

MINIFOCO NO DIABETES

O PRESENTE E O FUTURO: REVISÃO DO ESTADO DA ARTE DO JACC

O cenário em evolução do tratamento do diabetes para redução do risco cardiovascular



Revisão do Estado da Arte do JACC

Jonathan D. Newman, MD, MPH,^a Anish K. Vani, MD,^a Jose O. Aleman, MD, PHD,^b Howard S. Weintraub, MD,^a Jeffrey S. Berger, MD, MS,^a Arthur Z. Schwartzbard, MD^a

RESUMO

O diabetes melito tipo 2 (DM2) é um dos principais fatores de risco para doença cardiovascular (DCV), a causa mais comum de óbito em DM2. Apesar de um melhor controle dos fatores de risco, adultos com DM2 seguem sob risco excessivo de DCV. Até recentemente, entretanto, um melhor controle glicêmico não estava associado a um benefício macrovascular robusto. O advento de duas novas classes de agentes anti-hiperglicêmicos, os inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 e os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1, e seus respectivos grandes ensaios clínicos de desfechos cardiovasculares, levou a uma mudança de paradigma na forma como cardiologistas e profissionais de saúde concebem o tratamento do DM2. Neste artigo, os autores revisam as evidências de estudos recentes, os potenciais mecanismos de ação dos inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 e dos agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1, preocupações de segurança e uso deles na prevenção primária de DCV, bem como em pacientes diabéticos com função renal comprometida e insuficiência cardíaca. (J Am Coll Cardiol 2018;72:1856-69) © 2018 pela American College of Cardiology Foundation.

O diabetes melito tipo 2 (DM2) é um dos principais fatores de risco da doença cardiovascular (DCV), a causa mais comum de óbito em DM2 (1). O manejo tradicional dos fatores de risco de DCV em pacientes com DM2 que tenham ou estejam sob risco elevado de DCV inclui uma intervenção multifatorial de estilo de vida associada a intervenções intensivas para controle de pressão arterial, lipídios, terapia antiplaquetária e terapia glicêmica, conforme revisado anteriormente (2). O foco no controle tradicional de fatores de risco levou a reduções expressivas na carga de DCV em

adultos com DM2 (3, 4). Apesar de um melhor controle dos fatores de risco, adultos com DM2 seguem sob risco excessivo de DCV. Historicamente, muitos médicos dicotomizaram o manejo dos pacientes com diabetes em duas categorias: 1) melhorar o controle glicêmico para reduzir as complicações microvasculares; e 2) controlar os fatores de risco de DCV estabelecida, como tabagismo, hiperlipidemia e hipertensão, para reduzir o risco de doença macrovascular, o maior fator de morbimortalidade em pacientes com DM2. Nesse contexto, agentes antidiabéticos foram utilizados principalmente



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



^aDivision of Cardiology and Center for the Prevention of Cardiovascular Disease, Department of Medicine, New York University Medical Center, New York, New York, EUA; e ^bDivision of Endocrinology, New York University Medical Center, New York, New York, EUA. Drs. Newman e Berger foram parcialmente financiados pelo National Heart, Lung, and Blood Institute do National Institutes of Health (K23HL125991 para Dr. Newman; HL114978 para Dr. Berger). Dr. Aleman foi parcialmente financiado pela American Heart Association. Os financiadores não se envolveram no desenho e na condução do estudo; na coleta, gestão, análise e interpretação dos dados; e na preparação, revisão ou aprovação do manuscrito. Dr. Weintraub recebeu honorários das empresas Amgen, Sanofi e Gilead para consultoria; atuou no quadro de palestrantes da Amgen; e recebeu financiamento de pesquisa da Amarin, Sanofi, Akcea e Ionis. Dr. Berger recebeu financiamento de pesquisa da AstraZeneca e Janssen. Dr. Schwartzbard recebeu financiamento de pesquisa para a New York University da Merck/Pfizer, Amarin, Sanofi e Ionis; e atuou como consultor para a comissão de medicamentos da Optum Rx. Dr. Vani informou não ter relações relevantes para o conteúdo deste artigo a serem declaradas.

Manuscrito recebido em 6 de maio de 2018; manuscrito revisado recebido em 18 de julho de 2018, aceito em 24 de julho de 2018.

para redução da glicose, com necessidade de titulação e monitoramento da terapia, embora o controle glicêmico não tenha sido associado à redução do risco cardiovascular. Cardiologistas e outros profissionais que prestam cuidados ao paciente diabético direcionaram o manejo do diabetes para especialistas em endocrinologia ou no tratamento do diabetes. Nos últimos anos, ensaios clínicos concebidos para avaliar a segurança de novos agentes antidiabéticos demonstraram superioridade na redução do risco de DCV em adultos com DM2 com histórico ou sob alto risco de recorrência de eventos cardiovasculares. Esses achados têm implicações para cardiologistas e profissionais de saúde que costumam atender adultos com DM2 e risco elevado de DCV.

Neste artigo, iremos revisar e integrar esses dados recentes aos itinerários de manejo atualizados para adultos com DM2 que estão sob alto risco de DCV. O foco será revisar evidências recentes de ensaios clínicos sobre agentes das duas principais novas classes com eficácia demonstrada para redução do risco de DCV: os inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 (iSGLT2) e os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (AR GLP-1). Revisões recentes incluíram a maioria (5-7), mas não todos (8, 9) os recentes estudos de desfechos cardiovasculares com relevância para o cuidado de adultos com DM2 e elevado risco de DCV. Acrescentaremos às revisões recentes uma investigação sobre o uso de iSGLT2 e AR GLP-1 para proteção cardiorrenal no paciente diabético de alto risco, além de focar o uso desses agentes na presença de risco de insuficiência cardíaca (IC) concomitante. Também verificaremos o papel do tratamento antidiabético e cardiovascular de base nesses ensaios recentes. Por fim, examinaremos novas evidências relacionadas ao uso desses agentes na prevenção tanto primária quanto secundária de DCV. Uma discussão sobre outros agentes, como inibidores de dipeptidil peptidase 4, com perfis menos estabelecidos de redução do risco de DCV, está fora do escopo desta revisão, e indicamos ao leitor interessado revisões anteriores sobre outras classes de medicamentos antidiabéticos para redução do risco de DCV no adulto de alto risco com DM2 (10, 11).

O DESENVOLVIMENTO DE ESTUDOS DE SEGURANÇA E DESFECHOS CARDIOVASCULARES PARA O PACIENTE DIABÉTICO DE ALTO RISCO

A justificativa para o desenvolvimento de estudos de desfechos cardiovasculares foi revisada de forma detalhada anteriormente (11, 12). De forma resumida, em parte pelos sinais de segurança cardiovascular adversa com medicamentos redutores de glicose testados anteriormente (13), a Food and Drug Administration (FDA),

e a European Medicines Agency exigiram então novas terapias redutoras de glicose para demonstrar a segurança cardiovascular para demonstrar a segurança cardiovascular em ensaios clínicos randomizados, controlados, prospectivos, com avaliação de desfechos (12). Concebidos para detectar sinais de risco, alguns desses ensaios de desfechos cardiovasculares demonstraram não somente a segurança cardiovascular, mas também reduções robustas em eventos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas (5-8). Conforme recomendado (12), esses estudos de desfechos cardiovasculares tiveram como foco principal os pacientes diabéticos de alto risco, como aqueles com doença vascular preexistente, disfunção renal, idade avançada ou múltiplos fatores de risco para DCV. Esses pacientes costumam ser encaminhados para clínicas de cardiologia, e uma revisão aprofundada dos resultados de grandes ensaios de desfechos cardiovasculares realizados recentemente irá auxiliar o cardiologista e outros profissionais de saúde no cuidado do paciente de alto risco com DM2. Iniciaremos com uma revisão do mecanismo e dos desfechos e segurança de grandes ensaios clínicos sobre os iSGLT2, seguida de uma discussão sobre os AR GLP-1. Depois, discutiremos questões pertinentes às duas classes de agentes avaliadas em ensaios recentes sobre desfechos cardiovasculares, incluindo assuntos relacionados ao tratamento médico cardiovascular concomitante e ao uso de insulina nesses estudos, e a aplicação desses novos agentes na prevenção primária de DCV em adultos com DM2. Um resumo dos principais resultados dos ensaios clínicos é apresentado na Tabela 1.

OS INIBIDORES DE SGLT2

Os iSGLT2 demonstraram impressionantes reduções no risco cardiovascular em 2 grandes estudos de desfechos cardiovasculares, o EMPA-REG OUTCOME (Ensaio sobre Eventos e Desfechos Cardiovasculares com Empagliflozina em Pacientes com Diabetes Melito Tipo 2) e o Programa CANVAS (Estudo de Avaliação Cardiovascular com Canagliflozina) (5, 8), com outros ensaios sobre essa classe medicamentosa em andamento (14). Os potenciais mecanismos de efeito foram descritos de forma detalhada (15) e serão resumidos a seguir e na Ilustração Central.

POTENCIAIS MECANISMOS DE BENEFÍCIO DOS INIBIDORES DE SGLT2. Efeitos metabólicos. Os iSGLT2 atuam inibindo o receptor de SGLT2 de alta capacidade e baixa afinidade no túbulo proximal do rim, que é responsável por reabsorver aproximadamente 90% da glicose filtrada (16). Paradoxalmente, em estados

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

ARGLP-1 = agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (*glucagon-like peptide-1 receptor agonists*)
AVC = acidente vascular cerebral
DCV = doença cardiovascular
DM2 = diabetes melito tipo 2
IM = infarto do miocárdio
iSGLT2 = inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 (*sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors*)
HbA_{1c} = hemoglobina glicada
HR = razão de riscos (*hazard ratio*)
LDL = lipoproteína de baixa densidade (*low-density lipoprotein*)

TABELA 1 Resumo dos ensaios clínicos sobre desfechos cardiovasculares dos AR GLP-1 e iSGLT2				
	EMPA-REG	CANVAS	LEADER	SUSTAIN-6
Agente	Empagliflozina	Canagliflozina	Liraglutida	Semaglutida
n	7.020	10.142	9.340	3.297
Seguimento mediano, anos	3,1	2,4	3,8	2,1
HbA _{1c} basal média, %	8,1	8,2	8,7	8,7
Desfecho primário	Morte cardiovascular IM não fatal AVC não fatal	Morte cardiovascular IM não fatal AVC não fatal	Morte cardiovascular IM não fatal AVC não fatal	Morte cardiovascular IM não fatal AVC não fatal
HR (IC 95%)	0,86 (0,74-0,99), p = 0,04	0,86 (0,75-0,97), p = 0,02	0,87 (0,78-0,97), p = 0,01	0,74 (0,58-0,95), p = 0,02
Eventos adversos	Infecções genitais (masculinas e femininas)	Amputações, fraturas, infecções genitais masculinas, infecções micóticas femininas, depleção de volume	Colecistite aguda, reações locais a injeções e eventos adversos que levem à interrupção do medicamento (náusea, vômito, diarreia, dor/desconforto abdominal, anorexia)	Retinopatia, distúrbios gastrointestinais, qualquer evento adverso que leve à interrupção do medicamento (náusea, vômito, diarreia em uma resposta dependente da dose)
Desfecho em negrito foi estatisticamente significativo (p < 0,05). AR GLP-1 = agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1; HbA _{1c} = hemoglobina glicada; HR = razão de riscos; iSGLT2 = inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2.				

