

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPIRITO SANTO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO MORAES

LARISSA HERINGER ALMEIDA

**DESFECHO CARDIOVASCULAR DOS ANTIDIABÉTICOS:
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

VITORIA

2018

LARISSA HERINGER ALMEIDA

**DESFECHO CARDIOVASCULAR DOS ANTIDIABÉTICOS:
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Monografia apresentada ao Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES, como requisito parcial para obtenção do título de Residência Médica em Clínica Médica

Orientadora: Dra Mirna Piredda da Graça

VITÓRIA-ES

2018

LARISSA HERINGER ALMEIDA

**DESFECHO CARDIOVASCULAR DOS ANTIDIABÉTICOS:
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Monografia apresentada ao Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES, como requisito parcial para obtenção do título de Residência Médica em Clínica Médica.

Aprovada em 30 de agosto de 2018

COMISSÃO EXAMINADORA

Mirna Piredda da Graça
Professora do Departamento de Clínica Médica da UFES
Médica do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes
(HUCAM)
Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)
Orientadora

Adilson Lamounier
Professor do Departamento de Clínica Médica da UFES
Médico da Unidade de Endocrinologia do Hospital Universitário
Cassiano Antonio Moraes (HUCAM)
Supervisor da residência de Clínica Médica do HUCAM
Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Fernando Luiz Torres Gomes
Professor do Departamento de Clínica Médica da UFES
Médico da Unidade de Cardiologia do Hospital Universitário
Cassiano Antonio Moraes (HUCAM)
Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Esta monografia é dedicada primeiramente a Deus, aos meus mestres, e principalmente aos meus pacientes, minha principal fonte de aprendizado.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus,
por ser meu guia em toda a minha jornada.

À minha família e marido,
por entenderem meus momentos de ausência.

À minha orientadora Dra.Mirna
que sempre esteve presente me apoiando e
auxiliando na construção deste trabalho.

RESUMO

Diabetes Melito Tipo 2 é um distúrbio metabólico de alta prevalência e elevada morbimortalidade, estima-se que haja cerca de 387 milhões de diabéticos no mundo e as principais complicações desta patologia são a nível macrovascular e microvascular. Dentre elas, os desfechos cardiovasculares são aqueles que se associam com a progressão aterosclerótica nas artérias coronárias, cerebrais e periféricas e que são responsáveis por grande parte dos óbitos nesse grupo de pacientes. Nos últimos 10 anos, a Food and Drug Administration (FDA) tornou obrigatório avaliação de desfechos cardiovasculares para aprovação de novos agentes para o tratamento desta doença. Desde então, estudos promissores vem sendo desenvolvidos sob esta nova ótica para melhorar o entendimento a respeito de tais complicações bem como os mecanismos que possam estar envolvidos na sua progressão. Frente à importância deste tema e a sua contemporaneidade é que este artigo de revisão é elaborado.

Palavras-chave: Diabetes Melito, Fármacos antidiabéticos, Eventos adversos cardiovasculares maiores (MACE)

ABSTRACT

Diabetes Mellitus type 2 is a metabolic disorder of high prevalence and high morbidity and mortality, it is estimated around 387 million diabetic patients in the world and the main complications of this pathology are macrovascular and microvascular. Among them, cardiovascular outcomes are associated with atherosclerotic progression in the coronary, cerebral and peripheral arteries are responsible for most of deaths in this group of patients. In the past 10 years, the Food and Drug Administration (FDA) has made mandatory to evaluate cardiovascular outcomes for the approval of new agents for the treatment of this disease. Since then, promising studies have been developed under this new approach to improve understanding of these complications as well as the mechanisms that may be involved in their progression. In view of the importance of this theme and its contemporaneity, this review article is elaborated.

Keywords: Diabetes Mellitus, Antidiabetic drugs, Major adverse cardiovascular events (MACE)

LISTA DE FIGURA

Figura 1 – Fisiopatologia do Diabetes tipo 2	07
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS

AVE: Acidente vascular encefálico

CV: Cardiovascular

DAC: Doença arterial coronariana

DM2: Diabetes Melito tipo 2

DPP-4: Inibidores da dipeptidil peptidase-4

FDA: Food and Drug Administration

GIP: Polipeptídeo gástrico inibitório

GLP-1: Peptídeo semelhante ao glucagon 1

HbA1c: Hemoglobina glicada

IAM: Infarto agudo do miocárdio

IC: Insuficiência cardíaca

MACE: Eventos adversos cardiovasculares maiores

MEV: Mudança de estilo de vida

OMS: Organização Mundial de Saúde

SGLT2: Cotransportador de sódio-glicose 2

SUS: Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. DESENVOLVIMENTO.....	3
2.1 MATERIAL E MÉTODOS.....	3
2.2 OBJETIVOS.....	3
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	4
3.1 EPIDEMIOLOGIA.....	4
3.2 DIABETES COMO FATOR DE RISCO PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR.....	5
3.3 CLASSIFICAÇÃO E MECANISMOS DE AÇÃO DOS AGENTES ANTIDIABÉTICOS.....	7
3.3.1 Sulfonilureias.....	8
3.3.2 Meglitinidas.....	9
3.3.3 Inibidores da alfa glicosidase.....	9
3.3.4 Biguanidas.....	10
3.3.5 Tiazolidinedionas.....	11
3.3.6 Incretinomiméticos	12
3.3.6.1 Inibidores da DPP4	12
3.3.6.2 Agonistas do receptor GLP1.....	13
3.3.7 Inibidores da SGLT2.....	14
3.4 POLÍTICAS DE APROVAÇÃO DOS ANTIDIABÉTICOS.....	16

3.5 ANTIDIABÉTICOS E ESTUDOS.....	18
3.5.1 Sulfonilureias.....	18
3.5.2 Meglitinidas.....	19
3.5.3 Inibidores da alfa glicosidase.....	19
3.5.4 Biguanidas.....	20
3.5.5 Tiazolidinedionas.....	21
3.5.6 Incretinomiméticos	23
3.5.6.1 Inibidores da DPP4	23
3.5.6.2 Agonistas do receptor do GLP1.....	26
3.5.7 Inibidores da SGLT2.....	28
4. CONCLUSÃO.....	31
REFERÊNCIAS.....	32

1. INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellito Tipo 2 (DM2) é um distúrbio metabólico, caracterizado por hiperglicemia, resultante de defeitos na secreção e/ou ação da insulina, que resulta em alterações no metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídeos. Esta é uma condição comum que afeta cerca de 387 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo 80% destes cidadãos de países em desenvolvimento. (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2015-2016)

O tempo até o diagnóstico do DM2 bem como o descontrole glicêmico influenciam no surgimento das complicações neste grupo de pacientes. Estas complicações são divididas em macrovasculares e microvasculares, sendo a primeira associada a progressão da doença aterosclerótica e a segunda acarretando retinopatia, neuropatia e nefropatia. (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2015-2016)

A Organização Mundial de Saúde (OMS) prevê que até 2030 o DM2 será a sétima causa de morte, sendo a metade desses casos associada a complicações cardiovasculares como Infarto agudo do miocárdio (IAM) e Acidente vascular encefálico (AVE). (WEIDMAN-EVANS; METZ; EVANS, 2014)

Diversas classes de drogas antidiabéticas são prescritas rotineiramente pelos médicos e os estudos que possibilitaram sua aprovação foram tradicionalmente baseados na eficácia de redução da glicemia, tolerabilidade e segurança em geral. (GREEN, 2014)

Entretanto, desde junho de 2007, quando o New England Journal of Medicine publicou uma meta-análise de 42 ensaios que associaram a Rosiglitazona com maior risco de IM e morte por causas cardiovasculares (CV) houve mudanças na política de aprovação destes fármacos. (LOVRE et al., 2016)

Desde então, o Food and Drug Administration (FDA) tornou obrigatória a avaliação de desfechos cardiovasculares para aprovação do uso de novos hipoglicemiantes para o tratamento do DM2, sendo a avaliação de efeito separadas em duas categorias: não inferioridade e superioridade. (LOVRE et al., 2016)

Isso permitiu que novas descobertas fossem feitas, como ocorrido no estudo com a Empaglifozina, que fomentou grande entusiasmo entre cardiologistas e endocrinologistas, pois nenhum ensaio clínico randomizado em diabetes havia demonstrado até então impacto tão significativo na mortalidade CV e geral.

(PANENI; LÜSCHER, 2017).

A luz dessas novas descobertas e considerando a importância das complicações cardiovasculares no DM2 é que este trabalho é feito, com o objetivo de revisar o tema possibilitando o tratamento efetivo desse grupo de pacientes sob uma nova ótica.

