

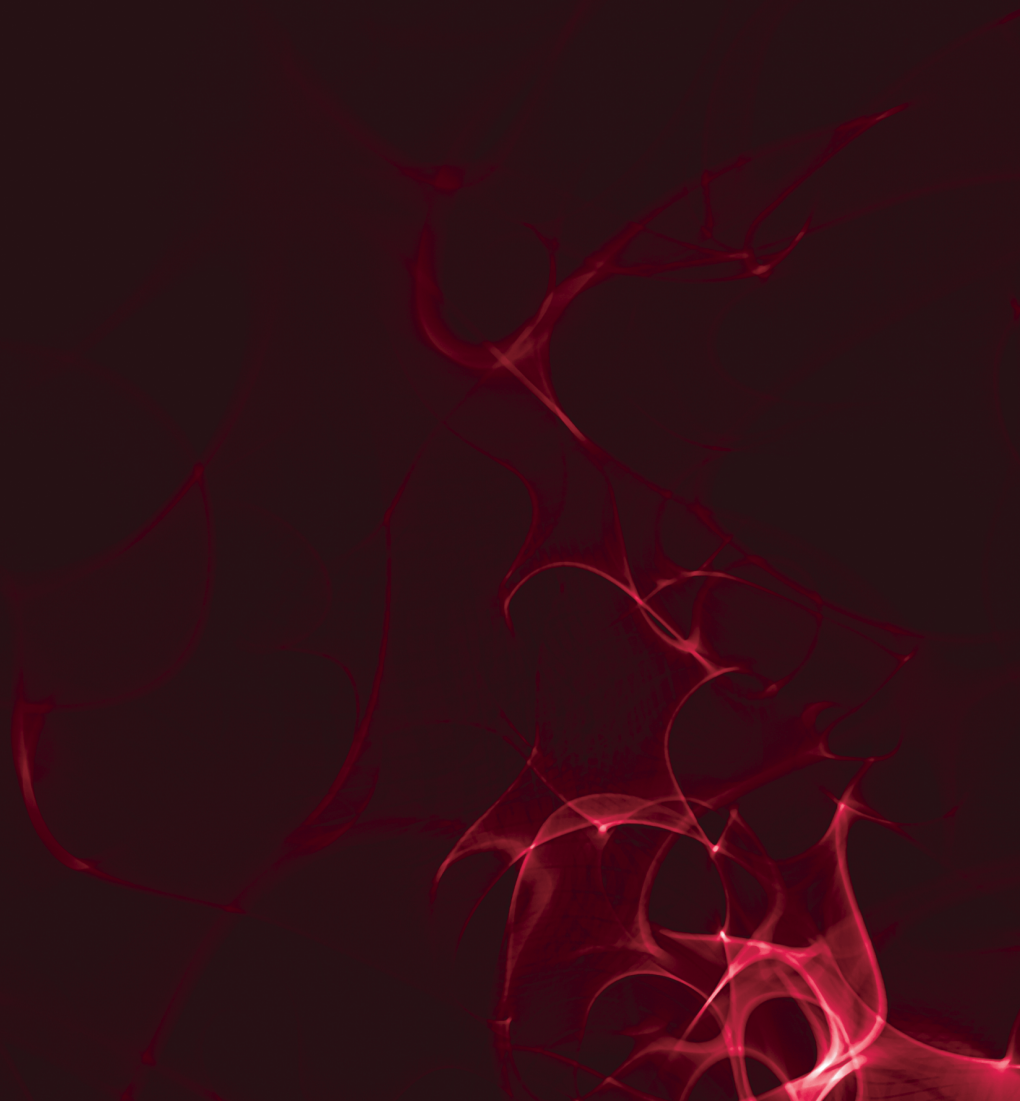
ISSN 1462-8902

VOLUME 5, NÚMERO 1, ABRIL 2020

DIABETES, OBESITY AND METABOLISM

A JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS

BRASIL



AlmTec
Ciência Médica Editorial

www.domjournal.com

Distribuição exclusiva à classe médica.
Para mais informações, referências e bula resumida,
consulte outra página desta publicação.

7902794 / Data de veiculação Maio/2020

WILEY

AZUKON[®] gliclazida MR

EFICAZ, SEGURO e ACESSÍVEL¹⁻⁷

ALTA EFICÁCIA no controle glicêmico¹
MENOR RISCO de hipoglicemia, inclusive em idosos¹
REDUÇÃO de eventos cardiovasculares¹



**PROTEÇÃO RENAL COM
REDUÇÃO DA PROGRESSÃO
PARA DOENÇA RENAL TERMINAL³**



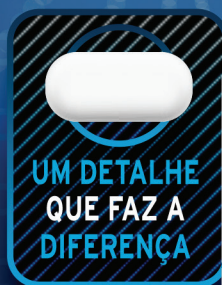
**DIMINUIÇÃO DA PROGRESSÃO
PARA A NECESSIDADE DE
INSULINIZAÇÃO EM 27 ANOS²**



**ALCANCE DO
CONTROLE GLICÊMICO
EM CURTO PRAZO^{3,5,6}**

O tempo
a favor
da *Vida*

— 1,05 cm —



[/torrentbrasil](#)
[@torrentbrasil](#)
www.torrent.com.br
www.torrentonline.com.br

 www.torrent.com.br
0800-770-8818
Serviço de Atendimento Torrent

 **torrent**
PHARMA

PARA MAIS INFORMAÇÕES, CONSULTE A BULA RESUMIDA E REFERÊNCIAS EM OUTRA PÁGINA DESSA PUBLICAÇÃO.

7902794 / Data de veiculação Maio/2020

Diabetes, Obesity and Metabolism

Editor in Chief

Professor R. Donnelly, University of Nottingham, UK

Editorial Board

S. Arnolds, Neuss, Germany
A. Avogaro, Padova, Italy
C. Bailey, Birmingham, UK
W. Baker, Storrs, USA
D. S. H. Bell, Birmingham, USA
Z. Bloomgarden, New York, USA
J. Buse, Chapel Hill, USA
R. Chilton, Texas, USA

K. Cusi, Florida, USA
C. Deacon, Copenhagen, Denmark
S. Del Prato, Pisa, Italy
B. Furman, Strathclyde, UK
F. Greenway, Baton Rouge, USA
T. Heise, Neuss, Germany
N. Inagaki, Kyoto, Japan
K. Kaku, Okayama, Japan

K. Khunti, Leicester, UK
M-S Lee, Seoul, South Korea
S. Lim, Seongnam, South Korea
T. Lutz, Zurich, Switzerland
J. McGill, St. Louis, USA
L. Meneghini, Texas, USA
B. Zinman, Toronto, Canada

News and Views Editor

Dr I. Idris, Nottinghamshire, UK

Statistical Advisor

Cassandra Brookes, Leicester, UK

Editor (Emeritus)

Professor Alan Garber, Houston, USA

Editorial Office

Susan Lane, University of Nottingham, School of Medicine,
Royal Derby Hospital, Uttoxeter Road, Derby, DE22 3DT, UK.
Tel: +44 (0) 1332 724684; E-mail: susan.lane@nottingham.ac.uk

Aims and scope

Diabetes, Obesity & Metabolism is primarily a journal of clinical and experimental pharmacology and therapeutics covering the interrelated areas of diabetes, obesity and metabolism. The journal prioritises high-quality original research that reports on the effects of new or existing therapies, including dietary, exercise and lifestyle (non-pharmacological) interventions, in any aspect of metabolic and endocrine disease, either in humans or animal and cellular systems. 'Metabolism' may relate to lipids, bone and drug metabolism, or broader aspects of endocrine dysfunction. Preclinical pharmacology, pharmacokinetic studies, meta-analyses and those addressing drug safety and tolerability are also highly suitable for publication in this journal. Original research may be published as a main paper or as a research letter.

The journal also invites review articles that are balanced, comprehensive and provide new and/or critical analysis of any aspect of drug therapy (or non-pharmacological intervention) relevant to patients with diabetes, obesity or metabolic disorders. The journal will also consider publication of letters to the editor commenting on research already published in the journal, as well as manuscripts describing new hypotheses or clinical trial protocols.

Copyright and Copying

Copyright © 2020 John Wiley & Sons Ltd. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored or transmitted in any form or by any means without the prior permission in writing from the copyright holder. Authorization to copy items for internal and personal use is granted by the copyright holder for libraries and other users registered with their local Reproduction Rights Organization (RRO), e.g. Copyright Clearance Center (CCC), 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923, USA (www.copyright.com), provided the appropriate fee is paid directly to the RRO. This consent does not extend to other kinds of copying, such as copying for general distribution for advertising or promotional purposes, for creating new collective works or for resale. Permissions for such reuse can be obtained using the RightsLink "Request Permissions" link on Wiley Online Library. Special requests should be addressed to: permissions@wiley.com

Disclaimer

The Publisher and Editors cannot be held responsible for errors or any consequences arising from the use of information contained in this journal; the views and opinions expressed do not necessarily reflect those of the Publisher and Editors, neither does the publication of advertisements constitute any endorsement by the Publisher and Editors of the products advertised.

Projeto Editorial e Produção Gráfica:



Rua das Roseiras, 464 - CEP 03144-090 - São Paulo-SP
Tel/Fax: (11) 2341-8045
E-mail: contato@alamtec.com.br - www.alamtec.com.br

© 2020 AlamTec - Ciência Médica Editorial Ltda.
Todos os direitos reservados. Versão Brasileira

Coordenadora e Editora Nacional:
Dra. Érika Paniago Guedes - CRM-RJ 5269042-2.
Endocrinologista, Mestre e Doutora em Medicina (área de atuação Endocrinologia) pela UFRJ

O conteúdo desta publicação é de responsabilidade exclusiva de seu(s) autor(es) e não reflete necessariamente a posição da AlamTec - Ciência Médica Editorial Ltda.

Nenhuma parte deste material poderá ser reproduzida ou transmitida, sejam quais forem os meios empregados, sem a autorização prévia por escrito da AlamTec - Ciência Médica Editorial Ltda.

