

# Revisão sobre o uso de inibidores de cotransportador sódio-glicose 2 e agonistas de peptídeo 1 em pessoas com diabetes *mellitus* tipo 2 e doença cardiovascular

Review on the use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and glucagon-like peptide 1 agonists in people with type 2 diabetes *mellitus* and cardiovascular disease

Revisión sobre el uso de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 y agonistas de péptido 1 similar al glucagón en personas con diabetes *mellitus* tipo 2 y enfermedad cardiovascular

Juliana Nogueira Garcia<sup>1</sup> , Jardel Côrrea de Oliveira<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Secretaria Municipal de Saúde de Florianópolis – Florianópolis (SC), Brasil.

## RESUMO

**Introdução:** Introdução: Diabetes *mellitus* tipo 2 é um importante e crescente problema de saúde para todos os países. **Objetivo:** Este trabalho visa avaliar a qualidade da evidência disponível sobre os fármacos inibidores de sódio-glicose 2 e agonistas de glucagon 1 em pessoas com diabetes *mellitus* e doença cardiovascular aterosclerótica. **Métodos:** Realizou-se revisão integrativa utilizando as bases de dados MEDLINE via PubMed, Embase via Cochrane Library, Cochrane Library, LILACS via BVS. A pergunta de pesquisa foi estruturada da seguinte forma: população – pessoas com diabetes *mellitus* tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida; intervenção – tratamento usual exceto insulina + inibidores de sódio-glicose 2 ou tratamento usual exceto insulina + agonistas de glucagon 1; controle - tratamento usual exceto insulina + placebo; desfecho – mortalidade geral, mortalidade por causas cardiovasculares, morbidade, efeitos adversos. **Resultados:** Selecionaram-se dois estudos sobre empagliflozina. Esse medicamento associado ao tratamento usual foi superior ao placebo associado ao tratamento usual no desfecho primário (HR 0,86; IC95% 0,74–0,99; p=0,04), na redução de hospitalização por insuficiência cardíaca (HR 0,65; IC95% 0,50–0,85; p=0,002), da mortalidade cardiovascular (HR 0,62; IC95% 0,49–0,77) e da mortalidade geral (HR 0,68; IC95% 0,57–0,82; p<0,001). No subgrupo de pessoas com diabetes que não usavam insulina, houve benefício com empagliflozina em relação ao desfecho primário (HR 0,79; IC95% 0,64–0,97; DR 2,5; NNT 40) e a mortes de causa cardiovascular (HR 0,61; IC95% 0,44–0,85; DR 2; NNT 49). Houve heterogeneidade entre os subgrupos com benefício de empagliflozina no desfecho primário apenas para aqueles com idade  $\geq 65$  anos (p=0,01) e hemoglobina glicada <8,5 (p=0,01). Em relação às mortes por causas cardiovasculares, houve diferença (p=0,05) com o uso de empagliflozina reduzindo o risco somente no subgrupo com índice de massa corporal <30. Não houve diferença significativa em relação ao placebo para acidente vascular encefálico fatal e não fatal, tampouco no desfecho composto de acidente vascular encefálico debilitante não fatal e acidente vascular encefálico fatal (HR 0,81; IC95% 0,43–1,50; p=0,50). Houve mais pessoas acometidas por acidente vascular encefálico no grupo intervenção em que a hemoglobina glicada inicial era  $\geq 8,5\%$ , favorecendo o placebo (p=0,01). **Conclusões:** Os dados encontrados favorecem o benefício de utilizar esse medicamento no Sistema Único de Saúde em pessoas com doenças cardiovasculares. Entretanto, houve heterogeneidade entre grupos populacionais, o que pode ajudar a delinear estratégias de uso para esses medicamentos. São necessários mais estudos para avaliar qual seria o motivo de não haver benefício em desfechos cerebrovasculares isoladamente.

**Palavras-chave:** Diabetes *mellitus* tipo 2; Doenças cardiovasculares; Inibidores do transportador 2 de sódio-glicose; Peptídeo 1 semelhante ao glucagon.

**Como citar:** Garcia JN, Oliveira JC. Revisão sobre o uso de inibidores de SGLT-2 e agonistas de GLP-1 em pessoas com diabetes *mellitus* tipo 2 e doença cardiovascular. Rev Bras Med Fam Comunidade. 2022;17(44):2428. [https://doi.org/10.5712/rbmfc17\(44\)2428](https://doi.org/10.5712/rbmfc17(44)2428)

### Autor correspondente:

Juliana Nogueira Garcia  
E-mail: [juliana.nogueiragarcia@gmail.com](mailto:juliana.nogueiragarcia@gmail.com)

### Fonte de financiamento:

não se aplica.