2. DESENVOLVIMENTO

2.2 OBJETIVO

O objetivo desta monografia é realizar uma revisão bibliográfica sobre algumas particularidades descobertas recentemente sobre os fármacos antidiabéticos que são usados no tratamento do Diabetes Mellito tipo 2. Haja vista que esta doença apresenta alta prevalência e grande impacto na morbimortalidade desses doentes, sendo importante estar a par dos avanços realizados no manejo da mesma para oferecer o melhor tratamento para esse subgrupo de pacientes sem acarretar nova morbidade pelo uso da medicação antidiabética. Sendo, o foco do trabalho uma análise comparativa de desfechos cardiovasculares entre as classes de antidiabéticos utilizados na pratica clínica para o tratamento do DM2.

2.1 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura sobre Desfecho cardiovascular dos antidiabéticos sendo os artigos relevantes obtidos na base de dados eletrônica do Pub Med (US National Library of Medicine). Para esta pesquisa foram usados os termos cardiovascular e antidiabéticos, com limites para língua inglesa, tendo sido consultados artigos de revisão, ensaios clínicos e consensos publicados nos últimos 5 anos . Também foram incluídos nesta revisão estudos identificados pelas diretrizes American Diabetes Association (ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD) e a Sociedade Brasileira de Diabetes. Além das fontes já citadas, foram utilizados livros texto relacionados ao tema, permitindo que dados de desfechos cardiovasculares dos antidiabéticos fossem compilados e comparados para a confecção deste trabalho.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 EPIDEMIOLOGIA

Diabetes Mellito Tipo 2 (DM2) consiste em uma doença de alta prevalência e elevada morbimortalidade. Acredita-se que o número de doentes no mundo seja da ordem de 387 milhões e que alcance 471 milhões em 2035. No início do século 21, esta doença era responsável por 5,2% de todos os óbitos, figurando, portanto, como a quinta liderança mundial de causa de morte. Além disso, estima-se que sejam gastos US\$ 2.108,00 por paciente diabético com tratamento ambulatorial pelo Sistema Único de Saúde brasileiro (SUS). (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2015-2016).

Seguindo as mesmas proporções, a Federação Internacional de Diabetes considera que exista atualmente no Brasil 14,3 milhões de pessoas com DM2 (50% ainda sem diagnóstico), o que corresponde a uma prevalência de 9,4% (1 em cada 8 adultos), e 30.900 crianças. A projeção para 2040 é de 23,2 milhões de casos. (LYRA et al., 2016)

Como se trata de uma doença silenciosa, cerca de 40 a 50% dos pacientes com DM2 desconhecem ter a doença, o que implica em retardo de 4 a 7 de anos na sua detecção e a possibilidade de complicações já ao diagnóstico. Tal fato contribui bastante para que esse grupo de indivíduos tenham uma expectativa de vida reduzida em média de 5 a 10 anos quando diagnosticados entre os 40 e 60 anos; e, apresentem mortalidade 2 a 3 vezes maior do que a da população geral (50% morrem de doença arterial coronariana e 75%, de problemas cardiovasculares). (LYRA et al., 2016; GUALANDRO et al., 2014).

Outras particularidades a serem consideradas são: a letalidade por IM ser duas vezes maior em diabéticos devido a maior frequência de complicações como insuficiência cardíaca, reinfarto e morte súbita; doenças cerebrovasculares representarem 20% das mortes em diabéticos e 50% das amputações de membros inferiores estarem relacionadas ao Diabetes. (GUALANDRO et al., 2014).

3.2 DIABETES COMO FATOR DE RISCO PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR

Inicialmente, podemos correlacionar fortemente o DM2 e a doença CV, sendo esse um dos fatores de risco clássicos para doença arterial coronariana (DAC). Ratificando esta informação podemos citar um estudo epidemiológico da cidade de Copenhague com 13.105 participantes que estima um aumento no risco relativo de primeiro IAM em diabéticos de 1,5 para 4,5 vezes nas mulheres e de 1,5 para 2 vezes nos homens. (GREEN et al., 2014)

Além disso, há dados acumulados nos últimos 10 anos sugerindo uma forte relação entre hiperglicemia e complicações macrovasculares, uma vez que o aumento da glicemia acarreta disfunção endotelial e formação de lesões aterogênicas. Considerando o que foi dito, há estudos epidemiológicos que estimam o aumento no risco relativo de doença CV em aproximadamente 16% para cada aumento de ponto percentual na hemoglobina glicada (HbA1c). (GREEN et al., 2014; PANENI; LÜSCHER, 2017)

Paradoxalmente, grandes estudos randomizados não demonstraram conclusivamente que a redução intensiva da glicose reduz as taxas de eventos CV. Entretanto, viu-se que reduz o risco de complicações microvasculares. (LEE et al., 2017; PERREAULT et al., 2017; WU et al., 2016)

Tentando sanar essas dúvidas, foram realizados alguns grandes ensaios com controle glicêmico intensivo. Sendo estes o Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation (ADVANCE) e o Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT), que não apresentaram redução significativa nos eventos CV em pacientes com DM de longa duração onde o tratamento intensivo foi iniciado de forma tardia. Em contrapartida, o United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) mostrou que o tratamento intensivo e precoce do diabetes reduz desfechos cardiovascular a longo prazo. Sanando algumas dúvidas quanto a importância do gerenciamento glicêmico do ponto de vista cardiovascular. (GREEN et al., 2014; WILDING et al., 2013)

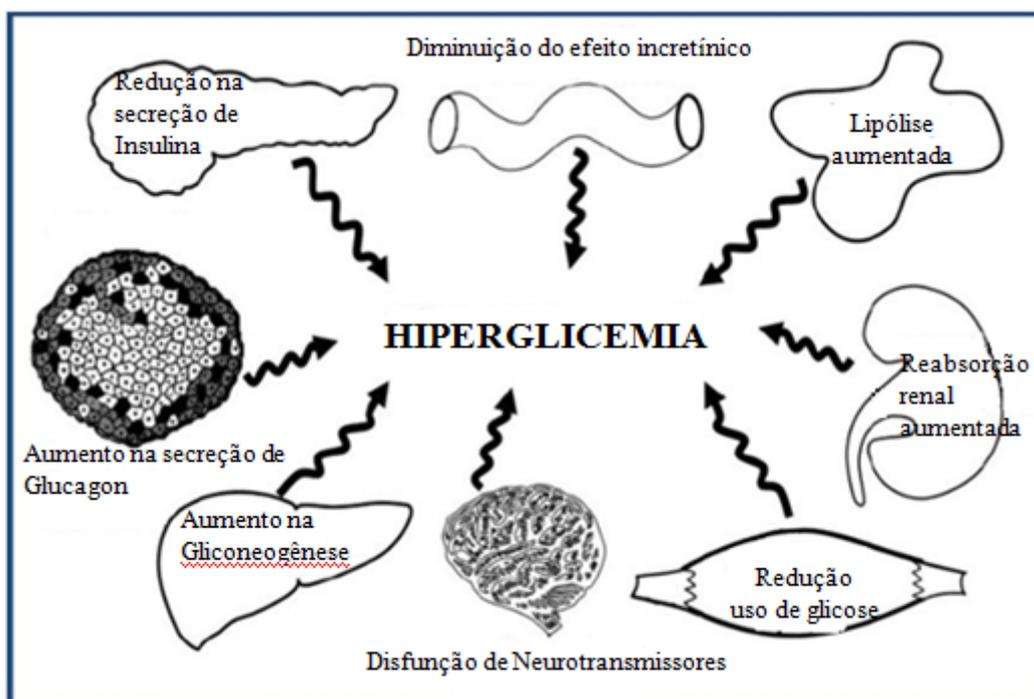
Por outro lado, sabemos que a doença CV permanece mais prevalente e mais severa em diabéticos, também às custas do aumento no número de casos de Insuficiência Cardíaca (IC), em parte devido a doença cardíaca isquêmica e múltiplos mecanismos que causam cardiomiopatia diabética. (LOVRE et al., 2016)

Outras intervenções além do controle glicêmico podem ser adotadas para redução do risco CV neste grupo de pacientes, principalmente aquelas relacionada aos fatores de risco modificáveis, tais como mudança de estilo de vida, prática regular de atividade física, cessação do tabagismo, controle da pressão arterial e uso de estatinas.(GREEN et al., 2014; LOVRE et al., 2016)

3.3 CLASSIFICAÇÃO E MECANISMO DE AÇÃO DOS AGENTES ANTIDIABÉTICOS

Haja vista a correlação entre a fisiopatologia do DM2 e o mecanismo de ação dos antidiabéticos, é importante ressaltar algumas características dessa patologia. Deste modo, devemos levar em consideração que fatores genéticos e ambientais participam da gênese desta doença (p.ex., sedentarismo e obesidade). E, dentre as principais alterações metabólicas encontradas, podemos ressaltar a diminuição da sensibilidade à insulina no músculo, a excessiva produção hepática de glicose (por resistência insulínica no fígado) e o declínio progressivo da função das células beta pancreáticas. Outros componentes também desempenham importante papel na patogênese do DM: o adipócito (lipólise acelerada), o trato gastrointestinal (deficiência/resistência incretínica), as células alfa pancreáticas (hiperglucagonemia), o rim (reabsorção aumentada de glicose pelos túbulos renais) e o cérebro (resistência à insulina), conforme proposto por DeFronzo. (DeFronzo R.A. et al.)

