.
10. S. Cheol Seong, Y.-Y. Kim, Y.-H. Khang, et al. Data resource profile: the National Health Information Database of the National Health Insurance Service in South Korea. *Intern J Epidemiol*, 46 (2017), pp. 799-800.
11. J. Lee, J.S. Lee, S.-H. Park, S.A. Shin, K. Kim Cohort profile: the National Health Insurance Service-National Sample Cohort (NHIS-NSC), South Korea. *International J Epidemiol*, 46 (2017), p. e15.
12. M. Tanabe, R. Motonaga, Y. Terawaki, T. Nomiya, T. Yanase Prescription of oral hypoglycemic agents for patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort study using a Japanese hospital database. *J Diabetes Investigation*, 8 (2017), pp. 227-234.
13. M. Tanabe, T. Nomiya, R. Motonaga, K. Murase, T. Yanase Reduced vascular events in type 2 diabetes by biguanide relative to sulfonylurea: study in a Japanese Hospital Database. *BMC Endocrine Disorders*, 15 (2015), p. 49.
14. H. Urushihara, M. Taketsuna, Y. Liu, et al. Increased risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: an observational study using a Japanese Hospital Database. *PLOS One*, 7 (2012), p. e53224.
15. SingHealth Group. SingHealth Duke-NUS Diabetes Centre. 2014. Disponível em: <https://www.singhealth.com.sg/PatientCare/ClinicalSpecialties/Pages/diabetes-centre.aspx>. Acesso em fevereiro de 2018.
16. National Heart Research Institute Singapore. Clinical sciences and statistics core. 2016. Disponível em: <https://www.nhcs.com.sg/nhris/Pages/Research/ResearchCores/ClinicalSciencesandStatisticsCore.aspx>. Acesso em fevereiro de 2018.
17. Integrated Health Information Systems (IHIS). Electronic Health Intelligence System. 2018. Disponível em: https://www.ihis.com.sg/Project_Showcase/Healthcare_Systems/Pages/eHINTS.aspx. Acesso em fevereiro de 2018.
18. G. Chodick, A.D. Heymann, V. Shalev, E. Kookia The epidemiology of diabetes in a large Israeli HMO. *Eur J Epidemiol*, 18 (2003), pp. 1143-1146. View Record in Scopus.
19. A.D. Heymann, G. Chodick, H. Halkin, et al. The implementation of managed care for diabetes using medical informatics in a large Preferred Provider Organization. *Diabetes Res Clinical Practice*, 71 (2006), pp. 290-298.
20. V. Shalev, G. Chodick, I. Goren, H. Silber, E. Kokia, A.D. Heymann The use of an automated patient registry to manage and monitor cardiovascular conditions and related outcomes in a large health organization. *Internat J Cardiol*, 152 (2011), pp. 345-349.
21. Australian Institute of Health and Welfare. Diabetes prevalence in Australia: an assessment of national data sources. 2009. Disponível em: <https://www.aihw.gov.au/reports/diabetes/diabetes-prevalence-in-australia-an-assessment-of-contents/table-of-contents>. Acesso em fevereiro de 2018.
22. J.L. Harding, J.E. Shaw, A. Peeters, B. Cartensen, D.J. Magliano Cancer risk among people with type 1 and type 2 diabetes: disentangling true associations, detection bias, and reverse causation. *Diabetes Care*, 38 (2015), pp. 264-270.
23. Statistics Canada. Census Profile, 2016 Census. Manitoba [Province] and Canada [Country]. 2016. Disponível em: <http://www12.statcan.gc.ca/census-recensement/2016/dp-pd/prof/details/Page.cfm?Lang=E&Geo1=PR&Code1=46&Geo2=&Code2=&Data=Count&SearchText=Manitoba&SearchType=Begins&SearchPR=01&B1=All&GeoLevel=PR&GeoCode=46>. Acesso em fevereiro de 2018.
24. J.F. Blanchard, S. Ludwig, A. Wajda, et al. Incidence and prevalence of diabetes in Manitoba, 1986-1991. *Diabetes Care*, 19 (1996), pp. 807-811.
25. Japanese Ministry of Health Labor and Welfare. Number of deaths and percentage distribution by place of occurrence, by year. Available at: <http://www.mhlw.go.jp/english/database/db-hh/xls/1-25.xls>. Acesso em fevereiro de 2018.
26. Registry of Births and Deaths Immigration and Checkpoints Authority Singapore. Report on registration of births and deaths. 2016. Disponível em: <https://www.ica.gov.sg/cms/files/2016%20Annual%20RBD%20Report.pdf>. Acesso em fevereiro de 2018.
27. R.L. Williams A Note on robust variance estimation for cluster-correlated data. *Biometrics*, 56 (2000), pp. 645-646.
28. R. DerSimonian, N. Laird Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*, 7 (1986), pp. 177-188.
29. W. Viechtbauer Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *J Stat Softw*, 36 (2010), p. 48.
30. S. Suissa Lower risk of death with SGLT2 inhibitors in observational studies: real or bias? *Diabetes Care*, 41 (2018), pp. 6-10.
31. K.I. Birkeland, M.E. Jorgensen, B. Carstensen, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 5 (2017), pp. 709-717.
32. J.W. Eriksson, J. Bodegard, D. Nathanson, M. Thuresson, T. Nystrom, A. Norhammar Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality. *Diabetes Res Clin Pract*, 117 (2016), pp. 39-47.
33. T. Nystrom, J. Bodegard, D. Nathanson, M. Thuresson, A. Norhammar, J.W. Eriksson Novel oral glucose-lowering drugs are associated with lower risk of all-cause mortality, cardiovascular events and severe hypoglycaemia compared with insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 19 (2017), pp. 831-841.
34. T. Nystrom, J. Bodegard, D. Nathanson, M. Thuresson, A. Norhammar, J.W. Eriksson Second line initiation of insulin compared with DPP-4 inhibitors after metformin monotherapy is associated with increased risk of all-cause mortality, cardiovascular events, and severe hypoglycemia. *Diabetes Res Clin Pract*, 123 (2017), pp. 199-208.
35. F. Persson, T. Nystrom, M.E. Jorgensen, et al. Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: a multinational observational study. *Diabetes Obes Metab*, 20 (2018), pp. 344-351.

PALAVRAS-CHAVE óbito, diabetes melito, insuficiência cardíaca, estudos observacionais, inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2, inibidor do SGLT-2

APÊNDICE A lista de pesquisadores do grupo de estudos do CVD-REAL 2 está disponível na versão *online* deste artigo, bem como tabelas e figuras suplementares.