

## COMENTÁRIO EDITORIAL

# O cenário em mudança da terapêutica do diabetes para redução do risco cardiovascular: revisão do estado da arte

Dalton Bertolim Precoma\*

Este artigo de revisão analisa os aspectos atuais do tratamento do diabetes melito tipo II (DM2), que podem influenciar na evolução e prognóstico da doença. Há poucos anos o cardiologista se limitava a tratar o diabetes visando o controle dos fatores de risco associados, aliando ao controle glicêmico, focando principalmente os efeitos colaterais das medicações, não tendo uma medicação que interferisse na evolução da doença, evitando as complicações micro e macrovasculares. Os esquemas de insulinização e a dificuldade de reduzir a glicemia, tornava fundamental a necessidade do endocrinologista para o acompanhamento dos pacientes.

A grande mudança no tratamento do diabetes veio com a suspensão comercial da rosiglitazona em 2007, devido a complicações cardiovasculares.<sup>1</sup> Com este fato, a Food and Drug Administration (FDA) em 2018, determinou que as novas medicações fossem estudadas no aspecto de eficácia e segurança cardiovascular. O artigo explora a grande mudança nos últimos 10 anos, com fármacos que realmente podem mudar o curso da doença, atuando na prevenção das complicações micro e macrovasculares. O ponto central são inibidores de canais de transporte sódio-glicose do túbulo proximal (iSGLT2) e agonistas de receptores de GLP1 (AR-GLP1, ou GLP1) (*Glucagon-like peptide (GLP)-1*), abordando os aspectos farmacológicos e clínicos e a sua ação no coração e os possíveis mecanismos de redução do risco cardiovascular.

Os agonistas de receptores de GLP1 contribuíram muito no controle glicêmico, além do risco CV e renal. A esta revisão detalha os principais aspectos positivos deste grupo de fármacos, cujos estudos demonstraram perfis favoráveis na redução do peso, do perfil lipídico, na função renal, além da redução de mortalidade CV. Entretanto, os estudos demonstraram peculiaridades

e resultados diferentes. Dois principais estudos suportam os dados de redução de risco cardiovascular. O estudo *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: valuation of Cardiovascular Outcome Results* (LEADER)<sup>2</sup> e o *Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN-6)*<sup>3</sup>, demonstraram redução de risco relativo na ordem de 13% e 26%, respectivamente (ver ref). Dois outros estudos deste grupo, o *Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome* (ELIXA)<sup>4</sup> e o *Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering* (EXSCEL)<sup>5</sup>, não tiveram mesmos resultados. Há alguns aspectos a considerar, pois no estudo ELIXA os pacientes eram mais jovens, a pressão sistólica era menor e tiveram melhor controle glicêmico. O estudo EXSCEL por sua vez, teve menor número de pacientes com doença CV. Em nenhum destes estudos houve aumento de hospitalização por insuficiência cardíaca. Os análogos do GLP-1 exercem ações fisiopatogênicas interessantes. A redução da pressão arterial sistólica foi modesta, mas aliada a melhora da função endotelial, vasodilatação e a natriurese, podem explicar os efeitos positivos encontrados. Também a melhora do perfil lipídico, cuja ação pode ser explicada pela redução pós-prandial de quilomícrons pelos enterócitos. Outra ação é o aumento na redução da insulina pós-prandial e a redução do glucagon que podem diminuir a ácido graxo não esterificado e inibir a lipólise do tecido adiposo. Na função renal, os estudos LEADER e o SUSTAIN-6 demonstraram 22% e 36% respectivamente, de redução de nefropatia (definida como início de macroalbuminúria, elevação dos níveis de creatinina sérica (dobro do valor), piora da taxa de filtração glomerular (abaixo de 45mL/min/1,73m<sup>2</sup>) e necessidade de transplante renal (no estudo SUSTAIN-6). Os mecanismos desta proteção não estão elucidados,

\*Professor Titular de Cardiologia pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná; Doutor em Ciências da Saúde, Área de Concentração Cardiologia pela Universidade de São Paulo. Mestre em Cardiologia pela Universidade Federal do Paraná.

tendo como hipóteses os fatores de proteção vascular e os efeitos indiretos no rim (como a pressão arterial e o controle glicêmico).

Outro grupo de grande destaque revisados neste artigo, são os iSGLT2 que foram analisados em três grandes estudos de desfechos cardiovasculares, sendo dois comentados neste artigo até a data da publicação. O primeiro publicado em 2015 foi o *Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA-REG OUTCOME)*<sup>6</sup> demonstrou redução de 38% de mortalidade CV e de 35 % de hospitalização por insuficiência cardíaca. O segundo publicado em 2017 foi o *Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)*<sup>7</sup> com desenho e resultados semelhantes. Porém neste estudo, o efeito adverso não observado nas outras duas medicações mais utilizadas deste grupo, foi a amputação, com índices significativamente maior no grupo intervenção. O estudo DECLARE foi recentemente apresentado e publicado, analisou mais de 17.160 pacientes, sendo 10.186 sem doença aterosclerótica CV. Não houve diferença estatística para o desfecho primário de segurança e eficácia. A hospitalização por insuficiência cardíaca teve a redução de 27% no grupo da dapaglifozina.<sup>8</sup>

Os autores desta revisão dão destaque aos mecanismos fisiopatológicos que explicam os excelentes resultados dos estudos, tais como a proteção renal

a insuficiência cardíaca. Os efeitos hemodinâmicos podem ser explicados em parte pela redução média na pressão sistólica, sendo que em recente metanálise de 27 estudos, foi demonstrado a queda de 4 mmHg, provavelmente pela diurese osmótica.<sup>9</sup>

Um aspecto interessante é a incidência de AVC de qualquer tipo e etiologia. Em recente estudo, analisaram subgrupos do programa CANVAS e observaram a redução de 13 % de todos os tipos de acidente vascular cerebral. Considerando o tipo hemorrágico houve redução de 67% no grupo da canaglifozina.<sup>10</sup> Nos estudos EMPA-REG e DECLARE não houve diferença entre os grupos para todos os tipos de AVC.

Em conclusão, o artigo revisa as duas classes principais de medicação para o tratamento da diabetes que possui grande impacto na mortalidade cardiovascular, abrindo uma nova fase onde o tratamento visa não só o controle glicêmico, mas sim a diminuição das complicações microvasculares e macrovasculares que são a maior causa de óbito na diabetes. Neste cenário, um tratamento que reduz significativamente a mortalidade foi o objetivo alcançado após o aumento dos estudos clínicos de eficácia e segurança, que devido a complicação de uma droga que estava no comércio há mais de 10 anos, fez com que a conduta de liberação destas medicações fossem rigorosas e mais criteriosas, o que culminou em benefício para o paciente.

## REFERÊNCIAS

1. Nissen SE, Wolski K Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356(24):2457-71.
2. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375: 311-322.
3. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1834-1844
4. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-2257.
5. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al.; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-1239.
6. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
7. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular/Renal Events in Type 2 Diabe. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
8. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018 Nov 10. doi: 9.1056/NEJMoa1812389. [Epub ahead of print]
9. Baker WL, Smyth LR, Riche DM, Bourret EM, Chamberlin KW, White WB. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens* 2014;8:262-75.e9.
10. Zhou Z, Lindley RI, Rådholm K, et al. Canagliflozin and Stroke in Type 2 Diabetes Mellitus Stroke 2018 Dec 28 *STROKEAHA*118023009 doi:10.1161/STROKEAHA.118.023009. [Epub ahead of print]