### Parecer CEP:

não se aplica

### Procedência:

não encomendado.

### Avaliação por pares:

externa.

Recebido em: 08/03/2020.

Aprovado em: 13/10/2021.



## ABSTRACT

**Introduction:** Type 2 diabetes *mellitus* is an important and growing health problem worldwide. **Objective:** This study aims to evaluate the quality of the evidence available on sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and glucagon-like peptide 1 agonists in people with diabetes *mellitus* and atherosclerotic cardiovascular disease. **Methods:** This integrative review was performed using the following databases: MEDLINE via PubMed, Embase via Cochrane Library, Cochrane Library, LILACS via VHL. The research question was structured as follows: population – people with type 2 diabetes *mellitus* and established cardiovascular disease; intervention – usual treatment, except insulin + sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors or usual treatment, except insulin + and glucagon-like peptide 1 agonists; control – usual treatment, except insulin + placebo; outcome – overall mortality, mortality from cardiovascular causes, morbidity, adverse effects. **Results:** Two studies on empagliflozin were selected. This drug associated with the usual treatment was superior to placebo associated with the usual treatment in the primary outcome (hazard ratio — HR 0.86; 95% confidence interval — 95%CI 0.74–0.99;  $p=0.04$ ), in reducing heart failure hospitalization (HR 0.65; 95%CI 0.50–0.85;  $p=0.002$ ), in cardiovascular mortality (HR 0.62; 95%CI 0.49–0.77), and in overall mortality (HR 0.68; 95%CI 0.57–0.82;  $p<0.001$ ). The subgroup of people with diabetes who were not on insulin benefited from using empagliflozin concerning the primary outcome (HR 0.79; 95%CI 0.64–0.97; risk difference — RD 2.5; number needed to treat — NNT 40) and cardiovascular mortality (HR 0.61; 95%CI 0.44–0.85; RD 2; NNT 49). The analysis of the subgroups showed heterogeneity. Participants aged 65 years or older ( $p=0.01$ ) and those with glycated hemoglobin lower than 8.5 benefited from empagliflozin in the primary outcome. A difference ( $p=0.05$ ) related to cardiovascular mortality was found, with the use of empagliflozin reducing the risk only in the subgroup with body mass index  $<30$ . No significant difference was identified with respect to placebo for fatal and nonfatal stroke nor for the composite outcome of nonfatal disabling stroke and fatal stroke (HR 0.81; 95%CI 0.43–1.50;  $p=0.50$ ). More people had strokes in the intervention group in which the initial glycated hemoglobin was  $\geq 8.5\%$ , favoring placebo ( $p=0.01$ ). **Conclusions:** The data found suggest the benefit of the Brazilian public health system using this drug in people with cardiovascular diseases. However, the population groups were heterogeneous, which may help outline strategies for using these medications. Further studies are necessary to assess why isolated cerebrovascular outcomes showed no benefit.

**Keywords:** Diabetes *mellitus*, type 2; Cardiovascular diseases; Sodium-glucose transporter 2 inhibitors; Glucagon-like peptide 1.

## RESUMEN

**Introducción:** Diabetes *mellitus* tipo 2 es un importante y creciente problema de salud para todos los países. **Objetivo:** Este trabajo busca evaluar la calidad de la evidencia disponible sobre los fármacos Inhibidores del Cotransportador de Sodio-Glucosa 2 y agonistas de Péptido 1 similar al glucagón en personas con diabetes *mellitus* y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. **Métodos:** Se realizó revisión integrativa utilizando las bases de datos MEDLINE vía PubMed, Embase vía Cochrane Library, Cochrane Library, LILACS vía BVS. La pregunta de investigación fue estructurada de la siguiente manera: población – personas con diabetes *mellitus* tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida; intervención – tratamiento usual excepto insulina + inhibidores de sodio-glucose cotransporter-2 o tratamiento usual excepto insulina + agonistas de Péptido 1 similar al glucagón; control – tratamiento habitual excepto insulina + placebo; desenlace – mortalidad general, mortalidad por causas cardiovasculares, morbilidad, efectos adversos. **Resultados:** Se seleccionaron dos estudios sobre empagliflozina. Este medicamento asociado al tratamiento habitual fue superior al placebo asociado al tratamiento usual en el resultado primario (HR 0.86; IC95% 0.74–0.99;  $p=0,04$ ), en la reducción de hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR 0.65; IC95% 0.50–0.85;  $p=0.002$ ), de la mortalidad cardiovascular (HR 0,62; IC95% 0,49–0,77) y de la mortalidad general (HR 0,68; IC95% 0,57–0,82;  $p=0,001$ ). En el subgrupo de personas con diabetes que no usaban insulina, hubo beneficio con empagliflozina con relación al desenlace primario (HR 0.79; IC95% 0.64–0.97; DR 2.5; NNT 40) y a muertes de causa cardiovascular (HR 0.61; IC95% 0.44–0.85; DR 2; NNT 49). No hubo diferencia significativa con relación al placebo para accidentes cerebrovasculares fatal y no fatal, tampoco en el resultado compuesto de accidente cerebrovascular debilitante no fatal y fatal (HR 0.81; IC95% 0.43–1.50;  $p=0.50$ ). Hubo más personas acometidas por accidente cerebrovascular en el grupo intervención en que la hemoglobina glicada inicial era un 8,5%, favoreciendo el placebo ( $p=0.01$ ). **Conclusión:** Los datos encontrados favorecen el beneficio de utilizar ese medicamento en el Sistema Único de Salud en personas con enfermedad cardiovascular. Entretanto ha habido heterogeneidad entre los grupos de población, lo que puede ayudar a delinear qué estrategias de uso para estos medicamentos. Son necesarios más estudios para evaluar cuál sería el motivo de no haber beneficio en resultados cerebrovasculares aisladamente.