DIABETES, OBESITY AND METABOLISM

A JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS

VOLUME 5 | NÚMERO 1 | ABRIL 2020

ARTIGO DE REVISÃO

Agentes antidiabéticos e risco de acidente vascular cerebral: Estratégias hipoglicemiantes intensivas versus convencionais e implicações de estudos de desfechos cardiovasculares recentes

Soo Lim MD, Tae JungOh MD, Jesse Dawson MD e Naveed Sattar MD

05

Inibidores do cotransportador de sódio-glicose, seu papel no tratamento do diabetes tipo 1 e uma estratégia para minimização do risco para prevenir a cetoacidose diabética: O protocolo STOP DKA

Dr. Ronald M. Goldenberg, Dr. Jeremy D. Gilbert, Dra. Irene M. Hramiak, Dr. Vincent C. Woo e Dr. Bernard Zinman

14

RELATÓRIO RESUMIDO

Impacto da perda de peso intencional na doença renal diabética

John A. Holland MBBCh BAO, William P. Martin MBBCh BAO, Neil G. Docherty PhD e Carel W. le Roux PhD

24

Redução intensiva da glicose e risco de eventos vasculares e morte prematura em pacientes com diminuição da função renal: O estudo ADVANCE

Toshiaki Ohkuma PhD, Sophia Zoungas PhD, Min Jun PhD, Liu Lisheng MD, Giuseppe Mancía PhD, Michel Marre PhD, Anthony Rodgers PhD, Bryan Williams PhD, Mark Woodward PhD e John Chalmers PhD em nome do Grupo Colaborativo ADVANCE

28

ARTIGO DE REVISÃO

Agentes antidiabéticos e risco de acidente vascular cerebral: Estratégias hipoglicemiantes intensivas *versus* convencionais e implicações de estudos de desfechos cardiovasculares recentes

Soo Lim MD¹  | Tae Jung Oh MD¹ | Jesse Dawson MD² | Naveed Sattar MD³ 

Artigo original publicado no *DIABETES, OBESITY AND METABOLISM* 22(1): 6-15 (2020), Janeiro 2020: Diabetes drugs and stroke risk: Intensive versus conventional glucose-lowering strategies, and implications of recent cardiovascular outcome trials – Soo Lim MD, Tae Jung Oh MD, Jesse Dawson MD, Naveed Sattar MD

¹ Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina da Universidade Nacional de Seul e Hospital Bundang da Universidade Nacional de Seul, Seongnam, Coreia do Sul

² Instituto de Ciências Médicas e Cardiovasculares, Faculdade de Medicina, Veterinária e Ciências da Vida, Glasgow, RU

³ Instituto de Ciências Médicas e Cardiovasculares, Centro de Pesquisa Cardiovascular BHF de Glasgow, Glasgow, RU

Correspondência

Professor Soo Lim, MD, PhD, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, 82, Gumi-ro 173 Beongil, Bundang-gu, Seongnam-city 13620, South Korea.
E-mail: limsoo@snu.ac.kr

Informação sobre Financiamento

Associação Coreana do Diabetes; Sociedade Coreana de Endocrinologia; Sociedade Coreana de Síndrome Cardiometabólica; Hospital Bundang da Universidade Nacional de Seul

Revisão por Pares

O histórico de revisão por pares deste artigo encontra-se disponível em <https://publons.com/publon/10.1111/dom.13850>.

Resumo

Pessoas com diabetes mellitus estão em maior risco de acidente vascular cerebral isquêmico e desfechos piores subsequentes. No entanto, ainda é discutível se é melhor prescrever um tratamento hipoglicemiante intensivo *versus* o tratamento convencional em pessoas com diabetes para prevenir uma recorrência de acidente vascular cerebral. É também fundamental considerar se agentes antidiabéticos específicos são mais eficazes e seguros do que outros na prevenção do acidente vascular cerebral. Nesta revisão, fornecemos um resumo da eficácia do tratamento hipoglicemiante intensivo e convencional no tratamento pós-acidente vascular cerebral. Concluímos que a evidência geral do efeito benéfico do controle glicêmico intensivo no risco de acidente vascular cerebral é limitada. Discutimos também as evidências de grandes estudos clínicos recentes envolvendo as tiazolidinedionas e novos medicamentos antidiabéticos, incluindo inibidores da dipeptidil peptidase-4, agonistas do receptor do peptídeo-1 do tipo glucagon (GLP-1RA) e inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2. Com base nos achados desses estudos, concluímos que a pioglitazona e a classe de GLP-1RA (exceto a lixisenatida de curta ação) podem diminuir a ocorrência de doença cerebrovascular (por mecanismos não dependentes da redução da glicose em si), enquanto não há evidência consistente com outras classes medicamentosas.

PALAVRAS-CHAVE

estudo de desfechos cardiovasculares, diabetes mellitus, agonista do receptor do peptídeo-1 do tipo glucagon, inibidor do cotransportador de sódio-glicose 2, acidente vascular cerebral

1 | INTRODUÇÃO

A prevalência do diabetes mellitus está aumentando rapidamente em praticamente todas as regiões do mundo.¹ Esse aumento está relacionado ao envelhecimento humano, crescimento econômico e mudanças de cultura e estilo de vida, o que também tem levado a uma crescente heterogeneidade na fisiopatologia e fenótipos associados ao diabetes em todo o mundo.^{2,3} Esse aumento mundial no número de pessoas com diabetes é particularmente alarmante devido às demandas dos sistemas de saúde no controle de uma doença crônica tão complexa e sua morbidade associada.⁴ As complicações do diabetes impõem uma carga socioeconômica e contribuem para o aumento da mortalidade em pessoas com diabetes.⁵ Entre as muitas

complicações do diabetes, as mais importantes são a doença arterial coronária e a doença cerebrovascular.⁶

Dados dos Estados Unidos mostram que a taxa de mortalidade relacionada ao infarto agudo do miocárdio diminuiu na população adulta com diabetes de 1990 a 2010.⁷ Nesse relatório de Gregg *et al*,⁷ a incidência de acidente vascular cerebral também diminuiu, porém, a magnitude de sua redução foi menor do que a do infarto agudo do miocárdio. Em 2010, a taxa padronizada por idade de ocorrência de acidente vascular cerebral foi de 52,9 eventos/10.000 adultos com diabetes, maior do que a taxa de infarto agudo do miocárdio (45,5 eventos/10.000 adultos). A prevenção primária e secundária do acidente vascular cerebral é uma necessidade não atendida importante no controle clínico do diabetes.

Em geral, a incidência de acidente vascular cerebral isquêmico é até duas vezes maior em pessoas com diabetes.⁸ O risco relativo de acidente vascular cerebral aumenta cerca de 1,15 (intervalo de confiança de 95% [IC] 1,08-1,23) com cada aumento de 1% no nível de hemoglobina glicada (HbA1c).⁹ O controle do diabetes é uma arte que requer esforços coordenados para mudar o estilo de vida do paciente para incluir uma dieta saudável e exercícios regulares, além de controlar os múltiplos fatores de risco, particularmente para prevenir ou retardar complicações, incluindo o acidente vascular cerebral. No entanto, ainda não está claro se é melhor prescrever um tratamento hipoglicemiante intensivo em comparação com o tratamento convencional para o tratamento do acidente vascular cerebral. Portanto, na presente revisão, examinamos os efeitos do tratamento hipoglicemiante intensivo *versus* convencional no risco incidental de acidente vascular cerebral. Além disso, revisamos grandes estudos clínicos usando tiazolidinedionas (TZD) e novos agentes antidiabéticos recentes para avaliar se agentes antidiabéticos específicos são potencialmente mais eficazes e seguros do que outros para o tratamento do acidente vascular cerebral.

2 | EVIDÊNCIAS RECENTES DE ESTUDOS RANDOMIZADOS, CONTROLADOS COMPARANDO O TRATAMENTO INTENSIVO AO TRATAMENTO CONVENCIONAL E RISCO DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

Vários estudos controlados, randomizados (ECR), a saber, UKPDS,¹⁰ DCCT/EDIC,¹¹ ACCORD,¹² VADT¹³ e ADVANCE,¹⁴

comparam o tratamento hipoglicemiante intensivo e convencional. As definições de cada estratégia de tratamento hipoglicemiante intensivo e convencional são mostradas na Tabela 1. Esses estudos mostraram claramente os benefícios substanciais da terapia hipoglicemiante precoce e intensiva na prevenção e diminuição das complicações microvasculares. Por outro lado, nos estudos originais, a terapia hipoglicemiante intensiva não diminuiu a incidência de eventos cardiovasculares adversos importantes (MACE) em pessoas com diabetes (Figura 1). Além disso, em um estudo (ACCORD), o controle intensivo da glicose não reduziu a mortalidade total, mas sim, aumentou o risco.¹² Notadamente, as complicações macrovasculares foram reduzidas pela terapia hipoglicemiante intensiva nos dados de acompanhamento prolongado. Esses resultados sugerem que um tratamento intensivo mais prolongado é necessário para reduzir a incidência de complicações macrovasculares.^{16,17}