Figura 1 – Fisiopatologia do Diabetes



Fonte: Adaptado de DeFronzo R, Diabetes, vol,Ed, 2009

A partir do conhecimento fisiopatológico é que foram desenvolvidos os fármacos que hoje são empregados no manejo desta doença. Aqui no Brasil, com finalidade prática, os antidiabéticos mais prescritos foram classificados em quatro categorias: aqueles que aumentam a secreção de insulina (hipoglicemiantes); aqueles que não a aumentam (anti-hiperglicemiantes); os que aumentam a secreção de insulina de maneira dependente de glicose (efeito incretinomimético), além de promover a supressão do glucagon e aqueles que promovem glicosúria. (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2015-2016)

3.3.1 Sulfonilureias

As sulfonilureias foram descobertas acidentalmente em 1942, quando Janbon e colaboradores observaram que algumas Sulfonamidas causavam hipoglicemia em animais de laboratório. Essas observações foram logo ampliadas e a l-butil-3-sulfonilureia tornou-se a primeira sulfonilureia clinicamente útil para o tratamento do diabetes. Esse composto foi posteriormente retirado do mercado devido aos efeitos adversos sobre a medula óssea; todavia, levou ao desenvolvimento de toda a classe das sulfonilureias. No início da década de 1950, foram efetuados estudos clínicos da Tolbutamida, o primeiro membro amplamente utilizado desse grupo administrado a pacientes com DM2. Desde essa época, cerca de 20 agentes diferentes dessa classe foram utilizados no mundo inteiro. (DAVIS; GRANNER, 2005)

Esse grupo de medicamentos age via estímulo da secreção pancreática de insulina. Bem como através da redução do débito hepático de glicose e aumento na utilização periférica de glicose. Elas se ligam a um receptor específico (denominado subunidade SUR) nos canais de potássio ATP-sensíveis (KATP), presentes nas células β e em outros tecidos causando, assim, o fechamento desses canais pela subunidade Kir e, assim, desencadeiam a despolarização. O influxo de cálcio secundário à despolarização causa liberação de insulina. Convém ressaltar que essas substâncias estimulam a secreção, mas não a síntese de insulina, e requerem, portanto, células funcionantes para que atuem. (LYRA et al., 2016)

Como estes canais de potássio ATP sensíveis também são expressos nas células musculares lisas e cardiomiócitos, alguns autores questionam a segurança CV deste grupo de fármacos uma vez que podem prejudicar o pré-condicionamento isquêmico de pacientes com DM2 e DAC. (PANENI; LÜSCHER, 2017)

As sulfoniluréias costumam ser classificadas em gerações: primeira (clorpropamida e tolbutamida) e segunda (glibenclamida, gliclazida, glipizida e glimepirida), em função de sua potência e sua época do surgimento. Sendo os fármacos de segunda geração os mais empregados na prática clínica. (SALES; DAHER; BOMENY, 2016)

3.3.2 Meglitinidas

Em 1997 foi aprovado para uso clínico a Repaglinida, o primeiro membro de uma nova classe de secretagogos de insulina, denominada Meglitinidas. Esse fármaco é um derivado do Ácido Benzóico, diferente do último fármaco aprovado deste grupo, que é um derivado da D-fenilalanina, chamado Nateglinida. (POWERS; DALESSIO, 2012; KENNEDY; MASHARANI, 2017)

Esse grupo de medicações ligam-se ao mesmo receptor que as sulfoniluréias (SUR) e trabalham de forma semelhante. Mas apresentam algumas particularidades, sendo elas o início, pico e duração de ação mais rápidos; desempenhando, então, papel especial no tratamento da hiperglicemia pós prandial isolada e pouco efeito na glicemia de jejum e noturna. Sendo este também o motivo da sua posologia dificultada, pois há a necessidade de várias administrações diárias. (WEIDMAN-EVANS; METZ; EVANS, 2014)

3.3.3 Inibidores da Alfa Glicosidase

Os inibidores da α -glicosidase reduzem a absorção de carboidratos complexos através da inibição competitiva da α -glicosidase da borda em escova do intestino delgado, postergando-se, assim, a passagem da glicose para o

sangue. Isso faz com que a elevação pós-prandial da glicose plasmática seja atenuada tanto nos indivíduos normais quanto em diabéticos. (POWERS; DALESSIO, 2012; KENNEDY; MASHARANI, 2017; LYRA et al., 2016)

Aqui no Brasil, a Acarbose é o único inibidor comercializado e vem sendo comumente usada em monoterapia para diabetes leve ou em combinação com outras terapias para diabetes mais avançado. (WEIDMAN-EVANS; METZ; EVANS, 2014)

3.3.4 Biguanidas

Durante a década de 1920, as biguanidas foram investigadas para uso no DM2, porém foram eclipsadas pela descoberta da insulina. A Metformina e a Fenformina foram introduzidas em 1957 e a Buformina em 1958. A última foi de uso limitado, enquanto as primeiras foram amplamente utilizadas. A Fenformina foi retirada do mercado em muitos países durante a década de 1970 devido a uma associação com acidose láctica. Já a Metformina, foi extensamente utilizada na Europa sem efeitos adversos significativos e em 1995 foi aprovada para uso nos EUA. (DAVIS; GRANNER, 2005)

A Metformina possui diferentes mecanismos de ação e nem todos eles foram completamente elucidados até hoje. Entretanto, sabe-se que a mesma não apresenta efeito direto sobre as células β ; agindo, portanto, através da inibição da gliconeogênese hepática (responsável por 75% de sua ação anti-hiperglicêmica); melhora da sensibilidade periférica à insulina (que reduz a insulinemia); e redução do turnover de glicose no leito esplâncnico. Já em nível celular, a mesma aumenta atividade da tirosinoquinase do receptor de insulina, estimulando a translocação do GLUT-4 e a atividade da glicogênio sintase também inibindo as vias de sinalização hepática do glucagon. Adicionalmente, ela aumenta os níveis séricos de GLP-1, o qual atua estimulando a secreção de insulina e inibindo a de glucagon. (LYRA et al., 2016)

Quanto a sensibilidade periférica a insulina, este fármaco age no músculo esquelético principalmente através da ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK). (CHANG et al., 2015)

3.3.5 Tiazolidinedionas

As Tiazolidinedionas foram introduzidas em 1997 como segunda classe importante de "sensibilizadores da insulina". O primeiro desses agentes, a Troglitazona, foi retirado do mercado nos EUA em 2000 devido a sua associação com hepatotoxicidade. (DAVIS; GRANNER, 2005)

Os 2 outros agentes dessa classe, Rosiglitazona e a Pioglitazona, não foram associados a hepatotoxicidade disseminada mas variam muito em seus aparentes perfis de segurança cardiovascular. (WEIDMAN-EVANS; METZ; EVANS, 2014)

Esses agentes são agonistas seletivos dos receptores proliferadores ativados do peroxissoma nuclear (principalmente PPAR- γ) pertencentes à superfamília de receptores nucleares de esteroides e hormônios tireoidianos encontrados no músculo, tecido adiposo e fígado. E, por sua vez, a ativação desses genes responsivos à insulina aumentam a síntese e a translocação de formas específicas de proteínas transportadoras da glicose aumentando o transporte de glicose para dentro destas células, alterando, assim, o metabolismo dos carboidratos e dos lipídios. (KENNEDY; MASHARANI, 2017)

Quando ativado, o PPAR γ promove também o aumento da lipogênese no tecido adiposo subcutâneo, com maior captação de ácidos graxos livres (AGL) por este tecido em detrimento do tecido adiposo visceral. Além disso, estimula a apoptose dos adipócitos viscerais, mais resistentes, e a proliferação de adipócitos subcutâneos, mais sensíveis à insulina. Dessa maneira, sumariamente, há menos lipólise, menor quantidade de AGL circulante, menos lipotoxicidade, menor depósito ectópico de gorduras, menor resistência à insulina e conseqüentemente melhor ação das células beta pancreáticas. Adicionalmente, devido ao mecanismo de atuação destes fármacos, há pequeno aumento de tecido adiposo subcutâneo com redução do tecido

adiposo visceral, aumento da adiponectina e redução das adipocinas pró-inflamatórias, como interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa).