**Palabras-clave:** Diabetes *mellitus* tipo 2; Enfermedades cardiovasculares; Inhibidores del Cotransportador de Sodio-Glucosa 2; Péptido 1 similar al glucagón.

## INTRODUÇÃO

Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é um importante e crescente problema de saúde para todos os países, independentemente do seu grau de desenvolvimento. Em 2019, a Federação Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation*, IDF) estimou que 9,3% da população mundial entre 20 e 79 anos de

idade (463 milhões de pessoas) vivia com diabetes. No Brasil, esse número é estimado em 16,8 milhões. Em 2019, estimaram-se 243.200 mortes em adultos entre 20 e 79 anos na América Central e América do Sul como resultado de diabetes ou suas complicações (12,5% da mortalidade por todas as causas). Mais da metade (55,6%, 135.200) das mortes relacionadas a diabetes da região ocorreram no Brasil.<sup>1</sup>

Em 2013, a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e pelo Ministério da Saúde, estimou que 6,2% da população brasileira com 18 anos de idade ou mais referiu diagnóstico médico de diabetes.<sup>2</sup> Além de representar uma importante carga financeira para os indivíduos e suas famílias, em razão dos gastos com insulina e antidiabéticos orais, o diabetes também tem um relevante impacto econômico nos países e nos sistemas de saúde.<sup>3</sup>

O manejo dessa doença faz parte das competências do médico de família e da comunidade.<sup>4</sup> O tratamento farmacológico requer conhecimento dos medicamentos, das contraindicações e dos efeitos adversos. Entretanto, muitas vezes esse conhecimento é restrito aos medicamentos fornecidos pelo Sistema Único de Saúde. Entre esses medicamentos, a Relação Nacional de Medicamentos (Rename) traz metformina e duas sulfonilureias (gliclazida e glibenclâmida).<sup>5</sup> No entanto, ante o surgimento de novos medicamentos para diabetes, alguns dos quais já estão incluídos em diretrizes internacionais,<sup>6</sup> cabe averiguar se há evidência suficiente para que esses novos medicamentos sejam disponibilizados pela rede pública de saúde.

Metformina continua sendo a primeira linha de tratamento farmacológico. Porém, não há consenso sobre qual deve ser o fármaco de segunda linha para o tratamento do DM2.<sup>3,6,7</sup> Segundo as principais diretrizes de tratamento de DM2, deve-se levar em consideração para a escolha do segundo medicamento características do paciente (peso, idade, comorbidades e risco de hipoglicemia), custo, eficácia e perfil de segurança dos medicamentos. Aqueles que reduzem em longo prazo o risco de complicações microvasculares e/ou macrovasculares e não apenas reduzem os níveis glicêmicos devem ser priorizados.<sup>3</sup>

Em 2008, o órgão Food and Drug Administration passou a exigir que, para estabelecer a segurança de novos medicamentos usados no controle do DM2, deveria ser demonstrado que eles não aumentariam o risco cardiovascular.<sup>8</sup> Começaram a ser publicados estudos de avaliação de segurança dos novos hipoglicemiantes e, em alguns, havia aparente benefício do uso de inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (sglt-2) e agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (glp-1) em pessoas com DM2 e doenças cardiovasculares (DCV) ou alto risco cardiovascular.<sup>9-11</sup> Entretanto, a maioria era estudos de segurança e não inferioridade.<sup>12</sup> Apesar disso, as diretrizes para DM2 passaram a adotá-los em suas recomendações para pessoas com doença aterosclerótica cardiovascular.<sup>3,6</sup> Por esse motivo, este trabalho visa avaliar a qualidade da evidência disponível sobre os fármacos inibidores de SGLT-2 e agonistas de GLP-1 em pessoas com diabetes *mellitus* e DCV estabelecida.