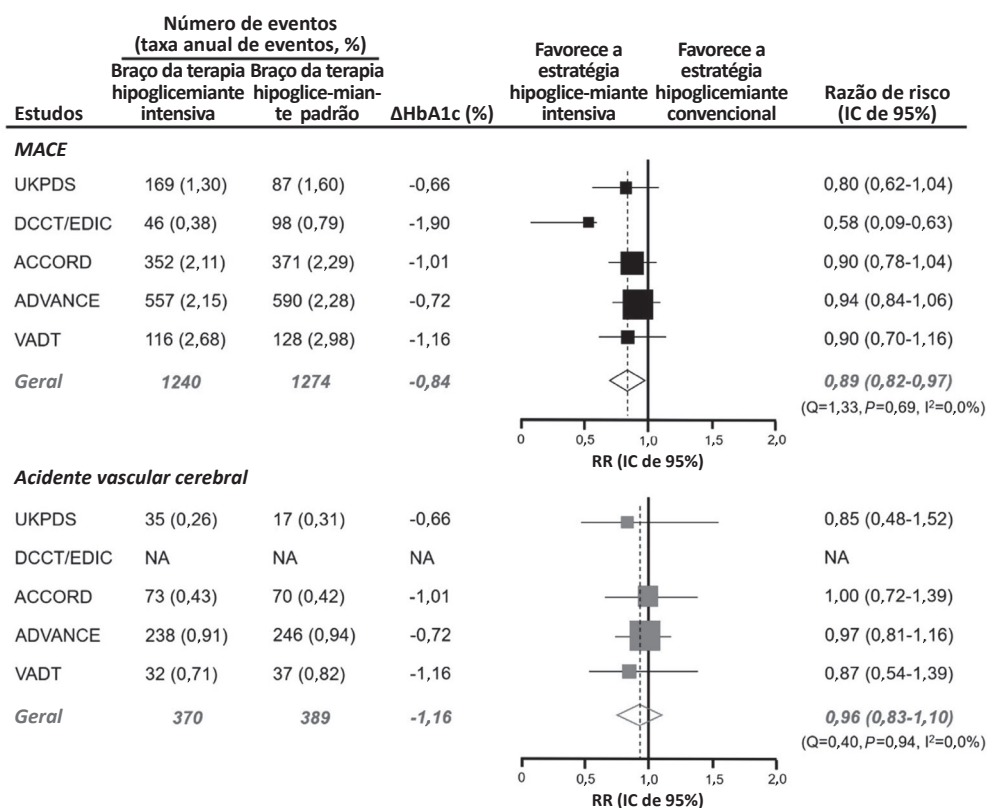
Em todos os estudos, as análises de subgrupos não observaram benefícios significativos em termos de prevenção de acidente vascular cerebral: para o risco de acidente vascular cerebral, a razão de risco (RR) combinada para quatro estudos intensivos de redução da glicose (UKPDS,¹⁰ ACCORD,¹² VADT¹³ e ADVANCE¹⁴) foi 0,96 (IC de 95% 0,83-1,10). O acompanhamento prolongado desses estudos não alterou o efeito neutro da terapia hipolipemiante intensiva na incidência de acidente vascular cerebral (Tabela 2). A evidência geral de um efeito benéfico do controle glicêmico intensivo no risco de acidente vascular cerebral, portanto, é limitada.¹⁵ Além disso, esses resultados levantam dúvidas com relação

TABELA 1 Definição das estratégias do tratamento hipoglicemiante intensivo e convencional

Estudo	Tratamento Intensivo	Tratamento Convencional
UKPDS 33 ¹⁰	Controle intensivo da glicose com terapias com metformina, sulfonilureia ou insulina para obter um nível quase normal de GJ (ou seja, <6,0 mmol/L).	Aconselhamento dietético nas visitas clínicas realizadas a cada 3 meses destinadas a obter peso corporal e níveis de GJ normais na medida do possível na prática clínica.
DCCT/EDIC ¹⁵	Insulina ≥ 3 vezes ao dia por injeção ou bomba externa. A dose foi ajustada de acordo com os resultados do AMG realizado pelo menos 4 vezes/dia, ingestão alimentar e exercício previsto. Os objetivos da terapia intensiva incluíram concentrações pré-prandiais de glicose: 3,9-6,7 mmol/L (70-120 mg/dL), concentrações pós-prandiais <10 mmol/L (180 mg/dL), medição semanal às 3:00 da manhã >3,6 mmol/L (65 mg/dL) e HbA1c <6,05% (43 mmol/mol).	Uma ou duas injeções diárias de insulina, AMG diariamente e orientações sobre dieta e prática de exercícios. Geralmente, a terapia convencional não incluiu ajustes diários da dose de insulina. As metas da terapia convencional incluíram ausência de sintomas atribuíveis à glicosúria ou hiperglicemia, ausência de cetonúria, manutenção do crescimento e desenvolvimento normal e peso corporal ideal e ausência de hipoglicemia grave ou frequente.
ACCORD ¹¹	Terapia intensiva abrangente visando um nível de HbA1c <6,0% (42 mmol/mol). Os pacientes no grupo de terapia intensiva compareceram a visitas mensais durante os primeiros 4 meses e depois a cada 2 meses, com pelo menos um telefonema nesse meio tempo, com o objetivo de reduzir de forma rápida e segura o HbA1c <6,0% (42 mmol/mol). Qualquer terapia anti-hiperglicemiante comercializada também pôde ser prescrita para qualquer paciente.	Terapia padrão visando um nível de 7,0% (53 mmol/mol)-7,9% (63 mmol/mol). Os pacientes no grupo da terapia padrão realizaram visitas para controle glicêmico a cada 4 meses. Qualquer terapia anti-hiperglicemiante comercializada também pôde ser prescrita para qualquer paciente.
ADVANCE ¹³	No braço de controle intensivo da glicemia, a meta de HbA1c era ≤6,5% (48 mmol/mol). Para isso, foram administrados diariamente 30-120 mg de gliclazida (MR). A seguir, com base no nível de HbA1c em cada visita, este protocolo inicialmente recomendou aumentar a dose de gliclazida LM, com a adição ou aumento sequencial da dose de metformina, tiazolidinedionas, acarbose ou insulina.	No braço de controle padrão da glicose, os níveis-alvo de HbA1c foram baseados nas diretrizes locais. Os pacientes no grupo controle padrão que estavam usando gliclazida LM, quando incluídos no estudo, foram solicitados a substituir esse medicamento por outra sulfonilureia, caso fosse necessário continuar a terapia.
VADT ¹²	Pacientes com IMC ≥27 kg/m ² começaram com metformina mais rosiglitazona; aqueles com IMC <27 kg/m ² começaram com glibeprida mais rosiglitazona. Os pacientes do grupo da terapia intensiva começaram com doses máximas. Antes de qualquer mudança nos medicamentos orais, foi acrescentada insulina aos pacientes no grupo da terapia intensiva que não alcançaram HbA1c <6% (42 mmol/mol). A meta para os níveis de HbA1c foi uma redução absoluta de 1,5% no grupo da terapia intensiva, em comparação com o grupo da terapia padrão.	Pacientes com IMC ≥27 kg/m ² começaram com metformina mais rosiglitazona; pacientes com IMC <27 kg/m ² começaram com glibeprida mais rosiglitazona. Os pacientes no grupo da terapia padrão começaram com metade da dose máxima. Antes de qualquer mudança nos medicamentos orais, foi acrescentada insulina aos pacientes do grupo da terapia padrão com HbA1c <9% (75 mmol/mol).

Abreviações: IMC, índice de massa corporal; GJ, glicemia de jejum, HbA1c, hemoglobina glicada; LM; liberação modificada; AMG, auto monitoramento glicêmico.

FIGURA 1 Efeitos da terapia hipoglicemiante intensiva versus convencional nos eventos cardiovasculares adversos importantes (MACE) e acidente vascular cerebral em pessoas com diabetes. Os MACE incluem morte cardiovascular ou acidente vascular cerebral não fatal ou infarto do miocárdio não fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca. As razões de risco com intervalos de confiança de 95% (ICs) são fornecidas para o controle intensivo versus convencional da glicose. Δ HbA1c = nível médio de hemoglobina glicada (HbA1c) no grupo intensivo menos o nível médio de HbA1c no grupo convencional.



ao benefício do controle glicêmico rigoroso no acidente vascular cerebral usando as drogas estabelecidas.²²

3 | ADVERTÊNCIAS RELACIONADAS À TERAPIA HIPOLIPEMIANTE INTENSIVA NA PREVENÇÃO DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

A hiperglicemia está associada a um aumento no risco de acidente vascular cerebral, mesmo na faixa pré-diabética.²³ A hiperglicemia após acidente vascular cerebral agudo é um achado comum e associado a aumento da mortalidade; no entanto, a terapia intensiva para redução da glicose com infusões de glicose-potássio-insulina para rápido controle da glicose após acidente vascular cerebral agudo não melhora o resultado.²⁴ Por outro lado, a hipoglicemia é um obstáculo importante para obter um rígido controle glicêmico, especialmente em pacientes gravemente enfermos. Uma recente meta-análise que incluiu os dados do estudo *Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation* (Avaliação da Normoglicemia no Cuidado Intensivo-Sobrevida Usando Regulação do Algoritmo de Glicose) observou aumento da mortalidade em pacientes tratados com controle glicêmico intensivo para obter uma concentração-alvo de glicose de 4,5 a 6,0 mmol/L em comparação com aqueles tratados para alcançar a meta de controle convencional $\leq 10,0$ mmol/L.²⁵ Outro estudo de meta-análise em rede observou que o rígido controle glicêmico aumentou em 5 vezes o risco de hipoglicemia e não melhorou a morta-

lidade.²⁶ Apesar da possibilidade de fatores confundidores, como neuropatia autonômica e fragilidade poderem afetar a relação entre hipoglicemia e mortalidade cardiovascular (CV),²⁷ muitos consideram que a hipoglicemia é um contribuinte importante para o aumento da mortalidade CV em pessoas com diabetes. Do ponto de vista mecanicista, a hipoglicemia grave pode agravar o dano cerebral²⁸, uma vez que o cérebro usa glicose como seu estímulo principal.

Por outro lado, um estudo relatou um benefício potencial de uma intervenção intensiva para a prevenção de eventos cerebrovasculares, incluindo acidente vascular cerebral e a necessidade de endarterectomia carotídea, angioplastia cerebral transluminal percutânea ou implantação de stent de artéria carótida (RR 0,42, IC de 95% 0,24-0,74) em pacientes de meia idade com diabetes tipo 2 (DT2).²⁹ A intervenção intensiva incluiu alcançar as metas de HbA1c <6,2% (44 mmol/mol), pressão arterial <120/75 mmHg e concentração de colesterol LDL <80 mg/dL (2,1 mmol/L). No entanto, este foi um estudo aberto que utilizou uma intervenção multifatorial, o que dificulta o isolamento do benefício da redução da glicose em si. Juntos, os dados disponíveis sugerem que a abordagem ideal para a prevenção de eventos CV pode ser alcançar um melhor controle da glicose sem induzir hipoglicemia, embora não existam evidências definitivas.

