

**HIPOGLICEMIANTES ORAIS E A PREVENÇÃO DE EVENTOS
CARDIOVASCULARES: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Carla Masukawa Lavallo
carlalavalle14@gmail.com

Júlia Kaiss Bonamigo
juliaforfanfics@gmail.com

Alexandra Czepula
aleczepula@gmail.com

PALAVRAS-CHAVE: diabetes tipo 2, eventos cardiovasculares e hipoglicemiantes.

INTRODUÇÃO – O Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é um conjunto de distúrbios metabólicos progressivos e complexos, de caráter multifatorial, que resulta em hiperglicemia. Atualmente, ele atinge cerca de 422 milhões de indivíduos no mundo (JIAO et al., 2019), implicando em diminuição da qualidade de vida e alta taxa de morbimortalidade. Associado a complicações micro e macrovasculares, principalmente por doença aterosclerótica, o DM2 é fator de risco para o desenvolvimento de doenças e ocorrência de eventos cardiovasculares como doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca (IC), doença vascular periférica e morte súbita. Conseqüentemente, os distúrbios cardiovasculares constituem a principal causa de morte em pacientes diabéticos. Devido ao grande interesse em reduzir os danos cardiovasculares no DM2, trabalhos recentes demonstraram resultados conflitantes sobre efeitos dos hipoglicemiantes neste sentido. Desse modo, o presente estudo objetiva esclarecer o benefício das terapias de redução de glicemia nos principais desfechos clínicos cardiovasculares. **PERCURSO TEÓRICO** - No ano de 2008, a *Food and Drug Administration* (FDA) determinou que os medicamentos hipoglicemiantes deveriam ser avaliados quanto à segurança cardiovascular (CV), por conta da grande prevalência destas condições em pacientes diabéticos. Essa decisão tomou forma em estudos que ficaram conhecidos como *Cardiovascular Outcomes Trials* (CVOTs), os quais compreendem especificamente desfechos clínicos de pacientes no contexto da Diabetes tipo 2 com alto risco CV. Entre eles, estão o LEADER (2016), EMPA-REG *OUTCOME* (2015), DECLARE-TIMI 58 (2018), SAVOR-TIMI (2013), EXAMINE (2013), TECOS (2015), CANVAS (2017), ELIXA (2015) e EXCEL (2017), trazendo informações positivas principalmente com relação às classes de inibidores do *sodium-glucose co-transporter* (SGLT-2) e análogos do *glucagon-like peptide 1* (GLP-1). Os inibidores do SGLT-2 representam a mais nova classe de antidiabéticos orais, sendo que no Brasil são comercializadas a canaglifozina, a dapaglifozina e a empaglifozina. Seu mecanismo de ação consiste em reduzir a hiperglicemia por meio da inibição da reabsorção renal de glicose, aumentando a sua excreção urinária (glicosúria). Quanto à proteção cardiovascular, essa classe apresentou redução da IC. Sugere-se que este benefício poderia advir do aumento do uso de cetonas pelo metabolismo, da redução da pressão arterial e rearranjo do miocárdio (GIACCARI, 2019). Foi observado, também, um aumento da oxidação de gordura, restrição calórica e perda de peso. Entretanto, os principais mecanismos que promovem benefícios cardiovasculares ainda permanecem obscuros (GIACCARI, 2019). A empaglifozina e a canaglifozina mostraram redução do risco cardiovascular