hiperglicêmicos como o diabetes, a atividade dos SGLT2 aumenta e leva a uma maior reabsorção tanto de glicose quanto de sódio (17). É importante destacar, por segurança, que os efeitos de redução da glicose dos SGLT2-i diminuem quando os níveis de glicose no plasma estão mais baixos, justificando assim o risco reduzido de hipoglicemia observado nessa classe de agentes antidiabéticos (15). Conforme visto no EMPA-REG OUTCOME e no Programa CANVAS, o tratamento com iSGLT2 melhora os desfechos cardio e microvasculares em pacientes com DM2 (5, 8). Nota-se que a diferença na redução da magnitude na hemoglobina glicada (HbA_{1c}) entre os braços do tratamento ativo e do placebo nesses estudos foi modesta (0,3% e 0,6% no EMPA-REG OUTCOME e no CANVAS, respectivamente) e dificilmente justificaria a redução de eventos cardiovasculares com iSGLT2 (5, 8). Embora ainda em caráter especulativo, é provável que os efeitos não glicêmicos dos iSGLT2 tenham motivado a perda de peso observada, a redução da pressão arterial e a preservação da função renal. Melhorias nesses fatores de risco patogênicos podem reduzir eventos cardiovasculares, insuficiência cardíaca e progressão da nefropatia (15). É interessante observar que tanto a empagliflozina quanto a canagliflozina demonstraram pequenos aumentos [aumentos de ≈3 a 4 mg/dL no colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL)] ao longo do estudo (5, 8, 18). Alguns iSGLT2, como a canagliflozina, também se mostraram capazes de reduzir o tecido adiposo epicárdico, o que pode estar ligado a aterogênese coronária e prejuízo da função miocárdica, possivelmente fornecendo um mecanismo adicional de benefício cardiovascular para os iSGLT2 (19); está em andamento um ensaio clínico sobre dapagliflozina e tecido adiposo epicárdico (NCT02235298).

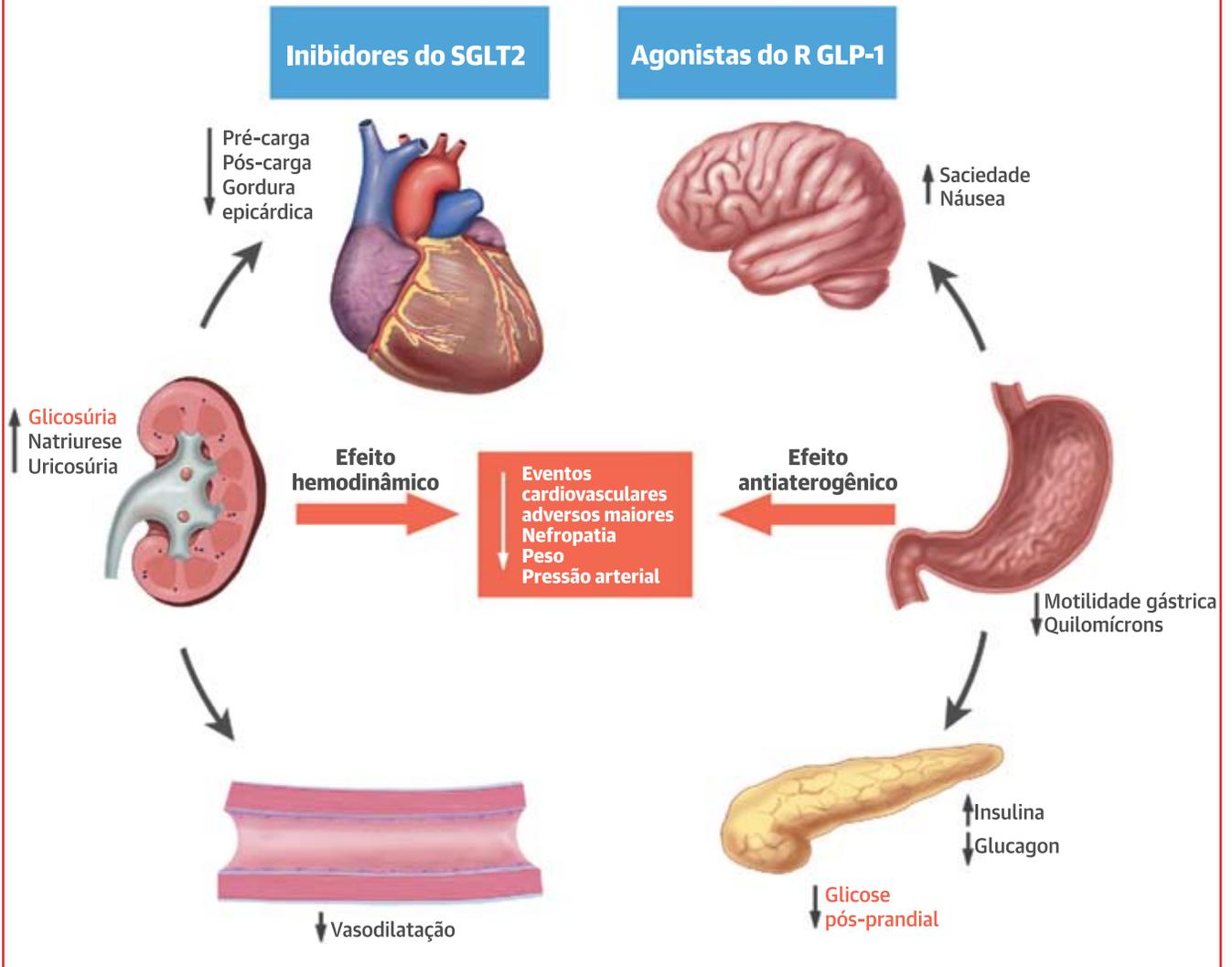
A glicosúria induzida por iSGLT2 pode promover excreção de ácido úrico, e modelos animais sugerem um possível efeito inibitório da glicosúria na reab-

sorção de ácido úrico mediada pelo transportador da isoforma 2 de GLUT9 (20). Altos níveis de ácido úrico foram associados a um aumento das doenças cardiovasculares e renais (21). A glicosúria também leva a perda calórica contínua, estado catabólico persistente e aumento da cetogênese (15). A resultante cetonemia leve causada pelos iSGLT2 pode ser um substrato energético eficiente para o coração e pode atenuar alguns dos efeitos metabólicos associados à insuficiência cardíaca incipiente (18).

Efeitos hemodinâmicos. A redução bastante precoce da mortalidade cardiovascular observada no estudo EMPA-REG OUTCOME e a redução precoce da insuficiência cardíaca no CANVAS, assim como a heterogeneidade das razões de riscos (HRs) para os componentes ateroscleróticos dos eventos cardiovasculares adversos maiores de 3 pontos (ECAM-3), sugerem que o mecanismo cardioprotetor precoce de benefício dos SGLT2-i pode estar relacionado a um melhor estado hemodinâmico (5, 8, 22). Esse raciocínio é sustentado por uma recente análise de mediação *post hoc* do EMPA-REG OUTCOME, que demonstrou que o volume plasmático, medido por marcadores hemodinâmicos (por exemplo, hematócrito), parece ter um efeito maior na redução da mortalidade cardiovascular que as medidas de glicemia (23).

Os iSGLT2 também podem gerar benefício hemodinâmico por meio de uma redução na pressão arterial, mas isso dificilmente explicaria a rápida redução na mortalidade cardiovascular observada nos estudos de desfechos cardiovasculares dos iSGLT2. Uma metanálise de 27 ensaios clínicos sobre iSGLT2 demonstrou uma redução na pressão arterial sistólica de aproximadamente 4 mmHg em pacientes com DM2, provavelmente motivada por efeitos natriuréticos dos diuréticos osmóticos (24). Estudos com animais sugeriram que os iSGLT2 têm potencial para restaurar

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Potenciais itinerários do benefício cardiovascular resultante do uso de inibidores do SGLT2 e agonistas do receptor de GLP-1 para pacientes com DM2

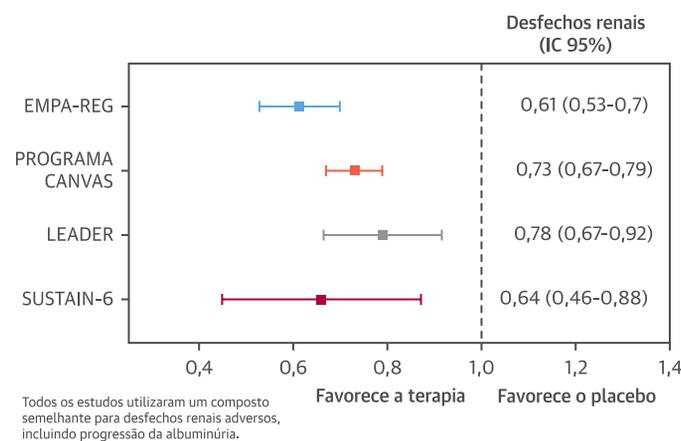


Potenciais mecanismos de ação dos inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 (SGLT2) e dos agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (R GLP-1) para mediar o controle glicêmico e o benefício cardiovascular. O benefício cardiovascular dos inibidores de SGLT2 pode ocorrer através de glicosúria e de efeitos hemodinâmicos favoráveis. Em contrapartida, o benefício dos agonistas do R GLP-1 pode ocorrer via secreção pancreática pós-prandial de insulina e efeitos antiaterogênicos favoráveis.

o descenso noturno e apresentam um efeito aditivo quando combinados ao uso de um inibidor do sistema renina-angiotensina-aldosterona, possivelmente devido aos efeitos desse sistema no estado de volume contraído (15, 25). Os efeitos natriuréticos e diuréticos dos iSGLT2 também podem melhorar a rigidez arterial (15), um preditor subclínico independente de risco e mortalidade cardiovascular (26), embora o mecanismo exato permaneça incerto. Além disso, uma redução na pressão arterial pode atenuar o risco de insuficiência cardíaca ao reduzir a pós-carga cardíaca e melhorar o fluxo coronário e a contratilidade cardíaca. Uma redução no volume plasmático por meio de natriurese e diurese

osmótica também pode reduzir a pré-carga cardíaca e o estiramento miocárdico, protegendo assim contra a progressão da insuficiência cardíaca e a arritmogênese, respectivamente (27).