Agentes antidiabéticos novos recentemente desenvolvidos não induzem hipoglicemia. É possível que os mecanismos específicos de ação de alguns desses medicamentos ajudem a reduzir os riscos de desfechos cerebrovasculares além ou independentemente de quaisquer efeitos no controle glicêmico. Consideramos agora a base de evidências de grandes estudos recentes.

TABELA 2 Resumo dos resultados de estudos originais e dados de acompanhamento prolongado que investigaram os efeitos da terapia intensiva para redução da glicemia nas complicações microvasculares e macrovasculares, incluindo acidente vascular cerebral e mortalidade em pessoas com diabetes

Estudo (tratamento intensivo vs convencional do HbA1c)	Efeito nas complicações microvasculares		Efeito nas complicações macrovasculares		Efeito no acidente vascular cerebral ^a RR (IC de 95%)		Efeito na mortalidade	
	Estudo original	Acompanhamento prolongado	Estudo original	Acompanhamento prolongado	Estudo original	Acompanhamento prolongado	Estudo original	Acompanhamento prolongado
UKPDS 33 ^{16,18} (7,0% (53 mmol/mol) vs 7,9% (63 mmol/mol); DT2)	↓	↓	↔	↓	0,84 (0,51-1,38)	0,91 ^b (0,73-1,13) 0,80 ^c (0,50-1,27)	↔	↓
DCCT/EDIC ^{11,17} (7,2% (55 mmol/mol) vs 9,1% (76 mmol/mol); DT1)	↓	↓	↔	↓	NA	NA	↔	↓
ACCORD ^{12,19} (6,4% (46 mmol/mol) vs 7,5% (58 mmol/mol); DT2)	↓	↓	↔	↔	1,00 (0,72-1,39) ^d	0,87 (0,73-1,04) ^d	↑	↔
ADVANCE ^{14,20} (6,3% (45 mmol/mol) vs 7,0% (53 mmol/mol); DT2)	↓	NA	↔	↔	0,97 (0,81-1,16)	1,01 (0,89-1,15)	↔	↔
VADT ^{13,21} (6,9% (52 mmol/mol) vs 8,4% (68 mmol/mol); DT2)	↓	NA	↔	↓	0,87 (0,54-1,39) ^d	0,98 (0,71-1,36) ^d	↔	↔

Notas: As complicações microvasculares incluem retinopatia diabética, nefropatia e neuropatia. As complicações macrovasculares incluem infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica. As setas ↓, ↔ e ↑ (indicam efeitos benéficos, neutros e prejudiciais da terapia hipoglicemiante intensiva, respectivamente.)

Abreviações: IC, intervalo de confiança; RR, razão de risco; NA, não disponível; DT1, diabetes tipo 1; DT2, diabetes tipo 2.

^aRRs com IC de 95% nos grupos de tratamento intensivo vs convencional.

^bGrupo de tratamento intensivo (sulfonilureias e insulina) vs tratamento convencional.

^cGrupo de tratamento intensivo (metformina) vs convencional.

^dFoi avaliado o acidente vascular cerebral não fatal isoladamente.

4 | IMPLICAÇÕES DE ESTUDOS RECENTES COM AGENTES ANTIDIABÉTICOS INDIVIDUAIS

Na Tabela 2 é fornecido um resumo das evidências clínicas atuais para a segurança CV e os benefícios dos agentes antidiabéticos.

4.1 | Tiazolidinedionas

Em um ECR prospectivo de 5238 pacientes com DT2 com histórico de doença macrovascular (PROactive), o tratamento com pioglitazona não reduziu o desfecho composto primário, que incluía mortalidade por todas as causas, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral, síndrome coronária aguda, intervenção nas artérias coronárias ou pernas e amputação acima do tornozelo (RR 0,90, IC de 95% 0,80-1,02). A pioglitazona também não reduziu a taxa de acidente vascular cerebral, um componente individual do desfecho primário (RR 0,81, IC de 95% 0,61-1,07).³⁰

Em uma análise de subgrupo de pacientes com acidente vascular cerebral prévio do estudo PROactive, a taxa de eventos e acidente vascular cerebral fatal ou não fatal foi significativamente menor no grupo da pioglitazona do que no grupo placebo (RR 0,53; taxa de eventos 5,6% no grupo da pioglitazona vs 10,2% no grupo placebo, IC de 95% 0,34-0,85; número necessário para tratar = 22).³¹ Em uma revisão dos ECR³¹⁻³⁴ que compararam as TZD ao placebo para a prevenção secundária de acidente vascular cerebral e eventos vasculares relacionados em pessoas que sofreram acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório, o tratamento com TZD reduziu a recorrência de acidente vascular cerebral em comparação com o placebo (razão de risco 0,52, IC de 95% 0,34-0,80).³⁵

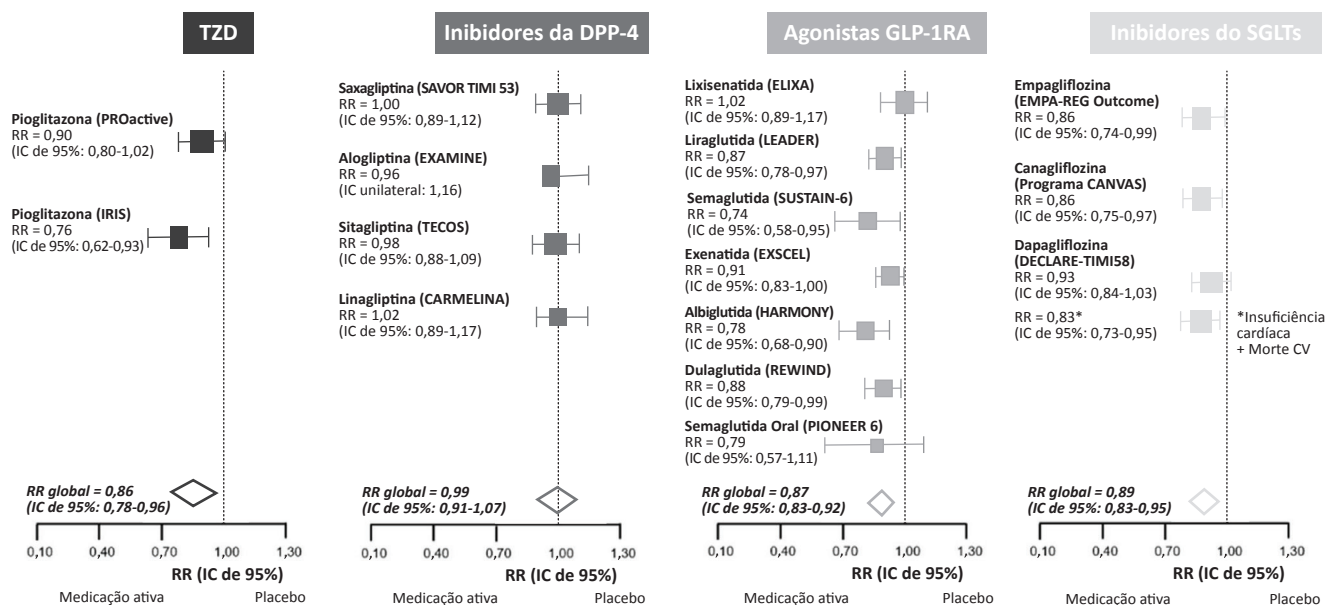
Recentemente, o estudo *Insulin Resistance Intervention after Stroke* (IRIS - Intervenção na Resistência à Insulina após Acidente Vascular Cerebral) avaliou a eficácia da pioglitazona em 3876 pessoas sem diabetes que sofreram recentemente um acidente vascular cerebral isquêmico ou ataque isquêmico transitório e apresentaram resistência à insulina.³⁶ O tratamento com pioglitazona reduziu a ocorrência de acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio fatal ou não fatal (RR 0,76, taxa de eventos 9,0% no grupo da pioglitazona vs 11,8% no grupo placebo, IC de 95% 0,62-0,93).³⁶ A combinação dos resultados dos estudos PROactive e IRIS mostra que a pioglitazona reduziu o risco de acidente vascular cerebral em pessoas com diabetes ou resistência à insulina (Figura 2).

Um fato importante é que no estudo IRIS, não houve aumento geral no risco de insuficiência cardíaca no braço de intervenção; no entanto, a pioglitazona foi associada a um maior ganho de peso em relação ao placebo (a porcentagem de pacientes com aumento de peso >4,5 kg, 52,2% vs 33,7%; $P < 0,001$), além de edema (35,6% vs 24,9%; $P < 0,001$) e fratura óssea requerendo cirurgia ou hospitalização (5,1% vs 3,2%; $P = 0,003$). Observamos, no entanto, que um histórico de insuficiência cardíaca foi um importante critério de exclusão no estudo IRIS; portanto, o equilíbrio geral de benefícios e malefícios deve ser considerado.

Os dados do IRIS, juntamente com os ECR anteriores, confirmam o conceito de que as TZD podem reduzir o risco de acidente vascular cerebral recorrente e eventos vasculares relacionados tanto em pessoas com diabetes como naquelas sem diabetes, mas com resistência à insulina. São necessários mais estudos clínicos para otimizar a relação risco-benefício, tendo em vista a consistência do benefício para proteção vascular após acidente vascular cerebral.