(SALES; DAHER; BOMENY, 2016)

3.3.6 Incretinomiméticos

Em relação a fisiologia, as incretinas são hormônios gastrointestinais liberados após as refeições, que estimulam a secreção pancreática de insulina de uma maneira dependente da glicose e inibem a elevação inadequada do glucagon. As duas incretinas mais conhecidas são o peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e o polipeptídeo gástrico inibitório (GIP), sendo o primeiro mais relevante no controle glicêmico. (POWERS; DALESSIO, 2012 ; LOVRE et al., 2016)

E, em indivíduos normais, os níveis de GIP e GLP-1 são baixos em jejum e aumentam rapidamente após a alimentação. No DM2, os níveis do GLP-1 estão diminuídos (embora esse achado esteja sendo contestado, talvez só ocorrendo frente a situações específicas) e os do GIP, normais ou elevados. Ambos são rapidamente degradados *in vivo* e *in vitro* pela enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). A par deste mecanismo envolvido na fisiopatologia do DM2 é que duas abordagens farmacológicas foram empregadas: inibição da DPP4 e estimulação do receptor do GLP 1. (POWERS; DALESSIO, 2012 ; LYRA et al., 2016)

3.3.6.1 Inibidores da DPP4

Os inibidores da DPP4 são fármacos que ativam o sistema incretínico de maneira indireta; agindo, portanto, através do aumento nas concentrações circulantes do GLP 1 e do GIP de forma dependente da glicose, permitindo assim que a ação da insulina se estenda ao mesmo tempo que a secreção de Glucagon seja suprimida, além disso, lentificam o esvaziamento gástrico. (WEIDMAN-EVANS; METZ; EVANS, 2014 ; LOVRE et al., 2016)

Eles atuam como inibidores competitivos reversíveis de afinidade variada a DPP-4. Os primeiros comercializados foram a Vildagliptina e Sitagliptina. Mais recentemente, passou-se a dispor da Saxagliptina, Linagliptina e Alogliptina. Sendo todos os membros desta classe usados por via oral. (LYRA et al., 2016)

3.3.6.2 Agonista do receptor de GLP1

Pensando em resolver o problema da meia-vida curta do GLP-1, foram desenvolvidos os seus análogos, que são moléculas muito semelhantes ao GLP-1 original, mas com algumas modificações que visam obtenção de uma maior meia-vida, uma menor metabolização e maior afinidade pelos receptores de GLP-1. Desenvolveram-se também os agonistas de GLP-1, que são moléculas um pouco diferentes da molécula original, mas que também se ligam e ativam esses receptores, sendo resistentes à clivagem pela enzima DPP4. (SALES; DAHER; BOMENY, 2016)

Esses fármacos atuam simulando a atividade do GLP-1, com uma diminuição resultante nos níveis de glicemia de jejum e pós-prandial. Dentre eles, os mais comumente usados hoje incluem Exenatide, Liraglutide, Dulaglutide e Lixisenatide, sendo o Albiglutide ainda não comercializado no Brasil. (LOVRE et al., 2016)

Em relação a alguns dos fármacos citados anteriormente, sabe-se que a Exenatida é uma exendina-4 sintética, presente no veneno do monstro-de-gila, é um peptídeo de ocorrência natural em répteis, de 39 aminoácidos, com considerável homologia com o GLP-1. Trata-se de um potente agonista do receptor de GLP-1, que compartilha muitos dos efeitos fisiológicos e farmacológicos do mesmo. Não é metabolizado pela DPP-4 e, portanto, apresenta uma meia-vida plasmática de 2-3 h após injeção subcutânea. (DAVIS; GRANNER, 2005)

Já a Liraglutida, é um análogo do GLP 1 e, do ponto de vista estrutural, é quase idêntica ao GLP-1 nativo, com substituição de Arg por Lis e adição de um espaçador de ácido alfa-glutâmico acoplado a um grupo de ácido graxo

C16. A cadeia lateral de ácido graxo permite a ligação à albumina e a outras proteínas plasmáticas e é responsável por um aumento da meia-vida, possibilitando a administração do fármaco 1vez/ dia. (POWERS; DALESSIO, 2012)

A Albiglutida é um dímero de GLP-1 humano fundido com albumina humana. A meia-vida da mesma é de cerca de 5 dias, e um estado de equilíbrio dinâmico é alcançado depois de 4 a 5 semanas de sua administração uma vez por semana (KENNEDY; MASHARANI, 2017)

A Dulaglutida consiste em duas moléculas de análogo de GLP-1 ligadas de modo covalente a um fragmento Fc da IgG4 humana. A molécula de GLP-1 apresenta substituições de aminoácidos que resistem a ação da DPP-4. A meia-vida da dulaglutida é de cerca de 5 dias. (KENNEDY; MASHARANI, 2017)

3.3.7 Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2

Os rins fisiologicamente realizam transporte passivo de glicose através de canais transportadores de glicose dos tipos 1 e 2 (GLUT-1 e GLUT-2) e transporte ativo de glicose através dos canais cotransportadores de sódio-glicose 1 e 2 (SGLT1 e SGLT2), que são, na realidade, cotransportadores de sódio e glicose. E, esses dois mecanismos constituem a base da homeostase glicêmica renal. (SALES; DAHER; BOMENY, 2016)

É sabido que o rim filtra e reabsorve cerca de 180 g de glicose por dia em condições fisiológicas. Já em pacientes diabéticos, os rins são expostos a níveis mais elevados de glicose, ocorrendo maior expressão dos transportadores, com reabsorção de aproximadamente 250g de glicose por dia. E, quando a glicosúria surge, é porque o limiar tubular para reabsorção de glicose foi excedido. (ZACCARDI et al., 2016; LYRA et al., 2016)

Sendo que, aproximadamente 90% da glicose no filtrado glomerular é reabsorvida através da SGLT2, localizada no segmento S1 do túbulo

contornado proximal do néfron. Esse mecanismo vem sendo alvo de interesse nos últimos tempos. (WILDING et al., 2013)

O inibidores da SGLT2 são a mais nova classe de antidiabéticos orais, agindo principalmente através da indução da excreção urinária de glicose por inibição da reabsorção de glicose renal, sendo este um modo de ação original e independente da insulina. E, através do aumento da excreção renal de glicose, tais agentes promovem ainda modesta redução de peso e, pelo efeito natriurético, redução da pressão arterial. (WEIDMAN-EVANS; METZ; EVANS, 2014; ZACCARDI et al., 2016 ; LYRA et al., 2016)

A Phlorizin foi o primeiro inibidor natural de SGLT2, isolado em 1835 a partir da casca da raiz de uma macieira. Atualmente, encontra-se disponível nos Estados Unidos, Europa e Brasil três inibidores da SGLT2: Empagliflozina, Dapagliflozina e Canagliflozina. (LOVRE et al., 2016)

Também existem outros fármacos pertencentes a este grupo que estão sendo comercializados apenas no Japão (Ipragliflozina, Luseogliflozina e Tofogliflozina) e outros que ainda estão em desenvolvimento (Ertugliflozina, Remogliflozina, Sotagliflozina) . (ZACCARDI et al., 2016)

3.4 POLÍTICAS DE APROVAÇÃO DOS ANTIDIABÉTICOS

Até junho de 2007 os fármacos antidiabéticos tinham aprovação para uso através da comprovada eficácia na redução da glicemia, bem como em sua tolerabilidade e segurança em geral. Entretanto, na referida data, o New England Journal of Medicine publicou uma meta-análise de 42 ensaios associando a Rosiglitazona com maior risco de IAM e morte por causas CV. A partir de então, o FDA exigiu mudanças na política de aprovação destes fármacos, com enfoque nos desfechos CV acarretando, então, mudanças significativas no tratamento do DM2. (WEIDMAN-EVANS; METZ; EVANS, 2014 ; GREEN ET al., 2014 ; LOVRE et al., 2016)

Assim sendo, novas orientações em 2008 definiram parâmetros de intervalo de confiança para avaliação primária final (não inferioridade e superioridade); inclusão obrigatória de indivíduos com doença CV relativamente avançada, participantes idosos e participantes com algum grau de comprometimento renal; exigiu um mínimo de 2 anos de segurança CV; e exigiu todos os estudos de fase 2 e 3 para incluir uma adjudicação prospectiva e independente de eventos CV (incluindo mortalidade CV, IAM, AVE, hospitalização para síndrome coronariana aguda e procedimentos de revascularização urgente). (LOVRE et al., 2016)

Foi então que, nesta mesma época, a Rosiglitazona foi retirada do mercado na Europa e teve sua utilização restrita nos Estados Unidos até que novos estudos foram realizados. Desde então foi realizado o estudo Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD) projetado especificamente para testar a segurança CV da associação da Rosiglitazona a Metformina ou Sulfoniluréia, sendo confirmado risco aumentado de IC e a não inferioridade para risco de IAM; culminando, assim, com a retirada de algumas restrições de acesso à Rosiglitazona pelo FDA em novembro de 2013. (HU; ZOU, 2013; WEIDMAN-EVANS; METZ; EVANS, 2014 ; PANENI; LÜSCHER, 2017)

Como reflexo desta mudança imposta pelo FDA, em setembro de 2015 foi publicado o estudo EMPA-REG OUTCOMES mostrando redução nos desfechos cardiovasculares adversos com uso da Empaglifozina, resultado este totalmente inesperado e que reavivou o entusiasmo pelo enfrentamento do risco cardiovascular em pacientes com DM2. (PERREAULT et al., 2017)