## MÉTODOS

Este estudo é uma revisão integrativa.<sup>13</sup> Pesquisaram-se as bases de dados MEDLINE via PubMed, Embase via Cochrane Library, Cochrane Library, LILACS via BVS.

A pergunta de pesquisa, de acordo com o modelo PICO (*population, intervention, control, outcome*), foi estruturada da seguinte forma:

- P: pessoas com diabetes *mellitus* tipo 2 e DCV estabelecida;
- I: tratamento usual exceto insulina + inibidores de sglit-2 ou tratamento usual exceto insulina + agonistas de GLP-1;
- C: tratamento usual exceto insulina + placebo;

- O: mortalidade geral, mortalidade por causas cardiovasculares, morbidade (retinopatia, neuropatia, nefropatia, eventos cardiovasculares), efeitos adversos.

O tratamento usual inclui diferentes hipoglicemiantes orais, além dos inibidores de SGLT-2 ou agonistas de GLP-1. Optou-se por usar esse termo, pois, embora metformina seja o tratamento inicial mais comumente utilizado, isso poderia variar nos estudos, dependendo do local de sua realização ou ainda de características individuais das pessoas acompanhadas.

Critérios de inclusão:

- pacientes com DM2 não controlada e DCV estabelecida;
- intervenção com tratamento usual + inibidores de SGLT-2 ou agonistas de GLP-1;
- desfecho de mortalidade geral ou cardiovascular ou complicações do DM2 ou efeitos adversos;
- revisões sistemáticas, metanálises, ensaios clínicos randomizados;
- estudos feitos em humanos.

Critérios de exclusão:

- DM2 sem DCV;
- diabetes *mellitus* tipo 1(DM1) ou outros;
- outra intervenção diferente do definido no PICO;
- outro comparador diferente do definido no PICO;
- outro tipo de estudo;
- estudos feitos em animais.

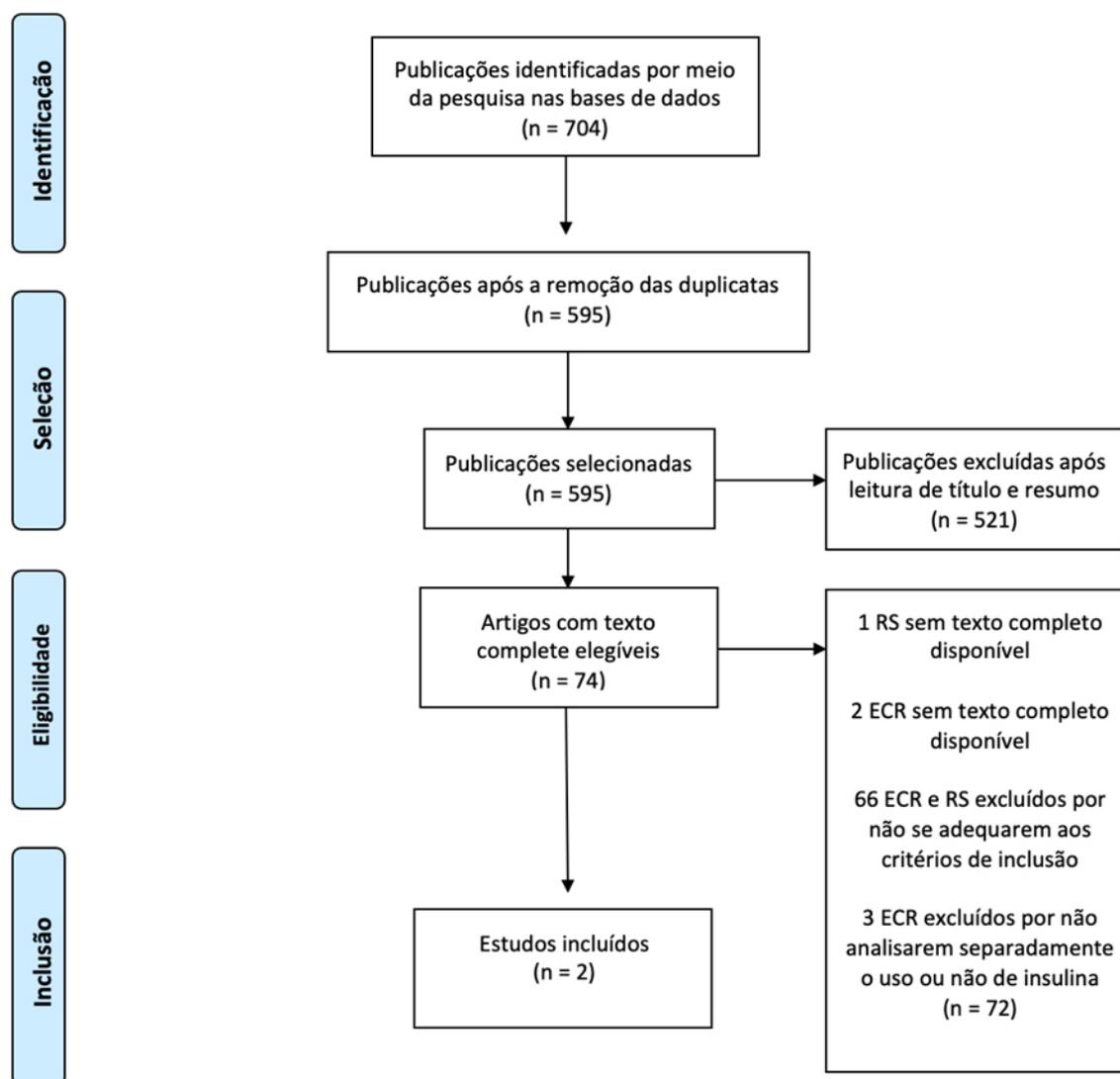
A estratégia de busca usada foi: (arteriolosclerosis OR atherosclerosis OR stroke OR “cardiovascular diseases” OR “myocardial infarction” OR “angina, unstable” OR “coronary disease” OR “coronary artery disease” OR “acute coronary syndrome” OR “coronary stenosis” OR “coronary occlusion” OR “coronary thrombosis” OR “angioplasty”) (“sodium-glucose transporter 2 inhibitors” OR empagliflozin OR dapagliflozin OR “glucagon-like peptide” OR liraglutide OR semaglutide OR dulaglutide). Utilizaram-se filtros de revisão sistemática, metanálise e ensaios clínicos randomizados. Não houve limitação de idioma ou ano de publicação na busca. Os nomes dos medicamentos utilizados na estratégia de busca foram escolhidos com base nos medicamentos que estavam sendo mais recomendados pelas diretrizes e estão disponíveis no Brasil (verificado no portal da Anvisa).<sup>14</sup>