Os efeitos dos iSGLT2 na hemodinâmica renal e na função glomerular podem ser um mecanismo primário através do qual se origina o benefício cardiovascular dessa classe de agentes. Os benefícios cardiorrenais dos iSGLT2 incluem redução da pressão intraglomerular e da hiperfiltração diabética (28), um processo caracterizado por diminuição da distribuição distal de sódio e má adaptação do *feedback* tubuloglomerular, resultando em vasodilatação e hiperfiltração das arteríolas aferentes

FIGURA 1 Resumo dos benefícios renais em grandes ensaios clínicos recentes sobre iSGLT2 e AR GLP-1

A terapia reduziu favoravelmente todos os desfechos renais nos estudos EMPA-REG (Ensaio sobre Eventos e Desfechos Cardiovasculares com Empagliflozina em Pacientes com Diabetes Mellito Tipo 2), Programa CANVAS (Estudo de Avaliação Cardiovascular com Canagliflozina), LEADER (Efeito e Ação da Liraglutida no Diabetes: Avaliação de Resultados para Desfechos Cardiovasculares) e SUSTAIN-6 (Ensaio para Avaliação de Desfechos Cardiovasculares e Outros Desfechos de Longo Prazo com Semaglutida em Sujeitos com Diabetes Tipo 2). Todos os ensaios utilizaram uma combinação semelhante para desfechos renais adversos, incluindo progressão da albuminúria. IC = intervalo de confiança; iSGLT2 = inibidor do cotransportador de sódio e glicose 2.

(29). Os iSGLT2 combatem esse processo e reduzem a pressão intraglomerular, gerando efeitos de proteção cardiorrenal em pacientes com diabetes. Uma redução da pressão intraglomerular também pode suprimir a inflamação renal e a fibrose, protegendo ainda mais contra nefropatia e albuminúria (15). Evidências atuais de ensaios clínicos sobre desfechos cardiovasculares com SGLT2-i sustentam essa possibilidade (Figura 1). O CREDENCE (Avaliação dos Efeitos da Canagliflozina nos Desfechos Renais e Cardiovasculares em Participantes com Nefropatia Diabética) (NCT02065791), estudo em andamento para avaliar desfechos renais primários, poderá definir melhor os efeitos de proteção cardiorrenal da canagliflozina em cerca de 4.200 adultos com DM2 e nefropatia diabética (definida como doença renal crônica de estágio 2 ou 3 com macroalbuminúria) sob um inibidor da enzima conversora de angiotensina ou um bloqueador dos receptores de angiotensina em dose máxima tolerada (30). O desfecho primário desse importante ensaio clínico inclui um composto de doença renal em estágio final, duplicação da creatinina sérica e morte renal ou cardiovascular.

EVIDÊNCIAS DE ENSAIOS CLÍNICOS QUE SUSTENTAM O USO DE ISGLT2 PARA REDUÇÃO DE DCV. Grandes ensaios de desfechos cardiovasculares foram concluídos para 2 agentes nessa classe: empagliflozina (EMPA-REG OUTCOME) e canagliflozina (Programa CANVAS) (5, 8), com resultados de estudos sobre outros agentes

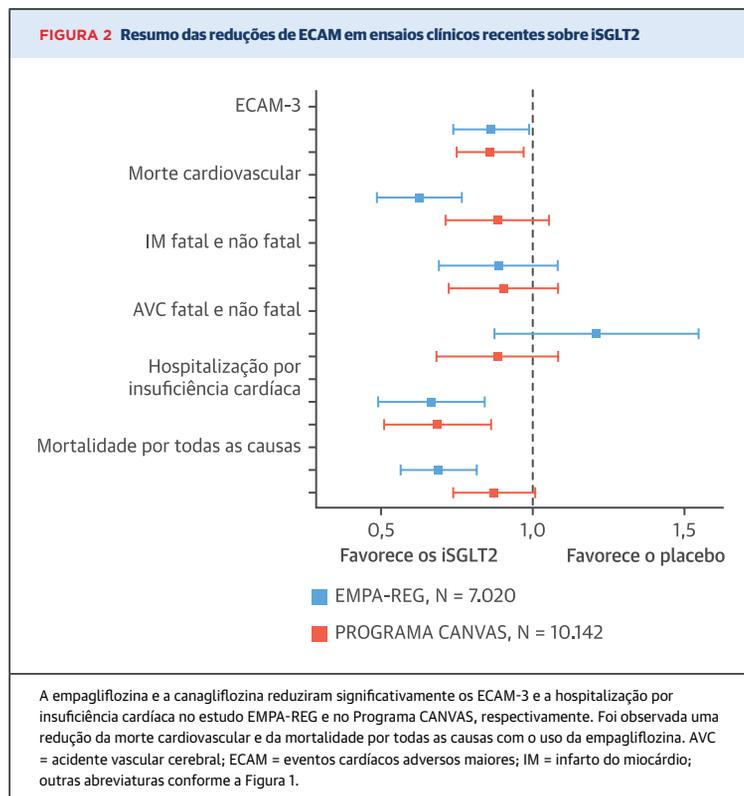
esperados para 2019 (15, 30, 31). Tanto no EMPA-REG OUTCOME quanto no Programa CANVAS, os iSGLT2 levaram a reduções nos ECAM-3 [morte cardiovascular, infarto do miocárdio (IM) não fatal ou acidente vascular cerebral (AVC) não fatal] (Figura 2). Uma redução de hospitalizações por insuficiência cardíaca (Figura 2) e desfechos renais (Figura 1) também foi demonstrada, mas não houve teste formal no Programa CANVAS devido ao plano de teste hierárquico (8). Uma diferença entre o EMPA-REG OUTCOME e o Programa CANVAS é a redução significativa da mortalidade cardiovascular e da mortalidade por todas as causas com empagliflozina, que não foram observadas no Programa CANVAS (5, 8).

O principal motivo para a variação nos desfechos desses dois estudos pode estar relacionado a diferenças nas populações incluídas e na duração do seguimento diferencial. Os participantes do EMPA-REG OUTCOME foram seguidos por uma mediana de 3,1 anos e todos deveriam ter histórico de doença cardiovascular (doença arterial coronariana, AVC ou doença arterial periférica). Os participantes do Programa CANVAS foram seguidos por um tempo menor (mediana de 2,4 anos) e poderiam apresentar fatores isolados de risco cardiovascular (34% dos participantes) ou DCV estabelecida (66%). Refletindo a população de maior risco incluída no EMPA-REG OUTCOME (prevenção secundária), o desfecho composto dos ECAM-3 e a mortalidade por todas as causas foram substancialmente maiores no grupo placebo do EMPA-REG OUTCOME em comparação com o Programa CANVAS (43,9 por 1.000 pacientes-ano vs. 31,5 por 1.000 pacientes-ano, respectivamente) (5, 8, 14). O Programa CANVAS é uma combinação de 2 estudos separados; embora eles tivessem critérios iniciais idênticos (8), a duração do seguimento diferiu substancialmente: a duração média do seguimento no CANVAS foi de 5,7 anos, enquanto no estudo CANVAS-R foi de 2,1 anos (8). Conforme observado anteriormente (14), a combinação de ≈ um terço de pacientes de prevenção primária no Programa CANVAS e tratamento de menor duração em cerca de metade da população (CANVAS-R) pode explicar em parte um menor efeito da canagliflozina em comparação com a empagliflozina.

Proteção cardiorrenal e iSGLT2. O diabetes tipo 2 é um dos principais fatores de risco para doença macro e microvascular (32). A doença renal se desenvolve em aproximadamente 35% dos pacientes com DM2 e está associada ao aumento da mortalidade (33). Tanto o EMPA-REG OUTCOME quanto o Programa CANVAS demonstraram efeitos de proteção cardiorrenal dos iSGLT2 com empagliflozina ou canagliflozina, respectivamente (Figura 1). Os benefícios renais da empagliflozina foram relatados como parte de uma análise secundária pré-especificada do EMPA-REG OUTCOME (34). Os participantes do EMPA-REG OUTCOME apresentaram uma

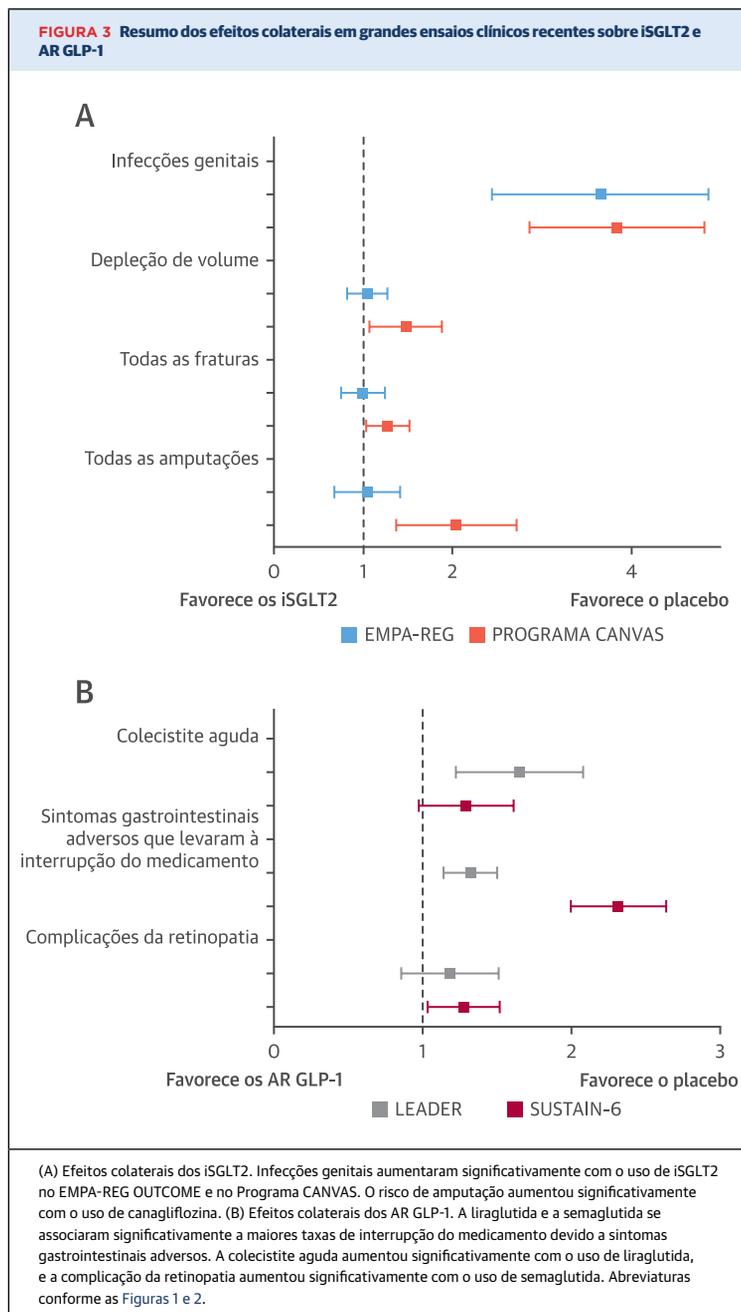
taxa de filtração glomerular estimada de ≥ 30 mL/min por $1,73$ m² de área de superfície corporal (5). Os desfechos renais pré-especificados incluíram nefropatia incidente ou agravada (progressão para macroalbuminúria, duplicação do nível de creatinina sérica, início de terapia de substituição renal ou morte por doença renal) e albuminúria incidente (34). De forma geral, houve uma redução de quase 40% [HR: 0,61; intervalo de confiança de 95% (IC 95%): 0,53 a 0,70] no desfecho renal primário (redução do risco absoluto de 6,1%) para os participantes que receberam empagliflozina em comparação com o placebo (Figura 1) (34). Embora o plano de análise do Programa CANVAS tenha impossibilitado avaliações formais de significância estatística, as estimativas pontuais para redução de eventos renais com empagliflozina e canagliflozina sugerem um benefício consistente para redução de eventos renais com iSGLT2 (5, 8). Uma análise *post hoc* do Programa CANVAS para avaliar participantes com uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) de até 30 mL/min/ $1,73$ m² encontrou uma redução semelhante referente a eventos cardiovasculares e progressão da doença renal entre aqueles com função renal comprometida na linha de base, apesar de uma atenuação progressiva da diminuição de HbA_{1c} com iSGLT2 na TFGe mais baixa (35).