3.5 ANTIDIABÉTICOS E ESTUDOS

O tratamento do DM2 consiste em dieta, atividade física e emprego de fármacos para alcançar e manter metas de tratamento que visam reduzir o risco de complicações e preservar a maior massa de células beta pancreáticas possível. E, muitas vezes, se faz necessária a terapia combinada de fármacos antidiabéticos para que esses objetivos sejam alcançados. Hoje em dia, observa-se que o foco da terapia está cada vez mais abrangente para este grupo de pacientes, sendo difundidos em menor escala planos de tratamento glucocêntricos. Neste contexto, estudos promissores vem sendo realizados para avaliar segurança dos fármacos antidiabéticos de forma isolada, bem como comparando fármacos entre si e em terapia combinada. (WILDING et al., 2013 ; MATHIEU et al., 2015)

Também é importante reconhecer que houveram estudos importantes com fármacos antidiabéticos antes das mudanças preconizadas pelo FDA na política de aprovação dos fármacos. E que, apesar de não terem sido voltados para a segurança individual das drogas e muitas vezes voltados para as metas glicêmicas, também foi possível com eles extrair dados relacionados a desfechos CV. Sendo que, algumas destas classes de medicações que vem sendo amplamente utilizadas na pratica médica foram consagradas por alguns estes estudos, como é o caso da Metformina no UKPDS. (CHANG et al., 2015)

3.5.1 Sulfonilureias

As sulfonilureias são hipoglicemiantes orais capazes de reduzir a glicemia de jejum em 60 a 70 mg/dl e de 1 a 2% na Hemoglobina glicada (HbA1c). Com o passar do tempo, sua eficácia começa a declinar, caracterizando a falência pancreática secundária. Classicamente, estima-se que a perda de função pancreática seja cerca de 4% ao ano, de modo que, após 10 anos, aproximadamente 40% dos pacientes precisarão usar insulina para obter um controle glicêmico adequado. Ainda não está definido se as sulfonilureias, devido a seu efeito secretagogo, acelerariam a exaustão secretória da célula β ,

a qual parece fazer parte da história natural do DM2, conforme sugerido pelo UKPDS. (LYRA et al., 2016)

Existem, contudo, evidências de que a necessidade de insulinoterapia seria mais precoce com a Glibenclamida do que com a Gliclazida MR (8 x 14 anos). No recente estudo ADVANCE, o tratamento intensivo com Gliclazida MR e outras substâncias reduziu significativamente o risco para nefropatia diabética, sem efeitos importantes sobre eventos cardiovasculares. (LYRA et al., 2016)

Algumas medicações deste grupo não têm ligação específica com o receptor SUR pancreático e podem se ligar aos receptores SUR 2 das musculaturas cardíaca e vascular. E, podem atuar reduzindo o pré-condicionamento isquêmico do miocárdio. Isso pode acentuar o risco de arritmias fatais e aumentar a área infartada pós IAM. A afinidade de ligação para as subunidades pancreáticas do canal de potássio dependente de ATP cardíaco varia entre os agentes disponíveis, sendo este efeito não comprovado com Gliclazida nem com a Glimepirida. (SALES; DAHER; BOMENY, 2016; GREEN ET al., 2014)

3.5.2 Meglitinidas

As glinidas podem ser usadas como monoterapia, mas sua eficácia é maior se associadas à Metformina ou a uma glitazona. Eventualmente, podem também ser utilizadas em pacientes sob insulinoterapia com o intuito de melhorar o controle da glicemia pós-prandial. (LYRA et al., 2016)

Não foram encontrados estudos sobre desfechos CV específico desse grupo durante a pesquisa realizada para a confecção deste trabalho, por isso as informações abordadas estão relacionadas ao potencial controle glicêmico do mesmo.

3.5.3 Inibidores da Alfa Glicosidase

Os inibidores de alfa glicosidase são capazes de reduzir cerca de 20 a 70 mg/dl a glicemia pós-prandial e 0,5 a 1% a HbA1C. Há nesta classe o

benefício de não levar à hipoglicemia e não promover alteração do peso. (SALES; DAHER; BOMENY, 2016)

No estudo STOP-NIDDM, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, com 1368 participantes com tolerância à glicose alterada randomizados para receber placebo ou Acarbose, foi avaliado o efeito da diminuição da hiperglicemia pós-prandial na progressão do diabetes. Sendo que, na análise post hoc, a Acarbose foi associada a uma redução de risco relativo de 49% em eventos CV e a uma redução de 2,5% no risco absoluto. Dentre os eventos CV, a redução maior foi no risco de IAM (HR, 0,09; IC 95%, 0,01-0,72; $p = 0,02$). Mesmo após o ajuste para os principais fatores de risco, a redução no risco de eventos CV (HR, 0,47; IC 95%, 0,24-0,90; $p = 0,02$) associada ao tratamento com Acarbose foi ainda estatisticamente significativa. (LOVRE et al., 2016)

Em contrapartida, segundo Chang e col. foi realizado um grande estudo de coorte observacional com informações obtidas do banco de dados do Seguro Nacional de Saúde de Taiwan onde foram incluídos pacientes diabéticos em uso de Acarbose ou Metformina em monoterapia com objetivo de comparar desfechos CV entre ambos. O desfecho primário consistia de primeira hospitalização por evento CV (IAM, IC, AVE isquêmico), sendo que Acarbose mostrou-se inferior à Metformina em relação ao risco CV, às custas de um risco modestamente maior de ICC e AVE. (CHANG et al., 2015)

3.5.4 Biguanidas

De maneira geral e para aqueles pacientes que não apresentam contra indicações para o uso de Metformina, este é o fármaco de primeira escolha que associado à mudança de estilo de vida (MEV) dá início ao tratamento do DM2. Quando usado em monoterapia, ela é capaz de reduzir a glicemia de jejum em 20 a 30%, a glicemia pós-prandial em 30 a 40% e a HbA1c em 1 a 2%. (LYRA et al., 2016)

Como citado anteriormente, o UKPDS foi um importante estudo realizado no Reino Unido, randomizado, controlado, comparando a Metformina com tratamento convencional. Nele, os pacientes que receberam terapia intensiva

com Metformina apresentaram 39% menor risco para todas as doenças macrovasculares ($P = 0,010$) em comparação com aqueles que receberam tratamento convencional (principalmente dieta). (CHANG et al., 2015)

Já em comparação com a terapia intensiva com Sulfonilureia e Insulina, a Metformina foi associada a menor mortalidade por todas as causas ($P = 0,021$), menor risco de AVC isquêmico ($P = 0,032$) e uma tendência de menor risco de IAM ($P = 0,12$), tendo o seu efeito cardioprotetor persistido apesar das diferença no controle glicêmico entre os grupos. (CHANG et al., 2015)

Mas, apesar de uma perda precoce de diferenças glicêmicas, o UKPDS mostrou que houve uma redução contínua no risco microvascular e redução de risco emergente para IAM e morte por qualquer causa no seguimento de 10 anos pós-teste. Sendo que, um benefício contínuo após a terapia com Metformina foi evidente entre os participantes com excesso de peso. (LOVRE et al., 2016)

Outros estudos com menor significado estatístico também foram realizados, dentre eles houve o estudo comparativo entre Acarbose e Metformina já citado anteriormente e outro estudo de coorte retrospectivo também realizado por em Taiwan. Segundo LEE e col. este estudo contou com 474.410 pacientes diabéticos inscritos em um banco de dados de que comparou Metformina em monoterapia com MEV. Nele, a Metformina também mostrou um risco diminuído de MACE, sendo o efeito protetor observado no início do tratamento e permanecendo por pelo menos 2 anos. Mas, após o terceiro ano foi semelhante entre os grupos Metformina e MEV. Sugerindo que o uso precoce da mesma no contexto de diagnóstico recente (ou seja, os primeiros 2 anos) está associado a resultados CV mais favoráveis. (LEE et al., 2017)

3.5.5 Tiazolidinedionas

As glitazonas podem ser usadas isoladamente ou em associação a outros hipoglicemiantes orais, análogos do GLP-1 ou insulina. Em monoterapia, tem eficácia comparável à das sulfonilureias e da Metformina (redução de até 1,5% na HbA1c). No entanto, devido ao mecanismo de ação intranuclear das

glitazonas, seu efeito anti-hiperglicêmico pleno pode necessitar de até 12 semanas de tratamento para se manifestar. (LYRA et al., 2016)

Além de reduzir a glicose, as tiazolidinedionas afetam fatores de risco CV. Na verdade, estas estão entre os poucos medicamentos antidiabéticos orais que foram estudados amplamente quanto aos seus efeitos nos fatores de risco CV tradicionais e não tradicionais. E, conforme referido anteriormente, foi após a publicação de uma meta análise sobre a Rosiglitazona que ocorreu a mudança na política de aprovação dos antidiabéticos preconizada pelo FDA. (LOVRE et al., 2016)