Os artigos foram selecionados conforme fluxograma (Figura 1).

Os artigos selecionados (Tabela 1) foram avaliados com a ferramenta Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) para determinar a qualidade do artigo.<sup>16</sup>

## RESULTADOS

Dos 704 estudos encontrados inicialmente, 182 eram revisões sistemáticas (RS) e/ou metanálises e 522 eram ensaios clínicos randomizados (ECR). Depois de serem excluídos os duplicados, 595 foram avaliados por título e resumo, sendo excluídos 521. Dos 74 restantes, 1 RS e 2 ECR não tinham texto completo disponível, 66 ECR e RS foram excluídos por não se adequarem aos critérios de inclusão e 3 ECR foram excluídos por não analisarem separadamente o uso ou não de insulina.



**Figura 1.** Fluxograma de seleção dos artigos.

A duração média do tratamento nos estudos foi de 2,5 anos para o grupo placebo e 2,6 para o de empagliflozina, e o tempo médio de observação foi de 2,9 anos para o placebo e 3,0 anos para empagliflozina. Da população nos estudos, 99% tinham DCV.

Em Zinman et al.<sup>17</sup>, empagliflozina associada a tratamento usual foi superior ao placebo associado ao tratamento usual no desfecho primário (HR 0,86; IC95% 0,74–0,99;  $p=0,04$ ), que foi um desfecho composto, e não houve diferença no desfecho secundário. Cabe ressaltar que o benefício no desfecho primário foi verificado somente quando se consideraram todas as pessoas que utilizaram empagliflozina, independentemente da dose, e que o intervalo de confiança ficou muito próximo da insignificância estatística (chegou a 0,99). Quando se avaliam separadamente os grupos que utilizaram 10 ou 25 mg de empagliflozina, eles não foram melhores que placebo no desfecho primário. Empagliflozina também não foi melhor que o placebo para os desfechos isolados relacionados a infarto agudo do miocárdio (IAM), hospitalização por angina estável, procedimento de revascularização coronariana, acidente vascular encefálico (AVE) e acidente isquêmico transitório. No entanto, foi superior na redução de hospitalização