Benefícios na insuficiência cardíaca e iSGLT2. Da mesma forma que a relação entre diabetes e disfunção renal, a insuficiência cardíaca (IC) também é altamente prevalente em pacientes com DM2 (36). Pacientes que apresentam DM2 e IC concomitante têm um prognóstico extremamente desfavorável, com uma sobrevivência mediana de aproximadamente 4 anos (37). Conforme mostra a Figura 2, a magnitude da redução do desfecho composto de insuficiência cardíaca é semelhante para empagliflozina e canagliflozina (22, 38). Sugere-se que o rápido benefício observado com os iSGLT2 provavelmente não se deva a reduções nos eventos aterotrombóticos por meio de um melhor controle de fatores clássicos de risco cardiovascular, mas sim relacionado aos efeitos hemodinâmicos e diuréticos dos iSGLT2 dada a rapidez do benefício (38-40). As limitações desses estudos incluem a ausência de coleta sistemática de biomarcadores basais de insuficiência cardíaca ou de dados ecocardiográficos (22, 38). Também é importante notar que o EMPA-REG OUTCOME e o Programa CANVAS não foram concebidos como ensaios clínicos sobre insuficiência cardíaca e apresentaram poucos pacientes com insuficiência cardíaca relatada pelo investigador na linha de base. Além disso, são desconhecidas a segurança e a eficácia dos iSGLT2 em pacientes com sintomas clínicos de insuficiência cardíaca. No entanto, em função das características basais dos pacientes incluídos nesses estudos (mais velhos, longa duração da DM2, DAC concomitante e hipertensão) e do elevado uso de medicamentos para tratamento da insuficiência cardíaca, é acei-



tável supor que a carga da disfunção ventricular direita e/ou IC concomitante seja substancial nessa população (22). Análises recentes também sugeriram que a redução da IC e da mortalidade pode ser um efeito de classe aplicável a uma ampla população de pacientes com DM2 na prática de mundo real (41, 42). Os ensaios clínicos em andamento para avaliar insuficiência cardíaca com empagliflozina [EMPEROR-HF (Ensaio sobre Desfechos da Empagliflozina em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Crônica)] e dapagliflozina [DAPA-HF (Dapagliflozina-Insuficiência Cardíaca)] ajudarão a compreender melhor os iSGLT2 e a insuficiência cardíaca em pacientes com e sem diabetes, bem como nos pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção preservada ou reduzida.

EFEITOS COLATERAIS DO USO DE ISGLT2 RELATADOS EM ESTUDOS DE DESFECHOS CARDIOVASCULARES. A Figura 3A apresenta um resumo dos efeitos colaterais observados nos grandes ensaios clínicos sobre desfechos cardiovasculares com iSGLT2 (5, 8). De forma geral, a empagliflozina e a canagliflozina foram bem toleradas. Aproximadamente 23% e 29% dos participantes do EMPA-REG OUTCOME e do CANVAS interromperam o uso do medicamento do estudo, em comparação com 29% e 30% para o placebo, respectivamente (5, 8). O percentual de interrupção



do medicamento é semelhante ao de outros estudos de desfechos cardiovasculares com controle por placebo (43). Infecções genitais foram mais frequentes com o uso de iSGLT2 que de placebo tanto no EMPA-REG OUTCOME quanto no Programa CANVAS. No entanto, essas infecções geralmente não resultaram em interrupção do medicamento do estudo. Ademais, houve diferenças na definição e na distribuição por sexo das infecções genitais entre os 2 ensaios, mas essas diferenças aparentemente também não influenciaram as taxas de

interrupção do medicamento (5, 8). É importante notar que não houve diferença na ocorrência de infecções complicadas do trato urinário entre os participantes que receberam iSGLT2 em comparação com placebo nesses estudos. O risco de depleção de volume parece semelhante tanto com a empagliflozina quanto com a canagliflozina, embora a depleção de volume tenha sido estatisticamente mais comum somente no Programa CANVAS (5, 8). O Programa CANVAS identificou novas preocupações de segurança para amputações e fraturas, que foram coletadas como um evento adverso de interesse especial (Figura 3A). O aumento do risco de fraturas ou amputações não foi demonstrado com a empagliflozina (44, 45), embora as amputações de membros inferiores não tenham sido pré-especificadas como eventos relevantes no EMPA-REG OUTCOME. Embora o aumento das amputações com canagliflozina também tenha sido observado no Sistema de Comunicação de Eventos Adversos da FDA (46) e numa coorte pareada por propensão do Sistema de Saúde Militar do Departamento de Defesa dos EUA (42), ainda não foi determinado um mecanismo plausível para os efeitos dos iSGLT2 na biologia óssea ou vascular (14).

OS AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1

Em comparação aos ensaios clínicos de desfechos cardiovasculares com iSGLT2, os resultados dos estudos com os AR GLP-1 foram mais heterogêneos (6, 7, 9, 47); há ensaios adicionais em andamento usando albiglutida [desfechos do HARMONY (Efeito da Albiglutida, quando adicionada às Terapias Padrão de Redução de Glicose no Sangue, nos principais Eventos Cardiovasculares em Sujeitos com Diabetes Melito Tipo 2); NCT02465515] e dulaglutida [REWIND (Pesquisa sobre Eventos Cardiovasculares com uma Incretina Semanal no Diabetes); NCT01394952]. Os potenciais mecanismos de efeito foram descritos em detalhes (48, 49) e estão resumidos aqui e na Ilustração Central.

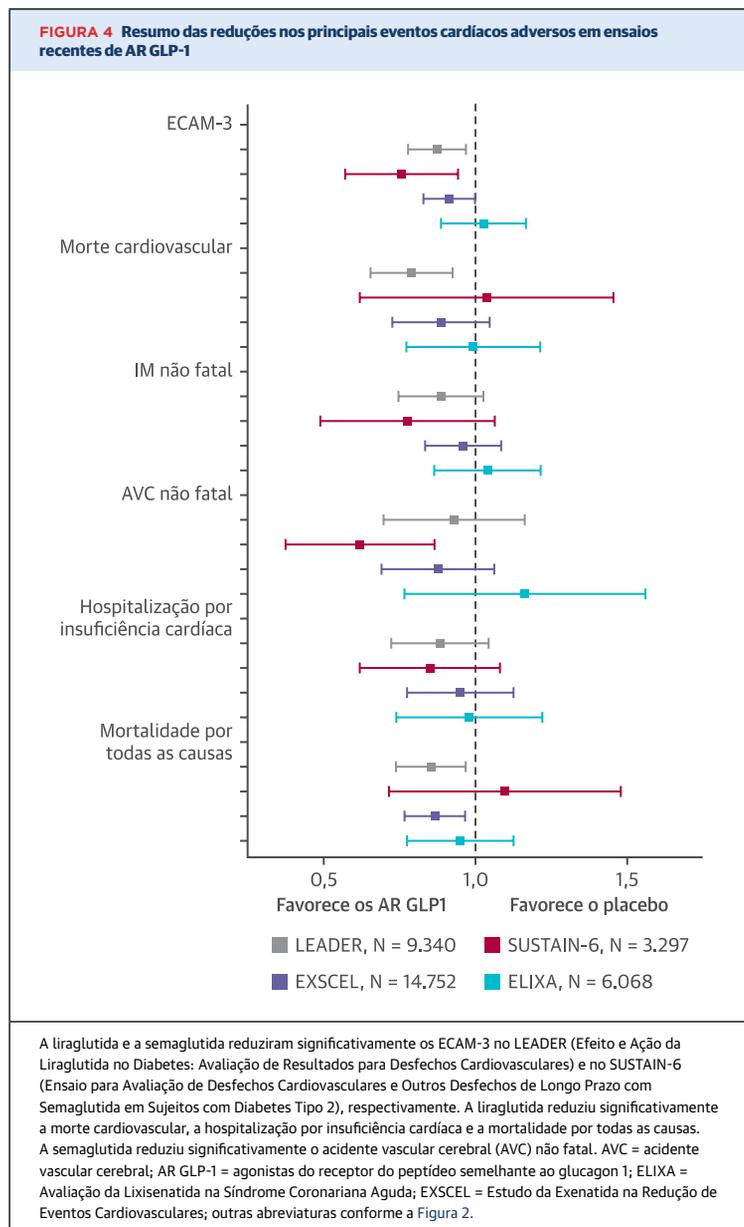
OS POTENCIAIS MECANISMOS DE BENEFÍCIO PARA AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1.

A ingestão oral da glicose resulta em níveis mais altos de insulina sérica em comparação a uma carga parenteral de glicose equivalente, provavelmente mediada pela via da incretina (50). O peptídeo semelhante ao glucagon (GLP)-1, um tipo de polipeptídeo incretina, é secretado pelas células L intestinais distais em resposta à ingestão oral de nutrientes e tem vários efeitos a jusante antes de sua rápida degradação pelo DPP4. (51). O GLP-1 endógeno age principalmente para estimular as células beta pancreáticas a liberar insulina e inibir a secreção de glucagon, fornecendo, assim, um mecanismo dependente de glicose para reduzir a hiperglicemia pós-prandial sem

resultar em hipoglicemia significativa (52). Estudos *in vivo* e em animais demonstraram um aumento mediado pelo GLP-1 na ilhota pancreática e na massa de células beta, destacando um mecanismo com potencial para retardar a progressão do DM2 (53). A via da incretina pode ser prejudicada no DM2 secundário à redução da secreção e resistência ao GLP-1, fornecendo um alvo para a intervenção farmacológica (54).