Dentre os estudos desse grupo de fármacos, houve o RECORD, que teve como objetivo avaliar a segurança CV geral após a adição de Rosiglitazona à Metformina ou Sulfonilureia em comparação com a combinação dos dois durante 5 a 7 anos de seguimento. O desfecho primário foi composto de morte ou internação CV, não havendo diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, satisfazendo, portanto, o critério de não inferioridade, o que permitiu ao FDA retirar várias restrições desta medicação. (HOME et al., 2009)

Além disso, os dados sobre o risco de IAM permaneceram não conclusivos (HR 1,14; IC 95%, 0,80-1,63). No entanto, se existe um risco de IAM, é baixo e não aumenta a taxa de mortalidade. Mas também confirmou um risco duplicado de IC (HR 2.10; IC 95%, 1,35-3,27), e, como esses eventos resultaram em hospitalização e aumento do número de óbitos por IC, recomenda-se cautela no uso desta classe em pacientes com IC. (HOME et al., 2009)

Já no estudo ADOPT, em que os eventos CV não foram julgados, as Sulfonilureias foram associadas a menores taxas de desfecho CV, enquanto a Metformina e a Rosiglitazona foram semelhantes. Aqui, encontramos nos dois estratos separadamente que a Rosiglitazona é semelhante em terapia combinada para risco de eventos CV tanto para Metformina como para Sulfonilureias. Portanto ambas as medicações resultam em desfechos cardiovasculares de forma semelhante. (HOME et al., 2009)

Interrogava-se também se os desfechos CV encontrados poderiam ser atribuídos a todos da classe ou exclusivos da Rosiglitazona. E para melhores esclarecimentos, houve o Trial PROACTIVE, projetado para investigar a Pioglitazona para prevenção secundária de eventos cardiovasculares no DM2 contanto com mais de 5.000 pacientes. Após uma média de 34,5 meses, Pioglitazona foi associada a uma redução de risco relativo não significativa de 10% para desfecho primário e associada a uma redução significativa de 16% para o desfecho secundário principal composto por morte, IAM e AVE (0,84; IC 95%, 0,72-0,98; P ¼ .027). No entanto, a Pioglitazona aumentou a incidência de insuficiência cardíaca congestiva em 11%, mas não a mortalidade relacionada à IC. Isso também lança restrições ao uso da classe em pacientes com IC. (PANENI; LÜSCHER, 2017)

Há uma teoria para as diferenças encontradas entre Pioglitazona e Rosiglitazona que aborda a seletividade para os receptores de PPAR γ e PPAR α . Isso porque a Rosiglitazona se liga 200 vezes mais ao PPAR γ do que ao PPAR α . Já A pioglitazona se liga entre duas e seis vezes mais a PPAR γ do que PPAR α . Esta seletividade é aparentemente importante, já que outros medicamentos seletivos de PPAR γ , também foram associados a desfechos cardiovasculares fracos, enquanto que os agonistas de PPAR α , como fenofibrato, na verdade, demonstraram diminuir as complicações cardiovasculares. ((WEIDMAN-EVANS; METZ; EVANS, 2014)

Mais recentemente, o estudo IRIS foi desenvolvido como um teste de intervenção realizado em pacientes com resistência insulínica e história recente de AVE isquêmico ou ataque isquêmico transitório. Ele mostrou um risco de AVE ou IAM menor entre os pacientes que receberam Pioglitazona do que entre aqueles que receberam placebo. No entanto, a pioglitazona não reduziu a mortalidade. (PANENI; LÜSCHER, 2017)

3.5.6 Incretinomiméticos

3.5.6.1 Inibidores da DPP4

Em estudos com até 52 semanas de duração, a monoterapia com inibidores da DPP-4 resultou em redução da glicemia de jejum em, aproximadamente, 18 mg/dl (10 a 35 mg/dl), glicemia pós-prandial em cerca de 25 mg/dl (20 a 60 mg/dl) e HbA1c em 0,75% (0,4 a 1,2%). Apesar de terem diferenças farmacocinéticas importantes (como meia-vida, exposição sistêmica, biodisponibilidade, ligação às proteínas, metabolismo, existência de metabólitos ativos e vias de excreção), os diferentes compostos apresentam uma capacidade similar em melhorar o controle glicêmico, bem como perfil de segurança e tolerabilidade semelhantes. (LYRA et al., 2016)

Vale ressaltar que os estudos iniciais desses fármacos mostraram resultados CV positivos, baseados em uma conjectura de dados preliminares que mostraram melhora em vários fatores de risco CV conhecidos, como melhora da função endotelial, diminuição do estresse oxidativo e redução da agregação plaquetária. Até que, em setembro de 2013, foram divulgados simultaneamente os estudos SAVOR-TIMI 53 e EXAMINE que não mostraram impacto negativo nos desfechos CV (taxa de morte CV e eventos isquêmicos), mas também não apresentaram melhora. (FISMAN; TENENBAUM, 2015)

Por outro lado, o Trial SAVOR TIMI 53 passou a ser o primeiro estudo a reportar um risco aumentado de internação por IC em pacientes em uso de inibidores da DPP-IV. Este foi um estudo randomizado, controlado por placebo, envolvendo 16.492 pacientes com DM2 e alto risco para eventos CV, projetado para avaliar a segurança e eficácia da Saxagliptina em relação aos desfechos CV. Viu-se um aumento estatisticamente significativo e inesperado na taxa de internação por IC com o fármaco (HR, 1,27; IC 95%, 1,07-1,51; P = 0,007). (SCIRICA et al., 2013)

No entanto, esses achados na taxa de internação por IC não foram acompanhados por um aumento concomitante das mortes relacionadas à IC em pacientes que tomaram Saxagliptina (44 e 40 casos em saxagliptina e placebo, respectivamente). E, os indivíduos com maior risco de hospitalização por IC tiveram IC prévia, uma taxa de filtração glomerular estimada de 60

mL/min/1,73 m² ou níveis basais elevados de peptídeo natriurético cerebral (BNP). (PANENI; LÜSCHER, 2017)

Já no estudo EXAMINE, que incluiu 5.380 indivíduos, não foram incluídas informações sobre hospitalização por IC, mas uma análise post hoc mostrou que a Alogliptina aumentou a incidência de IC nos pacientes que apresentaram sinais de IC no momento da randomização (HR 1,76, IC 95%, 1,07-2,90). Quanto aos desfechos CV, a taxa de morte CV e eventos isquêmicos foi semelhante entre a Alogliptina e placebo em pacientes diabéticos com diagnóstico recente de síndrome coronariana aguda; preenchendo, portanto, o critério de não inferioridade da medicação conforme as normas do FDA. (FISMAN; TENENBAUM, 2015)

Houve também o Trial TECOS, envolvendo 14.671 pacientes, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que avaliou a segurança CV a longo prazo da adição da Sitagliptina ao tratamento de pacientes diabéticos tipo 2 com doença cardiovascular estabelecida, sendo que também não houve efeito significativo nas taxas de MACE. Mas, além disso, houve outro dado encorajador, pois não houve aumento na taxa hospitalização por IC. Isso pode sugerir que o aumento na taxa de internação por IC não é um efeito de classe, entretanto, mais evidências são necessárias para elucidar tal questionamento. (GREEN et al., 2015)

Outros estudos estão em andamento, como o CAROLINA, que é o único teste prospectivo de resultados CV de um inibidor de DPP-4 com um comparador ativo que é a Glimepirida. Há também o CARMELINA que avaliará o efeito a longo prazo da Linagliptina sobre os desfechos CV em comparação com placebo, bem como alguns efeitos na progressão da nefropatia diabética. Esses estudos poderão expandir o entendimento a respeito dessa classe de antidiabéticos orais. (GREEN ET al., 2014)

Além de estudos com fármacos individuais, há alguns que comparam medicações entre si, houve um estudo de coorte coreano utilizando o banco de dados do seguro de saúde nacional para avaliar desfecho CV entre as combinações de: inibidores da DPP-4 com Metformina, sulfonilureia com

Metformina e Pioglitazona com Metformina. Dados sugerem que, comparando o primeiro e o segundo, uma sulfonilureia associada a Metformina apresentou risco maior de doença CV total, IAM e AVE isquêmico. Mas, também foi visto diminuição dos riscos CV para Pioglitazona mais Metformina em comparação com um inibidor de DPP-4 mais Metformina. (SEONG et al., 2015)

3.5.6.2 Agonistas do receptor de GLP1

Esse grupo de agentes são capazes de reduzir a HbA1C em 1%, auxiliar no emagrecimento, diminuir a glicemia de jejum e a glicemia pós-prandial, e principalmente, reduzir a variabilidade glicêmica e melhorar a função das células beta. O risco de hipoglicemia é baixo, sendo o efeito adverso mais comum a náusea, que geralmente é transitória. (PANENI; LÜSCHER, 2017)