**Tabela 1.** Estudos selecionados.

Autor/ data de publicação	Zinman et al. <sup>18</sup> (2017)	Zinman et al. <sup>17</sup>
Tipo de delineamento	Ensaio clínico randomizado	Ensaio clínico randomizado
Local de realização do estudo	Multicêntrico	Multicêntrico
População-alvo	Pessoas com diabetes <i>mellitus</i> tipo 2, doença cardiovascular estabelecida e taxa de filtração glomerular >30 mL min 1,73 m <sup>2</sup> que não receberam hipoglicemiantes por pelo menos 12 semanas antes da randomização e tinham hemoglobina glicada entre 7 e 9% e ou que receberam hipoglicemiantes por pelo menos 12 semanas antes da randomização e tinham hemoglobina glicada entre 7 e 10%.	Pessoas com diabetes <i>mellitus</i> tipo 2, doença cardiovascular estabelecida e taxa de filtração glomerular >30 mL min 1,73 m <sup>2</sup> que não receberam hipoglicemiantes por pelo menos 12 semanas antes da randomização e tinham hemoglobina glicada entre 7 e 9% e ou que receberam hipoglicemiantes por pelo menos 12 semanas antes da randomização e tinham hemoglobina glicada entre 7 e 10%.
Intervenções avaliadas	Empagliflozina 10 e 25 mg	Empagliflozina 10 e 25 mg
Principais desfechos considerados	Tempo para o primeiro acidente vascular encefálico fatal ou não fatal, tempo para o primeiro acidente vascular encefálico não fatal debilitante recorrente, tempo para a primeira morte de causa cardiovascular, tempo para o primeiro ataque isquêmico transitório.	O desfecho primário foi uma combinação de morte por causa cardiovascular, infarto agudo do miocárdio não fatal (excluindo infarto silencioso) ou acidente vascular encefálico não fatal. O desfecho secundário foi uma combinação do desfecho primário mais hospitalização por angina instável.
Número de participantes	7.028	7.028

por insuficiência cardíaca (HR 0,65; IC95% 0,50–0,85; p=0,002), da mortalidade cardiovascular (HR 0,62, IC95% 0,49–0,77) e da mortalidade geral (HR 0,68; IC95% 0,57–0,82; p<0,001). Em números absolutos, as diferenças nas causas de morte cardiovascular entre os grupos de empagliflozina e placebo foram maiores para morte súbita, descompensação de insuficiência cardíaca e outras mortes cardiovasculares, sendo menores para IAM e AVE. No entanto, os autores só avaliaram se houve diferença na mortalidade cardiovascular entre os subgrupos que tinham apenas doença cerebrovascular, apenas doença arterial coronariana ou apenas doença arterial periférica. Tais subgrupos não demonstraram diferença de placebo. Não foi avaliado o subgrupo com insuficiência cardíaca para determinar se ele pode ter influenciado os resultados gerais de redução da mortalidade cardiovascular. Uma vez que não houve redução na ocorrência de IAM e de AVE, mas sim de hospitalização por insuficiência cardíaca, isso gera dúvida se os benefícios encontrados com empagliflozina seriam mais para as pessoas com diabetes e insuficiência cardíaca do que para a totalidade de diabéticos com qualquer tipo de DCV estabelecida.

Quando se avaliam os dados específicos deste estudo que se referem ao objetivo do presente trabalho, ou seja, do subgrupo de pessoas com diabetes que não usavam insulina, houve benefício com empagliflozina em relação ao desfecho primário (HR 0,79; IC95% 0,64–0,97; DR 2,5; NNT 40) e a mortes de causa cardiovascular (HR 0,61; IC95% 0,44–0,85; DR 2; NNT 49). Cabe comentar que o estudo também comparou os subgrupos de pessoas que usavam ou não metformina, já que este fármaco é citado como tratamento de primeira linha nas diretrizes de tratamento para diabetes. Embora não tenha havido diferença estatística na comparação do desfecho primário (p=0,14) entre os subgrupos quanto ao uso ou não de metformina, houve benefício de empagliflozina naqueles que não tomavam metformina

(HR 0,72; IC95% 0,56–0,94; DR 3,6; NNT 28), mas não nos que utilizavam este fármaco (HR 0,92; IC95% 0,77–1,10). Quanto ao desfecho de mortalidade cardiovascular, também não se verificou diferença entre esses subgrupos ( $p=0,07$ ), mas houve uma tendência de benefício maior de empagliflozina naqueles que não usavam metformina (HR 0,46; IC95% 0,32–0,68; DR 4,4; NNT 24) comparado aos que usavam (HR 0,71; IC95% 0,54–0,94; DR 1,4; NNT 71). Esses dados sugerem maior benefício de empagliflozina entre aqueles que não fazem uso de metformina, mas o estudo não realizou análises considerando os que faziam ou não uso de metformina no subgrupo dos que não usavam também insulina.