Os AR GLP-1 sintéticos são resistentes à degradação do DPP4 e acentuam os efeitos pleotrópicos associados aos polipeptídeos de GLP-1 (55). Até o momento, existem seis AR GLP-1 aprovados pela FDA, os quais diferem em estrutura e duração de efeito. Entre eles, estão: exenatida (formulações de ação curta e longa), liraglutida, semaglutida, dulaglutida, lixisenatida e albiglutida. A exenatida e a lixisenatida são derivadas do veneno do exótico monstro-de-gila, enquanto os outros são modificações do GLP-1 endógeno (56). As formulações de ação prolongada estão associadas a reduções dependentes da dose na HbA_{1c} e à redução das diminuições da glicose em jejum (*vs.* pós-prandial). As formulações de ação mais curta estão associadas à maior redução pós-prandial da glicose, provavelmente mediada mais pela desaceleração da motilidade gástrica do que pela liberação de insulina, como discutido em detalhes em outros estudos (56, 57). Foram realizados grandes ensaios clínicos de desfechos cardiovasculares para quatro dos AR GLP-1, todos tendo demonstrado não inferioridade em comparação ao placebo na DM2 (6, 7, 9, 47). Contudo, apenas a liraglutida [LEADER (Efeito e Ação da Liraglutida no Diabetes: Avaliação de Resultados para Desfechos Cardiovasculares)] e a semaglutida [SUSTAIN-6 (Ensaio para Avaliação de Desfechos Cardiovasculares e Outros Desfechos de Longo Prazo com Semaglutida em Sujeitos com Diabetes Tipo 2)] mostraram superioridade na redução dos ECAM (6, 7), conforme resumido na Figura 4. Comparado ao placebo, o benefício cardiovascular com o uso de liraglutida e semaglutida dificilmente será motivado pela modesta diferença glicêmica entre os grupos de tratamento e placebo (0,4% e 0,8% para liraglutida e semaglutida, respectivamente, em comparação ao placebo) (6, 7), mas sim por vários efeitos não glicêmicos favoráveis nos fatores de risco cardiovascular, incluindo peso, pressão arterial, lipídios e proteção renal.

Peso. Em seus ensaios de desfechos cardiovasculares, a liraglutida e a semaglutida reduziram o peso em até 2,3 e 3,6 kg mais do que o placebo, respectivamente (6, 7). Trata-se de um peso ligeiramente maior do que a perda de peso de ≈1,6 a 2,0 kg observada nos principais ensaios clínicos dos iSGLT2 (5, 8). É provável que a perda de peso associada ao AR GLP-1 seja multifatorial e se deva a mecanismos que levam à redução da ingestão calórica, ao contrário da perda calórica por glicosúria associada aos iSGLT2 (15). Os receptores de GLP-1 no hipotálamo e



intestino têm sido associados à promoção da saciedade, inibição de apetite e esvaziamento gástrico retardado, além de vários efeitos colaterais gastrointestinais adversos (por exemplo, náusea, vômito e diarreia). Juntos, esses efeitos resultam em perda de peso consistente com o uso dos AR GLP-1. Um ensaio clínico randomizado com 3.731 pacientes não diabéticos com sobrepeso a obesos tratados com uma dose diária alta de liraglutida (3,0 mg) apresentou uma perda de peso média de 5,6 kg a mais do que o grupo placebo (58). Nesse ensaio clínico, as taxas de progressão de normoglicemia para pré-diabetes ou de pré-diabetes para DM2 também foram menores em pacientes tratados com liraglutida. É importante

ressaltar que não houve hipoglicemia significativa com o uso dos AR GLP-1 em estudos que incluíram participantes diabéticos (6, 7) ou não diabéticos (58).

Pressão arterial. Os ensaios clínicos LEADER e SUSTAIN-6 demonstraram reduções modestas da pressão arterial sistólica de 1,2 e 1,9 mmHg a mais do que no placebo, respectivamente. O benefício anti-hipertensivo poderia estar relacionado à liberação de peptídeo natriurético atrial induzida por GLP-1 por cardiomiócitos, resultando em melhora da função endotelial, vasodilatação e natriurese (48, 59). Estão surgindo evidências em animais que também ligam o agonismo de GLP-1 à melhora na eficiência cardíaca na obesidade e após o infarto do miocárdio (60).

Lipídios. Os agentes dos AR GLP-1 também podem exercer efeitos favoráveis sobre os perfis lipídicos (61), possivelmente através da redução da produção de quilomícrons de enterócitos pós-prandiais. O aumento da insulina pós-prandial e a redução do glucagon também podem reduzir os ácidos graxos não esterificados e inibir a lipólise do tecido adiposo (48, 49), melhorando ainda mais os perfis lipídicos. Uma grande metanálise de 35 ensaios clínicos com AR GLP-1 apresentou reduções modestas no colesterol total, colesterol LDL e triglicerídeos (61). A dose mais intensa de semaglutida no SUSTAIN-6 também reduziu os triglicerídeos séricos (≈ 8 mg/dL) e os ácidos graxos livres ($\approx 0,05$ mmol/L) em comparação ao placebo (7). Isso contrasta com os pequenos aumentos na lipoproteína de alta densidade (≈ 2 a 3 mg/dL) e no LDL (≈ 3 a 4 mg/dL) observados nos ensaios clínicos de desfechos dos ISGT2 em comparação ao placebo (5, 8).

Melhorias na função renal. O mecanismo subjacente aos benefícios renais no LEADER e no SUSTAIN-6 não é bem compreendido. O tratamento com liraglutida e semaglutida foi associado a uma redução de 22% e 36% na nefropatia (definida como um novo início de macroalbuminúria ou uma duplicação do nível de creatinina sérica e uma TFGe inferior a 45 mL/min/ $1,73$ m² em ambos os ensaios clínicos, assim como a necessidade de terapia de substituição renal contínua no SUSTAIN-6), respectivamente, motivada pela redução da incidência de macroalbuminúria persistente de início recente (6) (Figura 1). Não está claro se o benefício renal se deve aos efeitos diretos dos AR GLP-1 no rim ou aos efeitos indiretos nos fatores de risco para nefrotoxicidade (por exemplo, melhor pressão arterial e controle glicêmico). Estudos *in vivo*, em animais e em humanos, também apresentaram outros efeitos não glicêmicos dos AR GLP-1, incluindo propriedades anti-inflamatórias, melhora da função endotelial vascular, condicionamento isquêmico e efeitos antitrombóticos por meio da inibição da agregação plaquetária (48, 62, 63).

EVIDÊNCIAS DE ENSAIOS CLÍNICOS QUE APOIAM O USO DE AR GLP-1 PARA A REDUÇÃO DE DCV. O

ensaio clínico LEADER randomizou 9.340 pacientes com DM2 tanto para o injetável de uma vez ao dia de 1,8 mg (ou dose máxima tolerada) de liraglutida quanto para o placebo em um seguimento médio de 3,8 anos. O desfecho primário, ECAM-3, incluindo infarto do miocárdio não fatal, AVC não fatal e morte cardiovascular, foi significativamente reduzido em pacientes tratados com liraglutida (HR: 0,87; IC 95%: 0,78 a 0,97), motivado por uma redução significativa de 22% na morte cardiovascular (HR: 0,78; IC 95%: 0,66 a 0,93) e reduções não significativas de infarto do miocárdio não fatal (HR: 0,88; IC 95%: 0,75 a 1,03) e AVC não fatal (HR: 0,89; IC 95%: 0,72 a 1,11) (6) (Figura 4). Também houve uma redução significativa de 15% na mortalidade por todas as causas (HR: 0,85; IC 95%: 0,75 a 0,97), assim como uma redução não significativa nas hospitalizações por IC (6). O ensaio clínico SUSTAIN-6 randomizou 3.297 pacientes com DM2 com duas doses de semaglutida injetável uma vez por semana (0,5 ou 1,0 mg) ou placebo por uma mediana de 2,1 anos (7). Usando o mesmo composto ECAM-3, a semaglutida foi associada a uma redução significativa de 26% no desfecho primário (HR: 0,74; IC 95%: 0,58 a 0,95) (7) (Figura 4). Ao contrário do LEADER, a semaglutida não reduziu a morte cardiovascular (HR: 0,98; IC 95%: 0,65 a 1,48) ou a mortalidade por todas as causas (HR: 1,05; IC 95%: 0,74 a 1,50), mas apresentou uma redução significativa nos AVCs não fatais (HR: 0,61; IC 95%: 0,38 a 0,99) e uma tendência não significativa para menos infarto do miocárdio não fatal (HR: 0,74; IC 95%: 0,51 a 1,08) (6, 7) (Figura 4).

Os participantes dos estudos LEADER e SUSTAIN-6 eram semelhantes na linha de base. Aproximadamente 80% dos participantes dos dois ensaios tiveram DCV estável e uma HbA_{1c} média de 8,7% (6, 7). Entre as possíveis explicações para a falta de benefício na mortalidade cardiovascular ou por todas as causas no SUSTAIN-6, está a menor população do estudo e quase 2 anos a menos de duração de seguimento que o LEADER (6, 7). As análises de subgrupo do LEADER revelaram heterogeneidade para o tratamento com liraglutida entre pacientes com DCV estabelecida na linha de base e aqueles com função renal comprometida (< 60 mL/min/ $1,73$ m²), embora a distribuição do benefício com liraglutida não fosse consistente entre os participantes do LEADER com função renal comprometida (6, 7).

Nota-se que um terceiro agente dos AR GLP-1, a lixisenatida, não apresentou superioridade na redução de desfechos cardiovasculares no ensaio clínico ELIXA (Avaliação de Lixisenatida em Síndrome Coronariana Aguda) (47). Em comparação aos estudos LEADER e SUSTAIN-6, a participação no ELIXA foi restrita a pacientes com DM2 com síndrome coronariana aguda

recente (< 180 dias antes), randomizando 6.068 participantes com lixisenatida injetável uma vez ao dia ou placebo para um seguimento médio de 2,1 anos (47). O ELIXA também adicionou hospitalização instável de angina ao desfecho triplo, mas não encontrou diferença no desfecho primário (HR: 0,94; IC 95%: 0,78 a 1,13), em qualquer componente individual ou na mortalidade por todas as causas (47). Comparado com outros agentes dos AR GLP-1, a lixisenatida tem uma meia-vida mais curta (\approx 3 h) e demonstrou menores efeitos no controle glicêmico (redução de 0,27% na HbA_{1c}), na pressão arterial sistólica e na redução de peso do que a liraglutida ou a semaglutida (6, 7, 47). Embora os participantes do ELIXA tenham apresentado síndrome coronariana aguda recente, eles eram mais jovens, com menor pressão arterial sistólica e duração do diabetes, e melhor controle glicêmico (HbA_{1c} inicial de 7,7%) em comparação a outros ensaios de desfechos dos AR GLP-1. A taxa de desfecho primário (incluindo angina instável) no ELIXA (6,4 por 100 pacientes-ano) foi superior à observada nos estudos LEADER, SUSTAIN-6 e EXSCEL (Estudo da Exenatida na Redução de Eventos Cardiovasculares) (3,9, 4,4 e 4,0 por 100 pacientes-ano, respectivamente) (6, 7, 9, 47).