Além disso, também são capazes de reduzir a pressão arterial e diminuir os triglicerídeos em 12%, o colesterol total em 5% e o LDL em 6%. Verificando-se também uma melhora na disfunção endotelial através da proteção de células endoteliais contra a glicação bem como a apoptose induzida, agindo portanto diretamente em vários fatores de risco para doença CV. (LOVRE et al., 2016)

O ELIXA foi o primeiro teste de desfecho CV para os agonistas do receptor GLP-1. Foi um estudo que envolveu 6068 pacientes diabéticos com síndrome coronariana aguda recente, randomizado, duplo-cego, concebido para demonstrar a não inferioridade do Lixisenatide em comparação com o placebo. Quanto aos resultados, o desfecho primário de morte CV, IAM não fatal, AVE não fatal ou hospitalização por angina instável ocorreu em 13,4% dos pacientes no grupo Lixisenatide e em 13,2% no grupo placebo (HR 1,02; IC 95%, 0,89-1,17), mostrando a não inferioridade do Lixisenatida em relação ao placebo. No entanto, o estudo não mostrou superioridade quanto ao resultado do ponto de vista CV. (PANENI; LÜSCHER, 2017)

Houve também um pequeno estudo duplo-cego, controlado por placebo, realizado em 172 pacientes com IAM com elevação do segmento ST que evidenciou melhor o índice de resgate do miocárdio com a infusão intravenosa

de Exenatide no momento da reperfusão. Análises agrupadas retrospectivas separadas de dados de segurança CV obtidos a partir de relatórios de eventos adversos de 12 estudos de Exenatide e 15 estudos de Liraglutide apresentaram risco de MACE de 0,70 (IC 95%, 0,38-1,31) e 0,73 (IC 95%, 0,38-1,41), respectivamente. Esses resultados sugerem, portanto, que os agonistas de GLP-1 não aumentam o risco CV. (GREEN ET al., 2014)

Desde então foram divulgados os resultados do trial LEADER, que foi um estudo multicêntrico, duplo cego, randomizado, com duração de 5 anos e seguimento médio de 3,8 anos, para avaliar a segurança CV à longo prazo do Liraglutide comparada ao placebo. O trial contou com 9340 participantes diabéticos com idade igual ou superior a 50 anos com doença CV estabelecida e diabéticos com idade igual ou superior a 60 anos com alto risco CV. O número de pacientes que precisam ser tratados para prevenir 1 evento em 3 anos foi de 66 na análise do desfecho primário (Morte por causa CV, IAM não fatal ou AVE não fatal) e na análise de morte por qualquer causa. (MARSO et al., 2016)

Vale ressaltar que, o grupo Liraglutide reduziu significativamente a ocorrência de MACE em 13%, a mortalidade CV em 22% e a mortalidade por todas as causas em 15%, sem efeitos significativos sobre IAM não fatal, AVE não fatal e hospitalização por IC. (PETRIE et al., 2016)

Outra ressalva deste estudo é quanto a relação temporal do aparecimento de resultados, pois as curvas de eventos cumulativos para MACE começaram a se separar após 12-18 meses da aleatorização. Quando comparado com estudos como UKPDS, que o benefício CV foi visto após anos, esse período foi precoce. Mas quando comparado ao EMPAREG OUTCOME, que será discutido a seguir, o benefício se deu tardiamente, sendo que a Empagliflozina parece ter seu benefício CV associado a alterações hemodinâmicas, enquanto o Liraglutide parece estar relacionado com mecanismo antiaterosclerótico. (PANENI; LÜSCHER, 2017; MARSO et al., 2016)

Seguindo um desenho semelhante, veio o trial SUSTAIN-6 que testou a adição semanal de Semaglutide ou placebo em 3297 pacientes em tratamento para

DM2 durante 104 semanas e obteve como resultado um risco 26% menor de desfecho primário composto por morte CV, IAM não fatal ou AVE não fatal no grupo Semaglutide do que no grupo placebo. Isso, às custas de uma redução significativa (39%) na taxa de AVE não-fatal e uma diminuição não significativa (26%) em IAM não fatal, sem diferença significativa na taxa de morte CV. Sendo que, as reduções na HbA1C, peso corporal e pressão arterial sistólica podem ter contribuído para esse resultado benéfico. (MARSO et al., 2016)

Já o estudo EXSCEL, testou a adição semanal de Exenatida de liberação prolongada ou placebo entre pacientes em tratamento para DM2, com ou sem doença cardiovascular prévia, com seguimento médio de 3,2 anos. Foram excluídos apenas diabéticos em uso de agonistas do receptor de GLP-1), inibidores da SGLT-2 e inibidores da DPP-4. Os resultados mostraram que a Exenatida não era inferior ao placebo em relação à segurança CV, mas não demonstrou superioridade. O risco de morte por qualquer causa foi de 6,9% no grupo Exenatide e 7,9% no grupo placebo (OR 0,86; IC 95%, 0,77 a 0,97); diferença esta não considerada estatisticamente significativa. (HOLMAN et al., 2017)

Outros trials estão em andamento, como o REWIND, que avaliará o desfecho cardiovascular da associação do Dulaglutide ao tratamento de pacientes diabéticos tipo 2. Bem como o MAGNA VICTORIA que foi concluído em março de 2016 que tem como objetivo confirma a hipótese de que há melhora na função CV com uso de Liraglutide. Esses e outros estudos que virão serão necessários para acrescentar novas evidências ao que já se sabe sobre esta promissora classe de antidiabéticos. (LOVRE et al., 2016).

3.5.7 Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2

Esta classe de fármacos é capaz de reduzir cerca de 25 mg/dl a glicemia de jejum e 0,7 a 1% HbA1C. Além disso observa-se redução de 2 a 4 kg no peso corporal e queda de 2 a 5 mmHg na pressão arterial sistólica. E, por atuar apenas no rim, apresentam o benefício de não causar hipoglicemia. Dentre os efeitos colaterais mais comuns, estão a infecção do trato urinário e infecção genital. (SALES; DAHER; BOMENY, 2016 ; ZINMAN et al., 2015)

O estudo clínico mais recentemente publicado das glifozinas foi o CANVAS. Este envolveu 10.142 pacientes diabéticos com alto risco para doença cardiovascular randomizados para uso de Canagliflozina ou placebo que foram seguidos por uma média de 188 semanas. O resultado primário foi um composto de morte por causas CV, IAM não fatal e AVE não fatal, que foi menor com Canagliflozina do que com placebo (26,9 x 31,5 participantes por 1000 pacientes-ano - HR 0,86; IC 95% 0,75-0,97). Entretanto, foi também relatado aumento do risco de amputação (6,3 x 3,4 participantes por 1000 pacientes-ano, HR 1,97, IC 95% 1,41-2,75) sendo que as amputações eram principalmente ao nível do dedo do pé ou metatarsos. (NEAL et al., 2017)

Antes disso já era sabido a respeito do potencial efeito de prevenção cardiovascular dos inibidores da SGLT2, pois em setembro de 2015, foi publicado o estudo EMPA-REG OUTCOME, apresentando resultados de 7.020 pacientes diabéticos com doença CV preestabelecida randomizados para uso de Empagliflozina (10 ou 25 mg) ou placebo. Tal estudo clínico foi o primeiro com agentes antidiabéticos que demonstrou superioridade para desfecho cardiovascular deixando a comunidade científica entusiasmada com tal feito. Isso porque mostrou redução na mortalidade geral de 32%, na mortalidade cardiovascular de 38% e de 35% na redução do risco relativo para incidência de hospitalização por Insuficiência cardíaca. (PERREAULT et al., 2017)

Sendo que, uma das hipóteses é de que a redução da mortalidade cardiovascular esteja associada ao efeito “diurético osmótico” do fármaco que acarreta redução na volemia e conseqüentemente menor ocorrência de ICC, já que não houve redução em IAM ou AVE. (WU et al., 2016)

Outros benefícios foram relatados em junho de 2016, a respeito dos efeitos renoprotetores da Empagliflozina entre os pacientes do EMPAREG OUTCOME. Foram evidenciados redução significativa no risco de progressão para macroalbuminúria, duplicação de creatinina, necessidade de terapia de substituição renal ou morte por doença renal. (ZINMAN et al., 2015)

Além do CANVAS e EMPA-REG OUTCOME, está em andamento o DECLARE-TIMI 58, que é um estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego e

controlado por placebo para avaliar o efeito da Dapagliflozina 10 mg uma vez por dia sobre a incidência de morte CV, IAM ou AVE isquêmico em participantes com DM. O estudo começou em abril de 2013 e será concluído em abril de 2019, com uma matrícula estimada de 17.276 participantes. (LOVRE et al., 2016)

Em relação ao perfil lipídico deste grupo, uma meta análise comparativa entre os inibidores de SGLT2 viu que eles aumentaram ligeiramente os níveis de colesterol HDL em comparação com o placebo (aumento mais alto, 0,07 mmol/l para Canagliflozina 300); sendo que ela também reduziu os níveis de triglicérides em comparação com placebo e Empagliflozina. (ZACCARDI et al., 2016)