As TZD são agonistas do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma-g (PPAR γ), um receptor nuclear que regula a transcrição de vários genes envolvidos no meta-

Desfecho Cardiovascular Primário



Acidente vascular cerebral

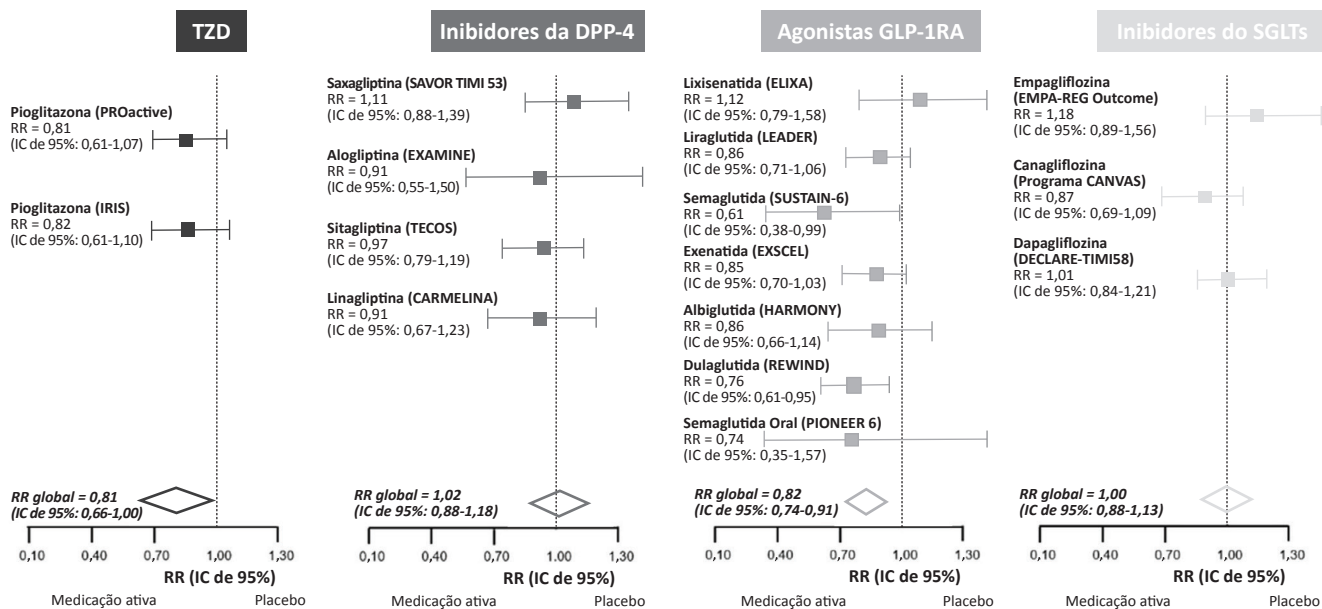


FIGURA 2 Efeitos individuais e gerais das tiazolidinedionas (TZD) e novos agentes antidiabéticos no desfecho cardiovascular (CV) primário e no acidente vascular cerebral. As razões de risco (RR) com intervalos de confiança (ICs) de 95% são fornecidas para a medicação ativa em comparação com o placebo. Os desfechos CV primários são ligeiramente diferentes em cada estudo.

bolismo da glicose e lípidos. Em muitos estudos básicos e em animais, foi relatado que as TZD reduzem a resistência à insulina e têm supostos efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, contribuindo para suas propriedades anti-ateroscleróticas.³⁷⁻³⁹ Além disso, o tratamento com TZD mostrou reduzir a neuroinflamação e melhorar a sobrevivência dos neurônios e células gliais.^{40,41} Foi também demonstrado que a terapia com TZD previne ou atenua a progressão da espessura íntima-média da carótida (IMT), um fator de risco para acidente vascular cerebral isquêmico.^{42,43} Tendo

em vista esta propriedade, as TZD podem mediar os efeitos protetores no sistema cerebrovascular.

4.2 | Inibidores da dipeptidil peptidase-4

As terapias baseadas em incretinas, como os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) e agonistas do receptor do peptídeo-1 do tipo glucagon (GLP-IRAs), são uma opção terapêutica útil para o DT2.⁴⁴ Esses medicamentos não induzem hipoglicemia ou aumento de peso. Embora ambos os

TABELA 3 Desfechos cardiovasculares (CV) compostos primários e eventos de acidente vascular cerebral em estudos recentes de desfechos cardiovasculares de medicamentos antidiabéticos

Nome do Estudo (Medicamento)	Desfecho CV primário composto	RR (IC de 95%)	Eventos de acidente vascular cerebral	RR (IC de 95%)
Tiazolidinedionas				
PROactive (pioglitazona) ³⁰	Mortalidade por todas as causas, IM não fatal, acidente vascular cerebral, SCA, intervenção nas artérias coronárias ou nas pernas e amputação acima do tornozelo	0,90 (0,80-1,02)	Acidente vascular cerebral	0,81 (0,61-1,07)
Subgrupo do PROactive com acidente vascular cerebral prévio (pioglitazona) ³¹	Morte por todas as causas, IM não fatal, SCA, intervenção cardíaca ou nas pernas, acidente vascular cerebral, amputação da perna ou cirurgia de revascularização	0,78 (0,60-1,02)	Acidente vascular cerebral fatal e não fatal ³	0,53 (0,34-0,85)
IRIS (pioglitazona) ³⁶	Acidente vascular cerebral fatal e não fatal, ou IM3	0,76 (0,62-0,93)	Acidente vascular cerebral	0,82 (0,61-1,10)
Inibidores da DPP-4				
SAVOR-TIMI (saxagliptina) ⁴⁶	Morte CV, IM ou acidente vascular cerebral isquêmico	1,00 (0,89-1,12)	Acidente vascular cerebral isquêmico	1,11 (0,88-1,39)
EXAMINE (alogliptina) ⁴⁷	Morte CV, IM não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal	0,96 (≤1,16) ^b	Acidente vascular cerebral não fatal	0,91 (0,55-1,50)
TECOS (sitagliptina) ⁴⁸	Morte cardiovascular, IM não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou hospitalização por angina instável	0,98 (0,88-1,09)	Acidente vascular cerebral fatal e não fatal	0,97 (0,79-1,19)
CARMELINA (linagliptina) ⁴⁹	Morte CV, IM não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal	1,02 (0,89-1,22)	Acidente vascular cerebral fatal e não fatal	0,91 (0,67-1,23)
Agonistas do receptor GLP-1				
ELIXA (lixisenatida) ⁵⁰	Morte CV, IM, acidente vascular cerebral ou hospitalização por angina instável	1,02 (0,89-1,17)	Acidente vascular cerebral	1,12 (0,79-1,58)
EXSCEL (exenatida semanalmente) ⁵¹	Morte CV, IM não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal	0,91 (0,83-1,00)	Acidente vascular cerebral fatal e não fatal	0,85 (0,70-1,03)
LEADER (liraglutida) ⁵²	Morte CV, IM não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal ³	0,87 (0,78-0,97)	Acidente vascular cerebral fatal ou não fatal, ou AIT	0,86 (0,71-1,06)
SUSTAIN-6 ^c (semaglutida) ⁵³	Morte CV, IM não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal ³	0,74 (0,58-0,95)	Acidente vascular cerebral não fatal ³	0,61 (0,38-0,99)
Harmony outcomes (albiglutida) ⁵⁴	Morte CV, IM não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal ³	0,78 (0,68-0,90)	Acidente vascular cerebral não fatal	0,86 (0,66-1,14)
REWIND (dulaglutida) ⁵⁵	Morte CV, IM não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal ³	0,88 (0,79-0,99)	Acidente vascular cerebral não fatal ³	0,76 (0,61-0,95)
PIONEER 6 (semaglutida oral) ⁵⁶	Morte CV, IM não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal	0,79 (0,57-1,11)	Acidente vascular cerebral não fatal	0,74 (0,35-1,57)
Inibidores do SGLT2				
EMPA-REG OUTCOME (empagliflozina) ⁵⁷	Morte CV, IM não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal ³	0,86 (0,74-0,99)	Acidente vascular cerebral não fatal	1,18 (0,89-1,56)
CANVAS (canagliflozina) ⁵⁸	Morte CV, IM não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal ³	0,86 (0,75-0,97)	Acidente vascular cerebral não fatal	0,87 (0,69-1,09)
DECLARE-TIMI 58 ^d (dapagliflozina) ⁵⁹	Morte CV, IM não fatal ou acidente vascular cerebral isquêmico não fatal Morte CV ou hospitalização por insuficiência cardíaca	0,93 (0,84-1,03) 0,83 (0,73-0,95)	Acidente vascular cerebral isquêmico	1,01 (0,84-1,21)

Abreviações: SCA, síndrome coronária aguda; IC, intervalo de confiança; CV, cardiovascular; DPP-4, dipeptidil peptidase-4; GLP-1, peptídeo-1 do tipo glucagon; RR, razão de risco; IM, infarto do miocárdio; SGLT2, cotransportador de sódio-glicose 2; AIT, ataque isquêmico transitório.

^ap<0,05

^bO valor entre parênteses é o limite superior do IC unilateral repetido, a um nível-α de 0,01.

^cO estudo SUSTAIN-6 não foi projetado para testar a superioridade.

^dDECLARE-TIMI 58 teve dois desfechos de eficácia primários.

medicamentos sejam terapias similares baseadas em incretinas, seus efeitos na doença CV diferem.⁴⁵ Todos os estudos de segurança CV dos inibidores da DPP-4, como saxagliptina,⁴⁶ alogliptina,⁴⁷ sitagliptina⁴⁸ e linagliptina,⁴⁹ mostraram um efeito neutro no desfecho composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral isquêmico. Dos desfechos clínicos pré-especificados, as RRs para o desfecho de acidente vascular cerebral foram 1,11 (IC de 95% 0,88-1,39), 0,91 (IC de 95% 0,55-1,50), 0,97 (IC de 95% 0,79-1,19) e 0,91 (IC de 95% 0,67- 1,23) em estudos envolvendo saxagliptina, alogliptina, sitagliptina e linagliptina, respectivamente (Tabela 3). O efeito geral de todos os inibidores da DPP-4 no acidente vascular cerebral também foi neutro (Figura 2); no entanto, apesar dos quatro estudos de

segurança CV com inibidores da DPP-4,⁴⁶⁻⁴⁸ nenhum estudo se concentrou apenas na prevenção primária e secundária do acidente vascular cerebral. Tendo em vista esses resultados do estudo, é improvável que novos estudos sobre desfechos CV com esses agentes ocorram.