As análises de subgrupo demonstraram ainda heterogeneidade com benefício de empagliflozina no desfecho primário apenas para aqueles com idade  $\geq 65$  anos ( $p=0,01$ ) e hemoglobina glicada  $<8,5$  ( $p=0,01$ ). Em relação às mortes por causas cardiovasculares, houve diferença ( $p=0,05$ ) com o uso de empagliflozina reduzindo o risco somente no subgrupo com índice de massa corporal  $<30$ .<sup>17</sup>

Quanto aos efeitos adversos, reportou-se maior número de infecções genitais tanto entre mulheres como entre homens nos grupos que usaram empagliflozina. Sepses de causa urinária aconteceu em 0,4% das pessoas nos grupos da empagliflozina e em 0,1% das pessoas no grupo que recebeu placebo. Parece haver um efeito dose dependente de aumento de pielonefrite e sepses de causa urológica com aumento da dose de empagliflozina (respectivamente 0,1 e 0,3% com 10 mg e 0,3 e 0,5% com 25 mg). No entanto, os autores compararam apenas o total de pessoas que utilizaram empagliflozina com placebo (0,1% de sepses urinárias e 0,2% de pielonefrites), reduzindo assim o percentual geral desses efeitos adversos e aproximando-os do placebo. Isso pode ter contribuído para a ausência de diferença estatística, a qual poderia estar presente se fosse comparado somente o grupo que recebeu 25 mg de empagliflozina com placebo. A proporção de pessoas que tiveram efeitos adversos, efeitos adversos graves e efeitos adversos que levaram ao abandono do tratamento foi semelhante entre os grupos.<sup>17</sup>

Em Zinman et al.<sup>18</sup>, AVE fatal e não fatal aconteceram em proporções semelhantes entre o grupo em uso de empagliflozina e o grupo em uso do placebo (HR 0,72; IC95% 0,33–1,55;  $p=0,40$ ). No desfecho composto de AVE debilitante não fatal e AVE fatal, tampouco houve diferença significativa (HR 0,81; IC95% 0,43–1,50;  $p=0,50$ ). Também não houve diferença em relação ao risco de AIT (HR 0,85; IC95% 0,51–1,42;  $p=0,54$ ). Houve, entretanto, diferença significativa entre as pessoas dos grupos placebo entre Europa e América do Norte, sendo menor na Europa (7,8/1.000 *versus* 15,2/1.000 pessoas-ano).<sup>17</sup>

Na análise de subgrupos, houve mais pessoas acometidas por AVE no grupo intervenção em que a hemoglobina glicada inicial era  $\geq 8,5\%$ , favorecendo o placebo ( $p=0,01$ ).<sup>18</sup>

Sobre o seguimento dos pacientes, 97% completaram o tempo de observação do estudo e foi possível obter dados vitais de 99,2%. Entretanto, 25,4% descontinuaram o tratamento sob avaliação (23,4% no grupo empagliflozina e 29,3% no grupo placebo) antes do fim do estudo, o que pode ser fonte de viés na avaliação dos resultados.

## DISCUSSÃO

Ambos os artigos foram considerados de alta qualidade, tendo como base o instrumento SIGN.<sup>16</sup> Um ponto observado que pode ser considerado fonte de viés é o fato de os estudos permitirem inclusão de outros hipoglicemiantes no decorrer da pesquisa com a intenção de obter melhor controle do DM2. Isso deixa dúvida se os efeitos apresentados dependeriam apenas da intervenção realizada. Entretanto, não seria ético evitar o uso de outros medicamentos para o controle de DM2 em estudos clínicos naqueles

sujeitos que não tivessem a doença controlada apesar da intervenção realizada, pois, tendo em vista o atual conhecimento científico sobre o assunto, isso poderia prejudicá-los.

O tratamento usual variou conforme as diretrizes de cada local participante do estudo, mas os grupos apresentaram quantidades semelhantes de participantes em uso de cada um dos hipoglicemiantes.

Ante o objetivo estabelecido nesta revisão, percebeu-se que há divergência entre os desenhos dos estudos e o que foi recomendado nas últimas diretrizes,<sup>3,6</sup> visto que a maioria das pesquisas incluiu pessoas em uso de insulina e as drogas avaliadas são sugeridas como segunda linha de tratamento, após o uso de metformina e antes do uso de insulina nas populações citadas. Esse fato fez com que diversos estudos fossem excluídos por não apresentarem a análise dos dados dos sujeitos que não eram tratados com insulina separadamente.