Houve também um recente estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, à curto prazo, avaliando a segurança da terapia tripla com adição de Dapagliflozina ou placebo à associação de Saxagliptina mais Metformina em diabéticos. Sendo que, a adição de Dapagliflozina melhorou o controle glicêmico sem aumentar o risco de hipoglicemia e associou-se a perda de peso corporal. Estudos como esse são necessários, pois a natureza progressiva da doença acaba por necessitar de associação de drogas e a segurança dessa associação também é de extrema importância para este grupo de pacientes. (WILDING et al., 2013)

Sabe-se que os resultados obtidos até então são de ensaios clínicos empregando as gliflozinas em monoterapia, bem como em adição a outras classes de medicamentos antidiabéticos. Entretanto, ainda não se sabe dos efeitos a longo prazo dos inibidores de SGLT2 bem como possíveis resultados secundários individuais entre esses medicamentos sendo, portanto, de crucial importância aguardar os resultados dos estudos em andamento. Mas, com base no que já se sabe, podemos considerar uma justificativa plausível a prescrição de inibidores de SGLT2 para tratamento do DM em pacientes com alto risco de eventos cardiovasculares. (WU et al., 2016)

4. CONCLUSÃO

Atualmente vivemos uma epidemia mundial de Diabetes Mellito tipo 2, sendo as perspectivas futuras ainda mais assustadoras devido as projeções epidemiológicas de aumento de incidência.

Boa parte dessa preocupação origina-se do fato que as complicações cardiovasculares acarretam elevada morbimortalidade para este grupo de pacientes constituindo, então, um problema de saúde pública.

É sabido que até 2008 a política de aprovação dos fármacos antidiabéticos baseava-se na capacidade de controle da glicemia. Entretanto, com surgimento de novas classes de fármacos e de novas informações, o foco saiu do valor absoluto da glicose para algo ainda mais abrangente.

O tratamento medicamentoso do DM2 está passando por modificações após resultados satisfatórios de estudos avaliando desfechos cardiovasculares. Isso vem possibilitando que novas informações sejam incorporadas diariamente à prática clínica para manejo desse grupo de pacientes que precisa ter seu risco cardiovascular levado em consideração para que haja mudança na evolução natural desta doença.

Mas, também é importante ressaltar que muito ainda se tem a aprender sobre o comportamento cardiovascular dos antidiabéticos bem como do manejo ideal dos mesmos. E, a luz dos novos conhecimentos, a comunidade científica torna-se esperançosa quanto ao futuro e aguarda os resultados de novos estudos que podem mudar o foco do tratamento do DM2.

REFERÊNCIAS

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2017. http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2016/12/15/40.Supplement_1.DC1/DC_40_S1_final.pdf. Acesso em 12 de novembro de 2017.

BERTOLUCI, Marcello Casaccia et al. Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM). **Diabetology & Metabolic Syndrome**, [s.l.], v. 9, n. 1, 14 jul. 2017. Springer Nature.

CHANG, Chia-hsuin et al. Cardiovascular Risk Associated With Acarbose Versus Metformin as the First-Line Treatment in Patients With Type 2 Diabetes: A Nationwide Cohort Study. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 100, n. 3, p.1121-1129, mar. 2015. The Endocrine Society.

DAVIS, Stephen N.; GRANNER, Daryl K..Insulina, hipoglicemiantes orais e a farmacologia do pâncreas endócrino. In: GILMAN, Alfred Goodman. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Mcgraw-hill, 2005. p. 1255-1260.

FISMAN, Enrique Z.; TENENBAUM, Alexander. Antidiabetic treatment with gliptins: focus on cardiovascular effects and outcomes. **Cardiovascular Diabetology**, [s.l.], v. 14, n. 1, 29 set. 2015. Springer Nature.

GREEN, Jennifer B. et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 373, n. 3, p.232-242, 16 jul. 2015. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS).

GREEN, Jennifer B.. Understanding the Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease Risk Paradox. **Postgraduate Medicine**, [s.l.], v. 126, n. 3, p.190-204, maio 2014. Informa UK Limited.

GUALANDRO, Dm et al. I Diretriz sobre Aspectos Específicos de Diabetes (tipo 2) Relacionados à Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s.l.], v. 102, n. 5, 2014. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.2014s002>.

HOLMAN, Rury R. et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 377, n. 13, p.1228-1239, 28 set. 2017. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS).

HOME, Philip D et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. **The Lancet**, [s.l.], v. 373, n. 9681, p.2125-2135, jun. 2009. Elsevier BV.

HU, Honglin; ZOU. Use of pioglitazone in the treatment of diabetes: effect on cardiovascular risk. **Vascular Health And Risk Management**, [s.l.], p.429-433, jul. 2013. Dove Medical Press Ltd.

KENNEDY, Martha S. Nolte; MASHARANI, Umesh. Hormônios pancreáticos e fármacos antidiabéticos. In: KATZUNG, Bertram G.; TREVOR, Anthony J.. **Farmacologia básica e clínica**. 13. ed. Porto Alegre: Amgh, 2017. Cap. 41. p. 724-743.

LEE, Kuang-tso et al. Metformin is associated with fewer major adverse cardiac events among patients with a new diagnosis of type 2 diabetes mellitus. **Medicine**, [s.l.], v. 96, n. 28, e.7507, jul. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

LOURENÇO, Patrícia et al. Dipeptidyl peptidase-IV in chronic heart failure with reduced ejection fraction. **International Journal Of Cardiology**, [s.l.], v. 241, p.249-254, ago. 2017. Elsevier BV.

LOVRE, Dragana et al. What Are We Learning from the FDA-Mandated Cardiovascular Outcome Studies for New Pharmacological Antidiabetic Agents? **Current Diabetes Reports**, [s.l.], v. 16, n. 10, 19 ago. 2016. Springer Nature.

LYRA, Ruy et al. Tratamento farmacológico do Diabetes Melito Tipo 2. In:VILAR, Lucio. **Endocrinologia Clínica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. Parte 6. Cap. 60. p. 1060-1106.

MARSO, Steven P. et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 375, n. 4, p.311-322, 28 jul. 2016. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS).

MARSO, Steven P. et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 375, n. 19, p.1834-1844, 10 nov. 2016. **New England Journal of Medicine** (NEJM/MMS).

MATHIEU, Chantal et al. Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial of Triple Therapy With Dapagliflozin Add-on to Saxagliptin Plus Metformin in Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, [s.l.], v. 38, n. 11, p.2009-2017, 5 ago. 2015. American Diabetes Association.

NEAL, Bruce et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 377, n. 7, p.644-657, 17 ago. 2017. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS).

PANENI, Francesco; LÜSCHER, Thomas F.. Cardiovascular Protection in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Review of Clinical Trial Results Across Drug Classes. **The American Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 130, n. 6, p.18-29, jun. 2017. Elsevier BV.

PERREAULT, Leigh. EMPA-REG OUTCOME: The Endocrinologist's Point of View. **The American Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 130, n. 6, p.51-56, jun. 2017. Elsevier BV.

PETRIE, John R. et al. LEADER-4. **Journal Of Hypertension**, [s.l.], v. 34, n. 6, p.1140-1150, jun. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

POWERS, Alvin C.; D'ALESSIO, David. Pâncreas endócrino e farmacoterapia do diabetes melito e da hipoglicemia. In: GILMAN, Alfred Goodman. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 12. ed. Porto Alegre: Mcgraw-hill, 2012. Cap. 43. p. 1255-1265.

SALES, Patricia; DAHER, Gustavo; BOMENY, Rodrigo. Diabetes Melito. In: SALES, Patricia et al. **O essencial em Endocrinologia**. Rio de Janeiro: Roca, 2016. Seção 9.

SCIRICA, Benjamin M. et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 369, n. 14, p.1317-1326, 3 out. 2013. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS).

SEONG, Jong-mi et al. Differential Cardiovascular Outcomes after Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, Sulfonylurea, and Pioglitazone Therapy, All in Combination with Metformin, for Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study. **Plos One**, [s.l.], v. 10, n. 5, e0124287, 20 maio 2015. Public Library of Science (PLoS).

Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/sbdonline/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>. Acesso em 11 de outubro de 2017.

WEIDMAN-EVANS, Emily; METZ, Steven M; EVANS, Jeffery D. Cardiovascular risks and benefits with oral drugs for Type 2 diabetes mellitus. **Expert Review Of Clinical Pharmacology**, [s.l.], v. 7, n. 2, p.225-233, 4 fev. 2014. Informa UK Limited.

ZACCARDI, F. et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. **Diabetes, Obesity And Metabolism**, [s.l.], v. 18, n. 8, p.783-794, 13 maio 2016. Wiley-Blackwell.

ZINMAN, Bernard et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 373, n. 22, p.2117-2128, 26 nov. 2015. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS).

WU, Jason H y et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, [s.l.], v. 4, n. 5, p.411-419, maio 2016. Elsevier BV.