4.3 | Agonistas dos receptores do peptídeo-1 do tipo glucagon

Entre os sete estudos de segurança CV envolvendo GLP-1RA, quatro estudos com liraglutida,⁵² semaglutida,⁵³ albiglutida⁵⁴ e dulaglutida⁵⁵ mostraram superioridade no desfecho CV composto. No estudo *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results* (LEADER)⁵²

- Efeito e Ação da Liraglutida no Diabetes: Avaliação dos Resultados nos Desfechos Cardiovasculares) a RR para acidente vascular cerebral fatal ou não fatal foi 0,86 (IC de 95% 0,71-1,06; $P = 0,16$) no grupo tratado com liraglutida. No estudo *Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide* (Estudo para Avaliar os Desfechos Cardiovasculares e Outros Desfechos a Longo Prazo com Semaglutida - SUSTAIN)-6⁵³, a RR para acidente vascular cerebral não fatal foi 0,61 (IC de 95% 0,38-0,99; $P = 0,04$) no grupo tratado com semaglutida (Tabela 3). Notadamente, este estudo mostrou uma redução substancial no nível de glicemia (redução de 0,7% no nível de HbA1c com o tratamento com semaglutida), mas nenhum aumento nas porcentagens de pacientes com hipoglicemia (22% no grupo da semaglutida vs 21% no grupo placebo). Recentemente, a terapia com albiglutida no estudo *Harmony Outcomes* (Desfechos do Harmony) reduziu o desfecho CV composto (RR 0,78, IC de 95% 0,68-0,90), mas não o acidente vascular cerebral (RR 0,86, IC de 95% 0,66-1,14).⁵⁴ Mais recentemente, a terapia com dulaglutida, uma vez por semana, no estudo REWIND reduziu o desfecho CV composto (RR 0,88, IC de 95% 0,79-0,99) e o acidente vascular cerebral não fatal (RR 0,76, IC de 95% 0,61-0,95).⁵⁵ Em outro estudo recente, o estudo PIONEER 6, o tratamento com semaglutida oral não reduziu o desfecho CV composto (RR 0,79, IC de 95% 0,57-1,11) ou o acidente vascular cerebral não fatal (RR 0,74, IC de 95% 0,35-1,57), embora as estimativas pontuais fossem direcionalmente concordantes.⁵⁶ Tendo em vista as recentes estimativas pontuais consistentes de RR <0,9 (exceto para a lixisenatida de curta ação no estudo ELIXA⁵⁰), os GLP-1RA com meias-vidas mais prolongadas parecem ser benéficos para a prevenção geral de MACE e possivelmente para reduzir o risco de acidente vascular cerebral (Tabela 3 e Figura 2).

Em estudos experimentais, foi relatado que o tratamento com liraglutida melhora a produção de óxido nítrico endotelial e reduz a liberação de moléculas de adesão vascular.⁶⁰ O tratamento com exendina-4, um GLP-1RA, inibiu a resposta inflamatória⁶¹ e o tratamento ativo com GLP-1 suprimiu o desenvolvimento de aterosclerose em modelos animais.⁶² Mais diretamente, a administração intracerebroventricular de liraglutida reduziu o volume de infarto cerebral em ratos com lesão de isquemia-reperusão.⁶³ Foi também proposto que os GLP-1RA exercem efeitos antioxidantes e neuroprotetores através da regulação positiva da produção do fator de crescimento endotelial vascular⁶³ e redução da citocina pró-inflamatória.⁶⁴ Esses dados sugerem que os GLP-1RA têm propriedades anti-ateroscleróticas ou vasculoprotetoras, que podem ser o principal mecanismo de seu efeito benéfico na prevenção do acidente vascular cerebral.

4.4 | Inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) são medicamentos antidiabéticos⁶⁵ que demonstraram de forma consistente propiciar benefícios nos desfechos CV. O tratamento com empagliflozina mostrou, pela primeira vez, exercer um efeito benéfico nos desfechos CV no estudo *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes* (EMPA-REG OUTCOME - Empagliflozina, Desfechos

Cardiovasculares e Mortalidade no Diabetes Tipo 2).⁵⁷ Nesse estudo, o desfecho primário composto, incluindo morte por causas CV, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral, ocorreu em 10,5% no grupo da empagliflozina e em 12,1% no grupo placebo (RR 0,86, IC de 95% 0,74-0,99).

Mais impressionantes foram os efeitos na mortalidade CV e hospitalização por insuficiência cardíaca, que foram reduzidos em >30%. Curiosamente, a redução nesses desfechos ocorreu rapidamente – dentro de 6 meses – o que sugere que o benefício CV propiciado pela empagliflozina pode não ser induzido por seu efeito hipoglicemiante. Nesse estudo, 164 casos de acidente vascular cerebral fatal ou não fatal ocorreram no grupo da empagliflozina (4687 pacientes) e 69 eventos ocorreram no grupo placebo (2333 pacientes; RR 1,18, IC de 95% 0,89-1,56). A análise subsequente dos eventos de acidente vascular cerebral assegurou que a empagliflozina não aumenta o risco de acidente vascular cerebral.⁶⁶

O programa CANVAS mostrou que os pacientes tratados com canagliflozina apresentaram menor risco de eventos CV do que os que receberam placebo; no entanto, o tratamento com canagliflozina não reduziu o acidente vascular cerebral, embora, neste caso, a estimativa pontual, comparada ao placebo, tenha sido <1 para acidente vascular cerebral fatal ou não fatal (RR 0,87, IC de 95% 0,69-1,09).⁵⁸ No estudo DECLARE-TIMI 58, o estudo mais recente em que 40,6% dos participantes apresentavam doença CV aterosclerótica estabelecida e 59,4% apresentavam múltiplos fatores de risco CV, a dapagliflozina não reduziu a incidência de MACE (RR 0,93, IC de 95% 0,84-1,03), mas reduziu o risco de morte CV ou hospitalização por insuficiência cardíaca (RR 0,83, IC de 95% 0,73-0,95), o outro desfecho co-primário.⁵⁹ Neste caso, a estimativa pontual para acidente vascular cerebral isquêmico aproximou-se da unidade (RR 1,01, IC de 95% 0,84-1,21). O efeito geral dos inibidores do SGLT2 no acidente vascular cerebral desses três estudos foi neutro (Figura 2).

Embora o uso dos inibidores do SGLT2 pareça estar associado à redução da incidência de eventos CV e a menos hospitalizações por insuficiência cardíaca e mortalidade CV (esta última, até o momento, apenas para a empagliflozina), um efeito na ocorrência de acidente vascular cerebral não é tão evidente e parece improvável.

Um estudo usando ertugliflozina (inibidor do SGLT2, NCT01986881) está atualmente em andamento e o resultado é aguardado com grande expectativa.

Além da redução da glicose, os inibidores do SGLT2 reduzem o peso corporal e a pressão sanguínea através de glicosúria e natriurese.⁶⁷ Estudos em animais sugeriram que o tratamento com empagliflozina reduz o espessamento das artérias coronárias e a disfunção vascular em camundongos *db/db*⁶⁸ e diminui a carga de placa ateromatosa em comparação com a glimepirida em camundongos propensos à aterosclerose.⁶⁹ Foi também sugerido que os inibidores do SGLT2 aumentam os níveis de cetona, o que pode estar relacionado aos efeitos protetores na prevenção do acidente vascular cerebral.⁷⁰ Em estudos com roedores, o β -hidroxibutirato, um dos corpos cetônicos aumentou após o tratamento com inibidor do SGLT2, reduziu o tamanho do infarto cerebral através da ativação de macrófagos neuroprotetores e redução do estresse oxidativo.^{71,72} Por outro lado, a desidratação e/ou o aumento

dos hematócritos após o tratamento com inibidor do SGLT2 podem contribuir para o aumento do risco de acidente vascular cerebral. Na realidade, o tratamento com empagliflozina mostrou uma tendência ligeiramente aumentada para risco de acidente vascular cerebral no estudo EMPA-REG Outcome.⁵⁷ Portanto, não foi confirmado se a terapia com inibidor do SGLT2 oferece proteção para o sistema cerebrovascular.

5 | CONCLUSÕES

A evidência disponível de várias fontes confirma o conceito de que melhorar o controle da glicose em si pode reduzir o risco CV, porém, seus efeitos no acidente vascular cerebral são menos evidentes. A ocorrência de hipoglicemia provavelmente aumenta o risco, e o controle intensivo com medicamentos tradicionais não reduz os eventos de acidente vascular cerebral. Desse modo, o benefício do controle rigoroso da glicose no manejo do acidente vascular cerebral usando medicações estabelecidas é questionável; portanto, concluímos que a evidência geral de um efeito benéfico do controle glicêmico intensivo no risco de acidente vascular cerebral é indeterminada. Um cenário ideal para proteção cerebrovascular em pessoas com diabetes parece ser a redução da glicose com agentes que mostraram diminuir os desfechos CV e que não causam hipoglicemia.^{73,74} A pioglitazona diminui ainda mais os eventos vasculares naqueles com histórico de acidente vascular cerebral, independentemente da presença ou não de diabetes. Estudos com GLP-1RA de ação prolongada sugerem que eles podem reduzir a incidência de acidente vascular cerebral (ver meta-análise de dados na Figura 2), embora este efeito tenha alcançado apenas significância estatística com semaglutida e dulaglutida. Por outro lado, três estudos sobre desfechos CV com inibidores do SGLT2 produziram resultados inconsistentes para acidente vascular cerebral, sem evidência clara de sua redução. Resumindo, os dados de estudos clínicos sugerem que a pioglitazona e a classe de GLP-1RA (que não lixisenatida de curta ação) podem reduzir o risco de acidente vascular cerebral em pessoas com diabetes ou resistência à insulina. Notadamente, a maioria dos estudos (estudos anteriores usando regimes intensivos vs convencionais e estudos recentes de desfechos CV) realizou análises de subgrupo para acidente vascular cerebral, que resultaram em um desenho sem poder suficiente para tirar conclusões definitivas. Estudos futuros devem avaliar a eficácia desses fármacos unicamente para a prevenção do acidente vascular cerebral ou sua recorrência.