Com base nos estudos analisados, pode-se concluir que o uso de empagliflozina em pessoas sem insulino terapia teve NNT=40 para o desfecho primário (morte por causa cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e AVE não fatal) e NNT=49 para morte por causa cardiovascular.<sup>16</sup> Contudo, no estudo que avaliou o desfecho AVE separadamente, não houve diferença significativa entre placebo e controle, mas houve benefício em favor do placebo em pessoas que tinham hemoglobina glicada inicial  $\geq 8,5\%$ .<sup>17</sup>

Os dados encontrados favorecem o benefício de utilizar esses medicamentos no Sistema Único de Saúde em pessoas com DCV estabelecida. Mas são necessários mais estudos para avaliar qual seria a melhor combinação de medicamentos, se eles devem ser usados com sulfonilureias ou outros hipoglicemiantes, se devem ser mantidos após ser iniciada insulino terapia, qual seria o motivo de não haver benefício em desfechos cerebrovasculares isoladamente. Além disso, ambos os artigos selecionados são baseados no mesmo ensaio clínico randomizado EMPA-REG OUTCOME, que foi patrocinado pelas empresas Boehringer Ingelheim e Eli Lilly, e seus autores são financiados por essas empresas e outras.<sup>19</sup>

Este estudo apresenta como limitação não haver explorado a literatura cinzenta e não ter feito busca manual de revisões sistemáticas, o que pode ter contribuído para o número reduzido de artigos selecionados.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Rodolfo, que foi muito importante para a elaboração deste estudo, com contribuições motivacionais.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nada a declarar.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

JNG: Conceituação, Curadoria de Dados, Análise Formal, Escrita – Primeira Redação, Escrita – Revisão e Edição. JCO: Conceituação, Curadoria de Dados, Análise Formal, Escrita – Primeira Redação.

## REFERÊNCIAS

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Ninth Edition 2019 [Internet]. 2019 [acessado em 09 de março de 2019]. Disponível em: [https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20191218\\_144459\\_2019\\_global\\_factsheet.pdf](https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20191218_144459_2019_global_factsheet.pdf)
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde 2013 [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2014 [acessado em 09 de março de 2019]. 181 p. Disponível em: <ftp://ftp.ibge.gov.br/PNS/2013/pns2013.pdf>
3. Oliveira JEP, Montenegro Júnior RM, Vencio S. Diretrizes 2017-2018 [Internet]. 2018. p. 3-383.

4. Currículo baseado em competências para Medicina de Família e Comunidade [Internet]. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade; 2014 [acessado em 09 de março de 2019]. Disponível em: [http://www.sbmfc.org.br/wp-content/uploads/media/Curriculo Baseado em Competencias\(1\).pdf](http://www.sbmfc.org.br/wp-content/uploads/media/Curriculo Baseado em Competencias(1).pdf)
5. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de AF e IE. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. 210 p.
6. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl 1):S90-102. <https://doi.org/10.2337/dc19-S009>
7. Kaiser Permanente Care Management Institute. Clinical practice guidelines [Internet]. 2019 [acessado em 09 de março de 2019]. Disponível em: <http://kpcmi.org/files/diabetes-clinician-guide-kpcmi.pdf>
8. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry Diabetes *Mellitus* — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 2008 [acessado em 09 de março de 2019]. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/71297/download>
9. Mannucci E, Monami M. Cardiovascular safety of incretin-based therapies in type 2 diabetes: systematic review of integrated analyses and randomized controlled trials. *Adv Ther* 2017;34(1):1-40. <https://doi.org/10.1007/s12325-016-0432-4>
10. Neeland IJ, Salahuddin U, McGuire DK. A Safety Evaluation of Empagliflozin for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15(3):393-402. <https://doi.org/10.1517/14740338.2016.1135900>
11. Zhang Z, Chen X, Lu P, Zhang J, Xu Y, He W, et al. Incretin-based agents in type 2 diabetic patients at cardiovascular risk: compare the effect of GLP-1 agonists and DPP-4 inhibitors on cardiovascular and pancreatic outcomes. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16(1):31. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0512-z>
12. Cheng JWM, Badreldin HA, Patel DK, Bhatt SH. Antidiabetic agents and cardiovascular outcomes in patients with heart diseases. *Curr Med Res Opin* 2017;33(6):985-992. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1284052>
13. Reis JG, Martins MFM, Lopes MHBM. Indicativos de qualidade para artigos de Revisão Integrativa [internet]. Rio de Janeiro: Arca Repositório Institucional da Fiocruz; 2015 [acessado em 23 de março de 2019]. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/10952?locale=es>
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas [Internet]. [acessado em 15 de junho de 2019]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
15. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses. Prisma transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses [Internet]. [acessado em 15 de junho de 2019]. Disponível em: <http://www.prisma-statement.org/>
16. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Checklists [Internet]. [acessado em 15 de junho de 2019]. Disponível em: <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>
17. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(22):2117-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
18. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Fitchett D, Kohler S, et al. Empagliflozin and cerebrovascular events in patients with type 2 diabetes *mellitus* at high cardiovascular risk. *Stroke*. 2017;48(5):1218-25. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015756>
19. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>