Por fim, um quarto agente dos AR GLP-1, a exenatida, no maior ensaio clínico de desfechos cardiovasculares dos AR GLP-1 até o momento, não obteve superioridade para uma redução nos desfechos cardiovasculares em comparação ao placebo (9). O ensaio clínico EXSCEL randomizou 14.752 participantes com DM2 e estabeleceu DCV para a exenatida injetável uma vez por semana ou placebo para um seguimento médio de 3,2 anos (9) para um desfecho composto de ECAM-3. O EXSCEL apresentou uma tendência não significativa do benefício com exenatida (HR: 0,91; IC 95%: 0,83 a 1,00; $p = 0,06$ para superioridade) (Figura 4). A mortalidade por todas as causas foi reduzida em 14%, ainda que, devido a testes hierárquicos, esse resultado não seja considerado significativo estatisticamente (9). Há vários fatores de planejamento de estudo e seleção de pacientes na linha de base que também podem explicar a falta de superioridade no EXSCEL. Em comparação ao LEADER e ao SUSTAIN-6, o EXSCEL teve uma proporção menor de participantes com DCV estabelecida (\approx 80% vs. 73%, respectivamente) e melhor controle glicêmico inicial (HbA_{1c} de 8,7% vs. 8,0%) (9). Além disso, a interrupção do medicamento do estudo (43,0%) e do placebo (45,2%) pode ter poder limitado no EXSCEL para detectar uma redução significativa no desfecho primário.

Os resultados dos estudos de longa duração do GLP-1 com albiglutida (Desfecho do HARMONY; NCT02465515) e dulaglutida (REWIND; NCT01394952) ajudarão a esclarecer se o benefício cardiovascular demonstrado pelos agentes dos AR GLP-1 é um efeito de classe (ou

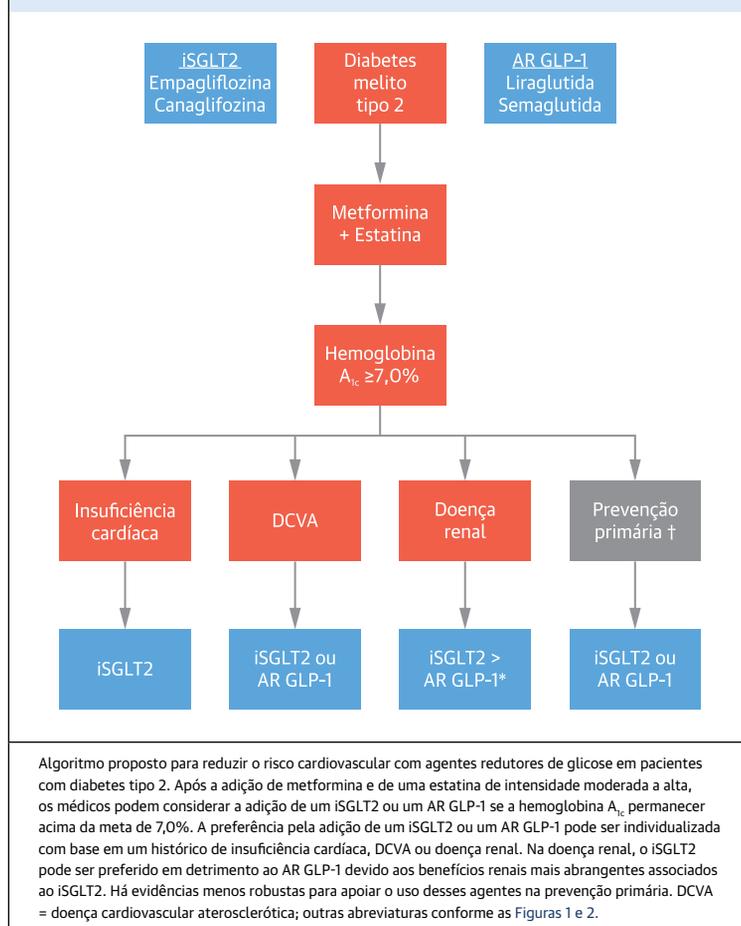
seja, com agentes mais potentes e com ação mais prolongada) ou um efeito específico do medicamento visto apenas com liraglutida e semaglutida.

PREOCUPAÇÕES DE SEGURANÇA COM OS AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1. Os ensaios clínicos LEADER e SUSTAIN-6 elucidaram os potenciais efeitos deletérios associados ao uso dos AR GLP-1, incluindo o risco de retinopatia, colecistite aguda (Figura 3B) e aumento da frequência cardíaca.

No SUSTAIN-6, a semaglutida foi associada a um aumento significativo do risco de retinopatia (3,0%) (7). No LEADER, a retinopatia foi numericamente mais comum entre os participantes randomizados para a liraglutida (2,3%) em comparação ao placebo (2,0%), mas essa diferença não foi significativa (6) (Figura 3B). Como reafirmação, uma grande metanálise de 37 ensaios clínicos com 21.782 participantes com diabetes tratados com AR GLP-1 não encontrou um aumento significativo nos eventos de retinopatia (64), sugerindo que pode haver um efeito de medicamento específico da semaglutida ou um erro do tipo I em vez de um efeito de classe. O mecanismo patológico por trás das complicações da retinopatia não está claro. Um estudo anterior observou que a redução rápida da glicose com insulina entre os pacientes com diabetes tipo 1 estava associada à piora da retinopatia (65), mas a aplicabilidade desse achado não está clara.

O LEADER demonstrou maior incidência da doença da vesícula biliar aguda com a liraglutida (3,1%) em comparação ao placebo (1,9%), um achado que também foi numericamente maior com a semaglutida (3,6%) no SUSTAIN-6 (Figura 3B). Uma observação semelhante foi feita em um grande estudo de coorte de base populacional em pacientes tratados com exenatida ou liraglutida com ou sem outros agentes redutores de glicose (66). É provável que o mecanismo desse efeito colateral seja multifacetado, possivelmente relacionado à rápida perda de peso, levando à supersaturação do colesterol do ácido biliar, ao esvaziamento da vesícula biliar e à proliferação de colangiócitos (66). Apesar das preocupações anteriores em relação à pancreatite e ao risco de câncer de tireoide medular associado ao uso de AR GLP-1 (67), isso não foi fundamentado no LEADER, no SUSTAIN-6 nem em uma metanálise recente de todos os quatro ensaios clínicos de desfechos cardiovasculares combinados (68).

O uso de AR GLP-1 também está associado ao aumento da frequência cardíaca, especialmente com as formulações de ação prolongada, embora o mecanismo ainda não tenha sido elucidado (69). No ensaio clínico FIGHT (Impacto Funcional do GLP-1 para Tratamento da Insuficiência Cardíaca), um estudo de fase 2 randomizado e cego com 300 pacientes hospitalizados com insu-

FIGURA 5 Um novo algoritmo para redução de risco de DCV no diabetes tipo 2

ficiência cardíaca sistólica (aproximadamente 60% dos quais tinham DM2 concomitante), houve um aumento não significativo de 30% do risco de reinternação por insuficiência cardíaca em participantes tratados com liraglutida (70). Embora o LEADER tenha apresentado numericamente menos hospitalizações por insuficiência cardíaca – ainda que não significativamente –, apenas 18% da população do estudo tinham insuficiência cardíaca crônica (classe funcional II ou III da New York Heart Association) na linha de base do estudo (6). No SUSTAIN-6, quase 24% dos participantes apresentavam insuficiência cardíaca crônica (classe funcional II ou III da New York Heart Association) no início do estudo, e a randomização para a semaglutida foi associada a um aumento numericamente maior, mas estatisticamente não significativo, do risco de hospitalização por insuficiência cardíaca (7). Assim, apesar dos AR GLP-1 não serem contraindicados em pacientes com insuficiência cardíaca, alternativas terapêuticas como os iSGLT2 parecem ter maior benefício demonstrável entre pacientes diabéticos com histórico de insuficiência cardíaca.

TRATAMENTO MÉDICO DE BASE E CONTROLE DE FATORES DE RISCO EM ENSAIOS CLÍNICOS DE DESFECHOS CARDIOVASCULARES

Fatores de risco cardiovascular, como tabagismo, hipertensão e dislipidemia, contribuem de modo independente para o risco de DCV em pacientes com DM2 (2, 71). Vários fatores de risco cardiovascular contribuem para o desenvolvimento de DM2, e os pacientes com essa condição apresentam maior prevalência de fatores de risco cardiovascular (72). O tratamento dos fatores de risco cardiovascular no DM2 previne e retarda a progressão da DCV, especialmente quando diversos fatores de risco são abordados simultaneamente (2, 73, 74, 75). No entanto, quase metade dos adultos estadunidenses com DM2 ainda não atingem as metas de redução do risco cardiovascular (4). Ao avaliar a eficácia dos novos agentes redutores da glicose, é importante levar em consideração o tratamento médico de base e o controle dos fatores de risco nesses ensaios clínicos.

A Figura On-line 1 apresenta a pressão arterial sistólica (PAS) basal média, o índice de massa corporal e o colesterol LDL dos participantes dos quatro principais ensaios de desfechos cardiovasculares revisados (5, 6, 7, 8). No início do estudo, os participantes apresentaram PAS média > 135 mmHg, índice de massa corporal > 30 kg/m² e colesterol LDL > 80 mg/dL. Conforme mostrado na Figura On-line 2, cerca de 25% a 30% dos pacientes desses ensaios não estavam recebendo estatina na linha de base, apesar das recomendações das diretrizes para a realização do tratamento do DM2 com estatinas de intensidade moderada a alta (71, 76). Análises de subgrupos do EMPA-REG, Programa CANVAS, LEADER e SUSTAIN-6 mostraram que o tratamento ativo reduziu os eventos cardiovasculares independentemente do controle dos fatores de risco basal. Em geral, o tratamento médico de base para a prevenção de DCV nesses estudos foi semelhante ou superior ao observado na prática clínica atual (4). Análises recentes do uso de iSGLT2 na prática clínica sugerem uma magnitude de benefício comparável à observada em ensaios clínicos recentes (41, 42).