AGRADECIMENTOS

S.L recebeu suporte do Hospital Bundang da Universidade Nacional de Seul, da Sociedade Coreana de Endocrinologia, Associação Coreana do Diabetes e da Sociedade Coreana de Síndrome Cardiometabólica. A agência patrocinadora não participou do projeto do estudo, da coleta e análise dos dados, da decisão de publicação ou da preparação do manuscrito.

Conflito de interesses


S.L, T.J.O. e J.D. declaram não haver conflito de interesses. N.S. forneceu consultoria ou participou de painéis de palestrantes para Amgen, Astrazeneca, Boehringer Ingelheim, Eli-Lilly, Novo Nordisk, NAPP Pharmaceuticals e Sanofi e recebeu suporte na forma de subvenção da Boehringer Ingelheim.

Contribuições dos autores

Todos os autores contribuíram igualmente para a preparação e redação do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final.

ORCID

Soo Lim  <https://orcid.org/0000-0002-4137-1671>

Naveed Sattar  <https://orcid.org/0000-0002-1604-2593>

REFERÊNCIAS

- Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, Shaw JE. Diabetes: a 21st century challenge. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:56-64.
- Tuomi T, Santoro N, Caprio S, Cai M, Weng J, Group L. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet.* 2014;383:1084-1094.
- Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al.; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Glucose). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet.* 2011;378:31-40.
- Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med.* 2011;364:829-841.
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;386:743-800.
- Gregg EW, Cheng YJ, Cadwell BL, et al. Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults. *JAMA.* 2005;293:1868-1874.
- Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med.* 2014;370:1514-1523.
- Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE, et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Diabetes Care.* 1999;22:1077-1083.
- Selvin E, Bolen S, Yeh HC, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2008;168:2070-2080.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837-853.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977-986.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545-2559.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360:129-139.
- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-2572.
- Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glyemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med.* 2008;358:2630-2633.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1577-1589.
- Writing Group for the DERG, Orchard TJ, Nathan DM, et al. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA.* 2015;313:45-53.
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352:854-865.
- ACCORD Study Group. Nine-year effects of 3.7 years of intensive glyemic control on cardiovascular outcomes. *Diabetes Care.* 2016;39: 701-708.
- Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al.; ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2014;371:1392-1406.
- Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al.; VADT Investigators. Follow-up of glyemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;372:2197-2206.
- Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al.; American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Intensive glyemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:298-304.
- Lee M, Saver JL, Hong KS, Song S, Chang KH, Ovbiagele B. Effect of prediabetes on future risk of stroke: meta-analysis. *BMJ.* 2012;344:e3564.
- Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, et al.; GIST Trialists Collaboration. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of poststroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GISTUK). *Lancet Neurol.* 2007;6:397-406.
- NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360:1283-1297.

26. Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T. Glycemic control, mortality, and hypoglycemia in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med.* 2017;43:1-15.
27. Rutter MK. Devoting attention to glucose variability and hypoglycaemia in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2018;61:43-47.
28. Bree AJ, Puente EC, Daphna-Iken D, Fisher SJ. Diabetes increases brain damage caused by severe hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;297:E194-E201.
29. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, et al.; J-DOIT3 Study Group. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:951-964.
30. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al.; PROActive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROActive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1279-1289.
31. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, et al.; PROActive Investigators. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke - results from PROActive (PROspective pioglitAZone Clinical Trial in macroVascular Events 04). *Stroke.* 2007;38:865-873.
32. Tanaka R, Yamashiro K, Okuma Y, et al. Effects of pioglitazone for secondary stroke prevention in patients with impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes: the J-SPIRIT study. *J Atheroscler Thromb.* 2015;22:1305-1316.
33. Kernan WN, Inzucchi SE, Viscoli CM, et al. Pioglitazone improves insulin sensitivity among nondiabetic patients with a recent transient ischemic attack or ischemic stroke. *Stroke.* 2003;34:1431-1436.
34. Marfella R, D'Amico M, Di Filippo C, et al. Increased activity of the ubiquitin-proteasome system in patients with symptomatic carotid disease is associated with enhanced inflammation and may destabilize the atherosclerotic plaque: effects of rosiglitazone treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:2444-2455.
35. Liu J, Wang LN. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists for preventing recurrent stroke and other vascular events in patients with stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;CD010693. 29;(10).
36. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al.; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2016;374:1321-1331.
37. Li AC, Brown KK, Silvestre MJ, Willson TM, Palinski W, Glass CK. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands inhibit development of atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *J Clin Invest.* 2000;106:523-531.
38. Calkin AC, Forbes JM, Smith CM, et al. Rosiglitazone attenuates atherosclerosis in a model of insulin insufficiency independent of its metabolic effects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:1903-1909.
39. Lim S, Lee KS, Lee JE, et al. Effect of a new PPAR-gamma agonist, lobeglitazone, on neointimal formation after balloon injury in rats and the development of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2015;243:107-119.
40. Perez MJ, Quintanilla RA. Therapeutic actions of the thiazolidinediones in Alzheimer's disease. *PPAR Res.* 2015;2015:957248.
41. Barbier O, Torra IP, Duguay Y, et al. Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:717-726.
42. Sidhu JS, Kaposzta Z, Markus HS, Kaski JC. Effect of rosiglitazone on common carotid intima-media thickness progression in coronary artery disease patients without diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:930-934.
43. Langenfeld MR, Forst T, Hohberg C, et al. Pioglitazone decreases carotid intima-media thickness independently of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results from a controlled randomized study. *Circulation.* 2005;111:2525-2531.
44. Yusta B, Baggio LL, Estall JL, et al. GLP-1 receptor activation improves beta cell function and survival following induction of endoplasmic reticulum stress. *Cell Metab.* 2006;4:391-406.
45. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation.* 2017;136:849-870.
46. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369:1317-1326.
47. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369:1327-1335.
48. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:232-242.
49. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al.; CARMELINA Investigators. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;321:69-79.
50. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373:2247-2257.
51. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al.; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:1228-1239.
52. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311-322.
53. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834-1844.
54. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al.; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392:1519-1529.
55. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394:121-130.
56. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al.; PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901118>. [Epub ahead of print].
57. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-2128.
58. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644-657.
59. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al.; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347-357.
60. Gaspari T, Liu H, Welungoda I, et al. A GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits endothelial cell dysfunction and vascular adhesion molecule expression in an ApoE^{-/-} mouse model. *Diab Vasc Dis Res.* 2011;8:117-124.
61. Arakawa M, Mita T, Azuma K, et al. Inhibition of monocyte adhesion to endothelial cells and attenuation of atherosclerotic lesion by a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, exendin-4. *Diabetes.* 2010;59:1030-1037.
62. Nagashima M, Watanabe T, Terasaki M, et al. Native incretins prevent the development of atherosclerotic lesions in apolipoprotein E knockout mice. *Diabetologia.* 2011;54:2649-2659.
63. Sato K, Kameda M, Yasuhara T, et al. Neuroprotective effects of liraglutide for stroke model of rats. *Int J Mol Sci.* 2013;14:21513-21524.
64. Kim S, Jeong J, Jung HS, et al. Anti-inflammatory effect of glucagon like peptide-1 receptor agonist, exendin-4, through modulation of IB1/JIP1 expression and JNK signaling in stroke. *Exp Neurol.* 2017;26:227-239.
65. Kalra S. Sodium glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors: a review of their basic and clinical pharmacology. *Diabetes Ther.* 2014;5:355-366.
66. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients). Empagliflozin and cerebrovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk. *Stroke.* 2017;48:1218-1225.
67. Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8:495-502.
68. Lin B, Koibuchi N, Hasegawa Y, et al. Glycemic control with empagliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorates cardiovascular injury and cognitive dysfunction in obese and type 2 diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:148.
69. Han JH, Oh TJ, Lee G, et al. The beneficial effects of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice fed a western diet. *Diabetologia.* 2017;60:364-376.
70. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a "Thrifty Substrate" hypothesis. *Diabetes Care.* 2016;39:1108-1114.
71. Rahman M, Muhammad S, Khan MA, et al. The beta-hydroxybutyrate receptor HCA2 activates a neuroprotective subset of macrophages. *Nat Commun.* 2014;5:3944.
72. Bazzigalupi P, Lake EM, Beckett TL, et al. Imaging the effects of beta-hydroxybutyrate on perinatal neurovascular function and metabolism. *Stroke.* 2018;49:2173-2181.
73. Lim S, Kim KM, Nauck MA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: class effects versus individual patterns. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29:238-248.
74. Lim S, Eckel RH, Koh KK. Clinical implications of current cardiovascular outcome trials with sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors. *Atherosclerosis.* 2018;272:33-40.

Como citar este artigo: Lim S, Oh TJ, Dawson J, Sattar N. Diabetes drugs and stroke risk: Intensive versus conventional glucose-lowering strategies, and implications of recent cardiovascular outcome trials. *Diabetes Obes Metab.* 2019; 1–10. <https://doi.org/10.1111/dom.13850>.