em 14% no escore de predição de eventos cardiovasculares maiores (MACE) para infarto agudo do miocárdio não fatal, revascularização miocárdica, óbito cardiovascular, hospitalizações por IC morte súbita revertida e arritmias não fatais, no estudo EMPAREG e CANVAS (KERR et al., 2018), enquanto a dapaglifozina teve efeito neutro em comparação com o placebo no estudo DECLARE-TIMI 38. A empaglifozina, por sua vez, reduziu 38% o risco de mortes cardiovasculares, 35% das hospitalizações por IC e 32% de mortalidade por todas as causas em pacientes com DM e doença aterosclerótica estabelecida após seguimento médio de 2,3 anos (KERR et al., 2018). A classe como um todo, teve resultado vigoroso e consistente na prevenção de hospitalizações por IC na DM2. Os análogos do GLP-1 encontram-se disponíveis em duas formas: de curta duração (Exenatida, Liraglutida e Lixisenatida) e de longa duração (Abiglutida e Dulaglutida) (KERR et al., 2018). Esses medicamentos agem estimulando a secreção de insulina de maneira glicose-dependente, e inibindo a secreção de glucagon e o débito hepático de glicose (VILAR, 2016). Também chamados incretinomiméticos, essa classe promove efeito anoréxico em algumas áreas do cérebro, estimulando a saciedade, retardo do esvaziamento gástrico e, conseqüentemente, redução da ingesta calórica, resultando em perda ponderal (SPOSITO et al., 2018). Além disso, esses medicamentos reduzem a superprodução pós-prandial de quilomícrons por redução na absorção intestinal de lipídeos da dieta e aumento da oxidação hepática de ácidos graxos (SPOSITO et al., 2018). Na pressão arterial (PA), ensaios clínicos apontaram que Exenatide e Liraglutida produzem uma diminuição de 1-5mmHg em comparação com o placebo (SPOSITO et al., 2018). Nos desfechos primários, a Liraglutida apresentou redução de 13% na MACE, Semaglutida 26% e a Exenatida 9%. O Lixisenatido não obteve nenhuma diferença significativa. Na prevenção de eventos secundários, a Liraglutida demonstrou redução em 22% de morte CV ou mortalidade por todas as causas. O Exenatide obteve redução de 14% na mortalidade por todas as causas, mas nenhuma diferença significativa por morte de causas cardiovasculares, nem na taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca (KERR et al., 2018). A metformina é o único fármaco da classe das biguanidas que é comercializado. Sua ação com relação a eventos cardiovasculares é controversa – o *UK Prospective Diabetes Study* (1990) relatou que o tratamento a longo prazo com metformina pode reduzir a morbimortalidade cardiovascular na diabetes tipo 2, sugerindo que esta possa conferir proteção cardiovascular por meio da redução do *low density lipoprotein* (LDL), triglicerídeos, peso corporal e pressão arterial (LAMANNA et al. 2011). No entanto, estudos mais curtos não demonstram qualquer efeito adicional da metformina sobre eventos cardiovasculares, além daquele determinado pela redução da glicemia (LAMANNA et al. 2011). As sulfonilureias, por sua vez, aumentam todas as causas de mortalidade cardiovascular – ação potencializada quando ocorre associação destas com metformina (LAMANNA et al., 2011). Os fármacos da classe inibidores da dipeptil peptidase-4 (DPP-IV) comercializados no Brasil são Vildagliptina e Sitagliptina e demonstraram benefícios a longo prazo em realizar a redução da PA e controle glicêmico. Os inibidores da α -glicosidase, assim como as Glinidas e Glitazonas possuem pouca evidência de benefício cardiovascular em relação ao placebo (VILAR, 2016). **CONCLUSÃO** – Os fármacos inibidores do SGLT-2 e análogos do GLP-1 são os que mais possuem evidência com relação a segurança cardiovascular. Desse modo, a terapia hipoglicemiante ideal deve levar em conta, além do controle glicêmico efetivo, os desfechos clínicos cardiovasculares, prevenindo-os e atenuando suas complicações.

Referências:

BETHEL, M Angelyn et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, [s.l.], v. 6, n. 2, p.105-113, fev. 2018. Elsevier BV.

GIACCARI, Andrea. Sodium-glucose co-transporter inhibitors: Medications that mimic fasting for cardiovascular prevention. **Diabetes, Obesity And Metabolism**, [s.l.], p.1-2, 5 jul. 2019.

JIAO, Jingjing et al. Dietary fats and mortality among patients with type 2 diabetes: analysis in two population based cohort studies. **Bmj**, [s.l.], p.4009-4014, 2 jul. 2019.

KERR, José. F. et al. Grandes estudos clínicos que demonstraram redução de riscos cardiovasculares através do uso de antidiabéticos. **Revista da Sociedade Brasileira de Cardiologia do Estado de São Paulo**. p. 198-199. 24 mai. 2018.

LAMANNA, C. et al. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. **Diabetes, Obesity And Metabolism**, [s.l.], v. 13, n. 3, p.221-228, 24 jan. 2011.

OKERE, Arinze Nkemdirim et al. An Evaluation of the Clinical Therapeutic Effect of Lixisenatide in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Literature Review. **Current Diabetes Reviews**, [s.l.], v. 14, n. 4, p.363-375, 28 jun. 2018.

RÅDHOLM, Karin et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular disease, death and safety outcomes in type 2 diabetes – A systematic review. **Diabetes Research And Clinical Practice**, [s.l.], v. 140, p.118-128, jun. 2018.

SPOSITO, Andrei C. et al. GLP-1RAs in type 2 diabetes: mechanisms that underlie cardiovascular effects and overview of cardiovascular outcome data. **Cardiovascular Diabetology**, [s.l.], v. 17, n. 1, p.1-2, dez. 2018.

VILAR, Lúcio. **Endocrinologia Clínica**. 6° edição. V. , p.674680 2016.

WIVIOTT, Stephen D. et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 380, n. 4, p.347-357, 24 jan. 2019.

YAMI, Majed S. Al; ALFAYEZ, Osamah M.; ALSHEIKH, Razan. Update in Cardiovascular Safety of Glucagon Like Peptide-1 Receptor Agonists in Patients With Type 2 Diabetes. A Mixed Treatment Comparison Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. **Heart, Lung And Circulation**, [s.l.], v. 27, n. 11, p.1301-1309, nov. 2018.

YANG, Da-ya et al. Comparative outcomes of heart failure among existent classes of anti-diabetic agents: a network meta-analysis of 171,253 participants from 91 randomized controlled trials. **Cardiovascular Diabetology**, [s.l.], v. 18, n. 1, p.1-8, 8 abr. 2019

ZELNIKER, Thomas et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. **The Lancet**, [s.l.], v. 393, n. 10166, p.31-39, jan. 2019.