O uso da metformina, sulfonilureia e insulina na linha de base foi semelhante para os participantes do EMPA-REG, Programa CANVAS, LEADER e SUSTAIN-6 (Figura On-line 2A). Entre os ensaios que relataram alterações pós-randomização em terapias de redução de glicose (EMPA-REG, LEADER e SUSTAIN-6), o uso de insulina aumentou significativamente no grupo placebo *versus* comparador ativo (5, 6, 7, 8) (Figura On-line 2B). As sulfonilureias e a insulina podem levar ao ganho de peso e potencializar a hipoglicemia, ambos associados ao aumento da morbimortalidade por DCV (77, 78). Embora os participantes randomizados para

iSGLT2 ou AR GLP-1 tenham perdido mais peso do que aqueles que receberam placebo, o peso do braço placebo não aumentou. Além disso, não houve diferença significativa nos episódios de hipoglicemia grave entre o tratamento ativo e o placebo nesses quatro ensaios (8). Esses achados sugerem que é improvável que a confusão pós-randomização devido ao aumento do uso de terapias redutoras de glicose com perfis adversos de efeitos colaterais explique a magnitude do benefício do desfecho observado (79).

APLICAÇÃO DE NOVAS TERAPIAS NA PREVENÇÃO PRIMÁRIA OU SECUNDÁRIA

Seguindo em frente, uma questão-chave será se a redução observada em eventos de DCV com iSGLT2 e AR GLP-1 em pacientes com DM2 com DCV estabelecida pode ser aplicada à prevenção primária de DCV em pacientes com DM2 com vários fatores de risco para DCV. Por um lado, conforme revisado, uma possível explicação para a falta de benefício sobre a mortalidade no Programa CANVAS e a falha do ensaio clínico EXSCEL em demonstrar superioridade nos desfechos cardiovasculares podem ser as maiores populações participantes de pacientes com DM2 de baixo risco em comparação aos ensaios clínicos com populações com maior risco de DCV (8, 9). A heterogeneidade do efeito do tratamento também foi observada com a liraglutida, favorecendo seu uso em pacientes com DM2 com DCV estabelecida (6). Por outro lado, uma análise secundária recente do Programa CANVAS não demonstrou heterogeneidade do efeito do tratamento com canagliflozina entre os grupos de prevenção primária e secundária (80). O ensaio clínico contínuo DECLARE-TIMI-58 (Efeito da Dapagliflozina em Eventos Cardiovasculares – Trombólise no Infarto do Miocárdio 58) com dapagliflozina será o maior estudo clínico com iSGLT2 até o momento, com quase 60% da população estudada em uma coorte de prevenção primária (31). O DECLARE-TIMI 58 fornecerá dados essenciais sobre a expansão do uso desses agentes redutores de glicose para uma população maior e de menor risco de pacientes com DM2.

Devido ao fato de os efeitos redutores da glicose nos iSGLT2 e nos AR GLP-1 parecerem depender, em parte, da concentração de glicose, e devido ao fato de o risco de hipoglicemia ser muito baixo, o potencial de esses agentes poderem ser usados para diminuir o risco elevado de DCV entre os pacientes com síndrome metabólica ou pré-diabetes é atraente. Na verdade, o AR GLP-1 apresentou eficácia para perda de peso e melhora nos fatores de risco cardiovascular entre pacientes obesos não diabéticos e pré-diabéticos (58). A dose alta de liraglutida também foi demonstrada nesse estudo para retardar o início da DM2 (58).

UM NOVO PARADIGMA DE TRATAMENTO E DIREÇÕES FUTURAS

Revisamos os notáveis avanços que os recentes estudos de desfechos cardiovasculares com iSGLT2 e AR GLP-1 representam para pacientes com diabetes e profissionais de saúde, incluindo cardiologistas. A Figura 5 apresenta um algoritmo de tratamento que sintetiza esses estudos recentes e indica possíveis direções futuras. Existem algumas questões que merecem destaque na Figura 5 e direções futuras.

Em primeiro lugar, todos os ensaios clínicos recentes de desfechos cardiovasculares revisados foram realizados em um contexto de terapia com metformina, juntamente com outros agentes redutores de glicose (Figura On-line 2A). Até a conclusão desses recentes estudos, a metformina era o único medicamento apresentando evidência de benefício cardiovascular, embora em uma quantidade muito modesta de pacientes com uma pequena quantidade de eventos e taxas relativamente baixas de eventos (81). Conforme observado (11), a metformina não causa ganho de peso nem aumenta o risco de hipoglicemia, além de apresentar muitos anos de evidência de segurança e ser barata. Assim, a metformina é justificadamente usada como uma terapia de primeira linha para pacientes com DM2 com e sem DCV estabelecida. No entanto, os milhares de pacientes inscritos nesses estudos recentes de desfechos cardiovasculares superam a quantidade incluída no marco do Estudo Prospectivo de Diabetes do Reino Unido (81). Ainda não está totalmente certo se o tratamento de base da metformina é ou não garantido com o uso concomitante de iSGLT2 ou AR GLP-1, e se merece investigações futuras. Também vale a pena explorar os benefícios do uso de iSGLT2 e AR GLP-1 entre pacientes com diabetes com melhor controle glicêmico na linha de base; os participantes nos ensaios revisados apresentaram uma HbA_{1c} basal média superior a 8%. Em segundo lugar, existem dados muito limitados sobre o uso de iSGLT2 e AR GLP-1 em combinação. Dados recentes com a combinação de 10 mg de dapagliflozina oral diária com exenatida subcutânea de 2 mg uma vez por semana entre pacientes com controle glicêmico inadequado em monoterapia com metformina demonstraram melhora no controle glicêmico, perda de peso e menor PAS (82). No entanto, são necessários dados sobre a combinação desses agentes para redução de eventos cardiovasculares. Uma metanálise de rede recente indica que, em comparação com os inibidores de AR GLP-1 e DPP4, o iSGLT2 teve maior probabilidade de ter uma classificação melhor para mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular, assim como para insuficiência cardíaca e desfechos de IM (83). O AR GLP-1 teve uma melhor classificação para a redução de AVC, mas apresentou

aumento dos efeitos colaterais que levaram ao fim do estudo do medicamento em comparação ao iSGLT2 (83). Um ensaio clínico de efetividade comparativa desses dois agentes, com ou sem terapia com metformina de base, pode ser altamente informativo.

Em terceiro lugar, o uso de iSGLT2 e ARGLP-1 assegura uma investigação em nível de ensaio randomizado dedicada a seus efeitos entre pacientes com DM2 com TFG reduzida e insuficiência cardíaca objetivamente determinada na linha de base. Como indicado nesta revisão, existem vários ensaios em andamento nessa área, os quais esperamos que esclareçam o uso desses novos agentes em populações de pacientes criticamente importantes com alto risco de morbimortalidade cardiovascular.

Por fim, precisamos examinar o potencial benefício desses agentes para pacientes com metabolismo de glicose desordenado, incluindo pré-diabetes ou síndrome metabólica. Tem sido demonstrado que os efeitos vasculares do metabolismo de glicose desordenado começam significativamente antes de o limiar diagnóstico para diabetes ser atingido (84). Os estudos revisados mostram reduções gerais nos desfechos cardiovasculares prova-

velmente independentes de seus efeitos no controle glicêmico (5-8). Além disso, os efeitos redutores da glicose de iSGLT2 e ARGLP-1 são dependentes da glicose, com risco muito baixo, se houver, de hipoglicemia. Portanto, o estudo desses agentes em pacientes com pré-diabetes ou síndrome metabólica, com DCV estabelecida ou vários fatores de risco para DCV, pode ser um uso transformador desses medicamentos e um método para redução do risco cardiovascular primordial entre pacientes com metabolismo anormal da glicose. A experiência de estatinas para a prevenção secundária de DCV, independentemente do LDL basal (85), ou para a prevenção primária de DCV (86), pode fornecer um paradigma útil para orientar futuros estudos desses agentes na crescente população de indivíduos com risco elevado de DM2.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Jonathan D. Newman, Division of Cardiology and the Center for the Prevention of Cardiovascular Disease, Department of Medicine, New York University School of Medicine, TRB rm. 853, New York, New York 10016. E-mail: Jonathan.Newman@nyumc.org. Twitter: @JDNewmanMD, @nyuschoolofmed.

REFERÊNCIAS

1. A.S. Go, D. Mozaffarian, V.L. Roger, et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 129 (2014), pp. e28-e292.
2. J.D. Newman, A.Z. Schwartzbard, H.S. Weintraub, I.J. Goldberg, J.S. Berger. Primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*, 70 (2017), pp. 883-893.
3. E.W. Gregg, Y. Li, J. Wang, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med*, 370 (2014), pp. 1514-1523.
4. M.K. Ali, K.M. Bullard, J.B. Saaddine, C.C. Cowie, G. Imperatore, E.W. Gregg. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999-2010. *N Engl J Med*, 368 (2013), pp. 1613-1624.
5. 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.
6. S.P. Marso, G.H. Daniels, K. Brown-Frandsen, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 375 (2016), pp. 311-322.
7. S.P. Marso, S.C. Bain, A. Conzoli, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 375 (2016), pp. 1834-1844.
8. 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.
9. R.R. Holman, M.A. Bethel, R.J. Mentz, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 377 (2017), pp. 1228-1239.
10. E. Standl, O. Schnell, D.K. McGuire, A. Ceriello, L. Rydén. Integration of recent evidence into management of patients with atherosclerotic cardiovascular disease and type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 5 (2017), pp. 391-402.
11. N. Sattar, M.C. Petrie, B. Zinman, J.L. Januzzi Jr. Novel diabetes drugs and the cardiovascular specialist. *J Am Coll Cardiol*, 69 (2017), pp. 2646-2656.
12. B. Hirshberg, A. Katz. Cardiovascular outcome studies with novel antidiabetes agents: scientific and operational considerations. *Diabetes Care*, 36 Suppl 2 (2013), pp. S253-S258.
13. S.E. Nissen, K. Wolski. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*, 356 (2007), pp. 2457-2471.
14. M.A. Bethel, J.J.V. McMurray. Class effect for sodium glucose-cotransporter-2 inhibitors in cardiovascular outcomes. *Circulation*, 137 (2018), pp. 1218-1220.
15. H.J.L. Heerspink, B.A. Perkins, D.H. Fitchett, M. Husain, D.Z.I. Cherney. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus. *Circulation*, 134 (2016), pp. 752-772.
16. L.A. Gallo, E.M. Wright, V. Vallon. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. *Diab Vasc Dis Res*, 12 (2015), pp. 78-89.
17. H. Rahmoune, P.W. Thompson, J.M. Ward, C.D. Smith, G. Hong, J. Brown. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*, 54 (2005), pp. 3427-3434.
18. V. Rodriguez, M.C. Weiss, H. Weintraub, I.J. Goldberg, A. Schwartzbard. Cardiovascular disease leads to a new algorithm for diabetes treatment. *J Clin Lipidol*, 11 (2017), pp. 1126-1133.
19. S. Yagi, Y. Hirata, T. Ise, et al. Canagliflozin reduces epicardial fat in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*, 9 (2017), p. 78.
20. Y. Chino, Y. Samukawa, S. Sakai, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos*, 35 (2014), pp. 391-404.
21. C. Borghi, E.A. Rosei, T. Bardin, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens*, 33 (2015), pp. 1729-1741; discussion 1741.
22. D. Fitchett, J. Butler, P. van de Borne, et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*, 39 (2017), pp. 363-370.
23. S.E. Inzucchi, B. Zinman, D. Fitchett, et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care*, 41 (2018), pp. 356-363.
24. W.L. Baker, L.R. Smyth, D.M. Riche, E.M. Bourret, K.W. Chamberlin, W.B. White. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens*, 8 (2014), pp. 262-275.e9.
25. Y. Takeshige, Y. Fujisawa, A. Rahman, et al. A sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor

- empagliflozin prevents abnormality of circadian rhythm of blood pressure in salt-treated obese rats. *Hypertens Res*, 39 (2016), pp. 415-422.
26. C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, C. Stefanadis. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 55 (2010), pp. 1318-1327.
27. H. Rajasekaran, Y. Lytvyn, D.Z.I. Cherney. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: the emerging role of natriuresis. *Kidney Int*, 89 (2016), pp. 524-526.
28. M. Skrtic, D.Z.I. Cherney. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition and the potential for renal protection in diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 24 (2015), pp. 96-103.
29. V. Vallon, K. Richter, R.C. Blantz, S. Thomson, H. Osswald. Glomerular hyperfiltration in experimental diabetes mellitus: potential role of tubular reabsorption. *J Am Soc Nephrol*, 10 (1999), pp. 2569-2576.
30. M.J. Jardine, K.W. Mahaffey, B. Neal, et al. The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CRENCE) study rationale, design, and baseline characteristics. *Am J Nephrol*, 46 (2018), pp. 462-472.
31. I. Raz, O. Mosenzon, M.P. Bonaca, et al. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics
Diabetes Obes Metab, 32 (2018), p. 515.
32. S.R.K. Seshasai, S. Kaptoge, S.R. Seshasai, et al., for the Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*, 364 (2011), pp. 829-841.
33. I.H. de Boer, T.C. Rue, Y.N. Hall, P.J. Heagerty, N.S. Weiss, J. Himmelfarb. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA*, 305 (2011), pp. 2532-2539.
34. C. Wanner, S.E. Inzucchi, J.M. Lachin, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 375 (2016), pp. 323-334.
35. B.L. Neuen, T. Ohkuma, B. Neal, et al. Cardiovascular and renal outcomes with canagliflozin according to baseline kidney function: data from the CANVAS Program. *Circulation* (2018 Jun 25) [Epub ahead of print].
36. A.D. Shah, C. Langenberg, E. Rapsomaniki, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 3 (2015), pp. 105-113.
37. R.M. Cubbon, B. Adams, A. Rajwani, et al. Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology. *Diab Vasc Dis Res*, 10 (2013), pp. 330-336.
38. K. Rådholm, G. Figtree, V. Perkovic, et al. Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus: results from the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation* (2018 Mar 11) [E-pub ahead of print].
39. M. Abdul-Ghani, S. Del Prato, R. Chilton, R.A. DeFronzo. SGLT2 inhibitors and cardiovascular risk: lessons learned from the EMPA-REG OUTCOME Study. *Diabetes Care*, 39 (2016), pp. 717-725.
40. D.H. Fitchett, J.A. Udell, S.E. Inzucchi. Heart failure outcomes in clinical trials of glucose-lowering agents in patients with diabetes. *Eur J Heart Fail*, 19 (2017), pp. 43-53.
41. 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.
42. J.A. Udell, Z. Yuan, T. Rush, N.M. Sicignano, M. Galitz, N. Rosenthal. Cardiovascular outcomes and risks after initiation of a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor: results from the EASEL population-based cohort study (Evidence for Cardiovascular Outcomes With Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Real World). *Circulation*, 137 (2018), pp. 1450-1459.
43. K. Ayabe, S. Goto, S. Goto. Persistence and discontinuation of oral anticoagulant: remaining issues not addressed by phase III clinical trials. *J Am Heart Assoc*, 5 (2016), p. e003258.
44. S. Kohler, C. Zeller, H. Iliev, S. Kaspers. Safety and tolerability of empagliflozin in patients with type 2 diabetes: pooled analysis of phase I-III clinical trials. *Adv Ther*, 34 (2017), pp. 1707-1726.
45. S.E. Inzucchi, H. Iliev, E. Pfarr, B. Zinman. Empagliflozin and assessment of lower-limb amputations in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care*, 41 (2017), pp. e4-e5.
46. G.P. Fadini, A. Avogaro. SGLT2 inhibitors and amputations in the US FDA Adverse Event Reporting System. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 5 (2017), pp. 680-681.
47. M.A. Pfeffer, B. Claggett, R. Diaz, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 373 (2015), pp. 2247-2257.
48. D.J. Drucker. The biology of incretin hormones. *Cell Metabolism*, 3 (2006), pp. 153-165.
49. M.A. Nauck, J.J. Meier, M.A. Cavender, M. Abd El Aziz, D.J. Drucker. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation*, 136 (2017), pp. 849-870.
50. M.J. Perley, D.M. Kipnis. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest*, 46 (1967), pp. 1954-1962.
51. C.F. Deacon. Circulation and degradation of GIP and GLP-1. *Horm Metab Res*, 36 (2004), pp. 761-765.
52. G.E. Lim, P.L. Brubaker. Glucagon-like peptide 1 secretion by the L-cell: the view from within. *Diabetes*, 55 (2006), pp. 570-577.
53. P.E. MacDonald, W. El-Kholy, M.J. Riedel, A.M.F. Salapatek, P.E. Light, M.B. Wheeler. The multiple actions of GLP-1 on the process of glucose-stimulated insulin secretion. *Diabetes*, 51 Suppl 3 (2002), pp. S434-S442.
54. N.R. Smilowitz, R. Donnino, A. Schwartzbard. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for diabetes mellitus: a role in cardiovascular disease. *Circulation*, 129 (2014), pp. 2305-2312.
55. A.J. Garber. Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a review of their efficacy and tolerability. *Diabetes Care*, 34 Suppl 2 (2011), pp. S279-S284.
56. J.J. Meier. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*, 8 (2012), pp. 728-742.
57. J.M. Trujillo, W. Nuffer, S.L. Ellis. GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 6 (2015), pp. 19-28.
58. X. Pi-Sunyer, A. Astrup, K. Fujioka, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med*, 373 (2015), pp. 11-22.
59. M. Kim, M.J. Platt, T. Shibasaki, et al. GLP-1 receptor activation and Epac2 link atrial natriuretic peptide secretion to control of blood pressure. *Nature Medicine*, 19 (2013), pp. 567-575.
60. D.J. Sassoon, J.D. Tune, K.J. Mather, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor activation augments cardiac output and improves cardiac efficiency in obese swine after myocardial infarction. *Diabetes*, 66 (2017), pp. 2230-2240.
61. F. Sun, S. Wu, J. Wang, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Ther*, 37 (2015), pp. 225-241.e8.
62. L. Timmers, J.P.S. Henriques, D.P.V. de Kleijn, et al. Exenatide reduces infarct size and improves cardiac function in a porcine model of ischemia and reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol*, 53 (2009), pp. 501-510.
63. T. Nystrom, M.K. Gutniak, Q. Zhang, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 287 (2004), pp. E1209-E1215.
64. I. Dicembrini, B. Nreu, A. Scatena, et al. Microvascular effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetologica*, 54 (2017), pp. 933-941.
65. K. Dahl-Jorgensen, O. Brinchmann-Hansen, K.F. Hanssen, L. Sandvik, O. Aagaes. Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus: the Oslo study. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 290 (1985), pp. 811-815.
66. J.-L. Faillie, O.H. Yu, H. Yin, D. Hillaire-Buys, A. Barkun, L. Azoulay. Association of bile duct and gallbladder diseases with the use of incretin-based drugs in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA Intern Med*, 176 (2016), pp. 1474-1481.
67. M.A. Nauck, N. Friedrich. Do GLP-1-based therapies increase cancer risk? *Diabetes Care*, 36 Suppl 2 (2013), pp. S245-S252.
68. M.A. Bethel, R.A. Patel, P. Merrill, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 6 (2018), pp. 105-113.
69. M. Lorenz, F. Lawson, D. Owens, et al. Differential effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on heart rate. *Cardiovasc Diabetol*, 16 (2017), p. 6.
70. K.B. Margulies, A.F. Hernandez, M.M. Redfield, et al. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction. *JAMA*, 316 (2016), pp. 500-509.
71. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016. *Diabetes Care*, 39 (2016), pp. S1-S93.
72. B.M. Leon, T.M. Maddox. Diabetes and cardiovascular disease: epidemiology, biological

- mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes*, 6 (2015), pp. 1246-1258.
73. P. Gaede, P. Vedel, N. Larsen, G.V.H. Jensen, H.-H. Parving, O. Pedersen. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 348 (2003), pp. 383-393.
74. P. Gaede, P. Vedel, H.H. Parving, O. Pedersen. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet*, 353 (1999), pp. 617-622.
75. M.E. Farkouh, W.E. Boden, V. Bittner, et al. Risk factor control for coronary artery disease secondary prevention in large randomized trials. *J Am Coll Cardiol*, 61 (2013), pp. 1607-1615.
76. N.J. Stone, J.G. Robinson, A.H. Lichtenstein, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 63 (25 Pt B) (2014), pp. 2889-2934.
77. C.V. Desouza, G.B. Bolli, V. Fonseca. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care*, 33 (2010), pp. 1389-1394.
78. J.A. Udell, M.A. Cavender, D.L. Bhatt, S. Chatterjee, M.E. Farkouh, B.M. Scirica. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 3 (2015), pp. 356-366.
79. J.E. Manson, C.L. Shufelt, J.M. Robins. The Potential for postrandomization confounding in randomized clinical trials. *JAMA*, 315 (2016), pp. 2273-2274.
80. 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.
81. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet*, 352 (1998), pp. 854-865.
82. J.P. Friás, C. Guja, E. Hardy, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 4 (2016), pp. 1004-1016.
83. S.L. Zheng, A.J. Roddick, R. Aghar-Jaffar, et al. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *JAMA*, 319 (2018), 1580-12.
84. D.H. Wasserman, T.J. Wang, N.J. Brown. The vasculature in prediabetes. *Circ Res*, 122 (2018), pp. 1135-1150.
85. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 360 (2002), pp. 7-22
86. P.M. Ridker, E. Danielson, F.A.H. Fonseca, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 359 (2008), pp. 2195-2207.

PALAVRAS-CHAVE diabetes tipo 2; doença cardiovascular; prevenção primária; prevenção secundária; terapia antidiabética.

APÊNDICE Para conferir as figuras suplementares, acesse a versão on-line deste artigo.