ARTIGO DE REVISÃO

Inibidores do cotransportador de sódio-glicose, seu papel no tratamento do diabetes tipo 1 e uma estratégia para minimização do risco para prevenir a cetoacidose diabética: O protocolo STOP DKA

Dr. Ronald M. Goldenberg¹  | Dr. Jeremy D. Gilbert² | Dra. Irene M. Hramiak³ | Dr. Vincent C. Woo⁴ | Dr. Bernard Zinman⁵ 

Artigo original publicado no *DIABETES, OBESITY AND METABOLISM* 21(10): 2192-2202 (2019), Outubro 2019: Sodium-glucose co-transporter inhibitors, their role in type 1 diabetes treatment and a risk mitigation strategy for preventing diabetic ketoacidosis: The STOP DKA Protocol – Ronald M. Goldenberg MD, Jeremy D. Gilbert MD, Irene M. Hramiak MD, Vincent C. Woo MD and Bernard Zinman MD

¹LMC Diabetes e Endocrinologia, Concord, Ontário, Canadá

²Divisão de Endocrinologia e Metabolismo, Centro de Ciências da Saúde Sunnybrook, Universidade de Toronto, Toronto, Ontário, Canadá

³Divisão de Endocrinologia e Metabolismo, St Joseph's Health Care London, Faculdade de Medicina e Odontologia Schulich, Universidade Western, London, Ontário, Canadá

⁴Seção de Endocrinologia e Metabolismo, Centro de Ciências da Saúde, Universidade de Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá

⁵Instituto de Pesquisa Lunenfeld-Tanenbaum, Hospital Mt Sinai, Universidade de Toronto, Toronto, Ontário, Canadá

Correspondência

Ronald M. Goldenberg, MD, LMC Diabetes and Endocrinology, 1600 Steeles Avenue West #5, Concord, Ontario, L4K 4M2, Canada. E-mail: ronaldgoldenberg@gmail.com

Informação sobre Financiamento

Foi fornecido suporte financeiro para o desenvolvimento deste documento e a condução do fórum especializado associado através de subvenções irrestritas de AstraZeneca (Canadá), Boehringer Ingelheim-Eli Lilly Diabetes Alliance (Canadá) and Sanofi (Canadá). As opiniões expressas neste documento são as dos autores e não refletem necessariamente as opiniões dos financiadores. Os financiadores não participaram do desenvolvimento, preparação, revisão ou aprovação do manuscrito ou da decisão de submeter o manuscrito para publicação ou à revista de destino.

Revisão por Pares

O histórico da revisão por pares deste artigo encontra-se disponível em <https://publons.com/publon/10.1111/dom.13811>

Resumo

Recentes estudos clínicos de fase 3 avaliaram o impacto da adição de inibidores do cotransportador de sódio-glicose (SGLT) ao arsenal do diabetes tipo 1. Esses estudos investigaram os inibidores do SGLT2 (dapagliflozina e empagliflozina) e um inibidor duplo do SGLT1 e SGLT2 (sotagliflozina) e demonstraram que esses anti-hiperglicemiantes orais não insulínicos podem não apenas melhorar o controle glicêmico, mas também reduzir o peso corporal e prolongar o tempo dentro da faixa sem aumentar as taxas de hipoglicemia no diabetes tipo 1. A cetoacidose diabética (CAD) é uma característica do diabetes tipo 1 e o risco aumenta quando são usados inibidores do SGLT no diabetes tipo 1. Para minimizar o risco de CAD e ainda obter múltiplos benefícios, desenvolvemos o “Protocolo STOP DKA”, uma ferramenta prática e facilmente acessível, que fornece uma estratégia para minimização do risco para redução da CAD em pacientes com diabetes tipo 1 tratados com inibidores do SGLT.

PALAVRAS-CHAVE

cetoacidose diabética, inibidores do SGLT, diabetes tipo 1

1 | INTRODUÇÃO

A prevalência do diabetes tipo 1 está aumentando a uma taxa de ~3% ao ano^{1,2}. As complicações associadas ao diabetes tipo 1 podem ser reduzidas, mantendo hábitos comportamentais saudáveis, aderindo a um regime insulínico intensivo (múltiplas injeções diárias de insulina [MID] ou bomba de insulina) e monitoramento abrangente dos níveis de glicose;³ mas alcançar e manter as metas de hemoglobina glicada (HbA_{1c}) pode ser difícil, conforme evidenciado por um controle abaixo do ideal e talvez até mesmo um agravamento do controle em algumas populações com diabetes tipo 1.^{4,5} Uma vez que o ganho de peso associado à insulina,⁴ episódios recorrentes de hipoglicemia e o risco de cetoacidose diabética (CAD) complicam ainda mais o controle diário do diabetes tipo 1,⁶⁻¹⁰ avaliações de terapias adjuvantes não insulínicas para o diabetes tipo 1 estão em andamento para abordar alguns dos desafios originados da monoterapia com insulina.¹¹

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose (SGLT) insulino-independentes podem ajudar a preencher uma necessidade terapêutica não atendida no diabetes tipo 1, uma vez que estão associados a melhoras clinicamente impactantes na glicemia, perda de peso modesta, porém, benéfica e baixo risco de hipoglicemia. Em março de 2019, o inibidor do SGLT2 dapagliflozina recebeu aprovação para comercialização na Europa e no Japão para pessoas com diabetes tipo 1.^{12,13} Em abril de 2019, a Agência Europeia de Medicamentos concedeu autorização para comercialização do inibidor duplo do SGLT1/SGLT2 sotagliflozina no diabetes tipo 1,¹⁴ mas a Food and Drug Administration dos EUA (FDA) rejeitou a sotagliflozina para o tratamento do diabetes tipo 1 devido a preocupações com relação ao risco aumentado de CAD.¹⁵

Tendo em vista a probabilidade de ocorrer um aumento no uso de inibidores do SGLT no diabetes tipo 1, os presentes autores se reuniram em fevereiro de 2019 para revisar a literatura sobre o uso de inibidores do SGLT no diabetes tipo 1 e o risco de CAD associada ao inibidor do SGLT, visando desenvolver recomendações práticas sobre uma estratégia para minimização do risco de CAD nesses pacientes. Estudos de fase 3 randomizados, controlados, usando inibidores do SGLT em pacientes com diabetes tipo 1 e protocolos enfocando a prevenção da CAD publicados no PubMed, ou apresentados em encontros de profissionais, ou que eram de domínio público de janeiro de 1996 a fevereiro de 2019, foram revisados pelos autores de forma independente e em grupo. As recomendações detalhadas no presente artigo foram endossadas por unanimidade pelo grupo.

1.1 | Estratégia de pesquisa e critérios de seleção

As referências para esta revisão foram identificadas através de pesquisas no PubMed de artigos publicados de janeiro de 1996 a fevereiro de 2019, usando os termos “inibidor do SGLT1/2”, “inibidor do SGLT2”, “cetoacidose diabética”, “cetose”, “canagliflozina”, “dapagliflozina”, “empagliflozina”, “sotagliflozina”, “de Fase 3”, “atenuação do risco de cetoacidose diabética”, “prevenção de cetoacidose diabética” e “dia de agravamento da doença” (*sick-day*) em combinação com o termo “diabetes tipo 1”. Foram revisados os artigos

resultantes dessas pesquisas e as referências relevantes nas bibliografias dos artigos relevantes. Foram incluídos apenas os artigos publicados em inglês. Monografias atuais sobre inibidores do SGLT e contribuições relevantes para os sites do Comitê do FDA e da Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA ClinicalTrials.gov também foram revisados.

2 | MECANISMOS PARA CAD NO DIABETES TIPO 1 E RISCO ASSOCIADO À INIBIÇÃO DO SGLT2

A cetoacidose pode ser uma complicação aguda grave e de risco à vida do diabetes tipo 1 e há preocupação de que a inibição do SGLT2 pode aumentar esse risco. A CAD engloba descompensação metabólica aguda caracterizada por hiperglicemia, cetoacidose, hipovolemia e cetonúria.^{16,17} Frequentemente, é a primeira apresentação de um estado de diabetes tipo 1 não diagnosticado e quase sempre desencadeado por um fator precipitante no diabetes tipo 1 conhecido.¹⁶ A CAD é frequentemente causada por uma elevação excessiva dos níveis de glucagon em um ambiente de deficiência absoluta ou relativa de insulina que, por sua vez, estimula a glicogenólise hepática. O ambiente hiperglicêmico resultante e a diurese osmótica promovem um estado de depleção de volume que pode progredir para dano renal agudo. A falta de insulina eficaz promove lipólise, que fornece uma fonte de ácidos graxos livres que são desviados através da via de cetose e convertidos em três corpos cetônicos diferentes: o β-hidroxiacetato predominante, sua forma oxidada, porém menos estável, acetoacetato e acetona. O acúmulo maciço de glicose e corpos cetônicos em presença de deficiência de insulina culmina em acidose metabólica de intervalo aniônico elevado, com resultados potencialmente fatais se a CAD não for diagnosticada e tratada em tempo hábil.

Os sinais e sintomas clínicos de CAD incluem poliúria, polidipsia, fraqueza, fome de ar (respiração de Kussmaul), náusea, vômito, dor abdominal, dispneia, hálito adocicado (acetona) e confusão.¹⁶ Do ponto de vista bioquímico, a CAD é tradicionalmente considerada se os resultados do teste relatarem um pH ≤7,3, bicarbonato ≤15 mmol/L, intervalo aniônico >12 mmol/L, cetonas positivas no sangue ou na urina ou glicemia ≥14 mmol/L.¹⁶ Alguns dos fatores de risco mais comuns e conseqüentemente potenciais precipitantes para CAD são uma redução ou omissão inadequada da dose de insulina, diminuição do consumo de alimentos e líquidos, dietas pobres em carboidratos, abuso de álcool, infecção, crise abdominal, tireotoxicose, infarto do miocárdio, traumatismo, cirurgia e determinados grupos de farmacoterapias.^{16,17}

Os inibidores do SGLT, como resultado de suas ações nos túbulos proximais renais e nas células-α pancreáticas podem, em presença de deficiência de insulina, aumentar o risco de cetose ou CAD (Figura 1). Quando a dose de insulina é excessivamente titulada para baixo, a inibição do SGLT2, particularmente em pessoas com diabetes tipo 1, pode promover mais cetogênese e conseqüentemente elevar o risco de desenvolver CAD, especialmente durante a doença aguda ou a presença de precipitantes conhecidos para cetose ou

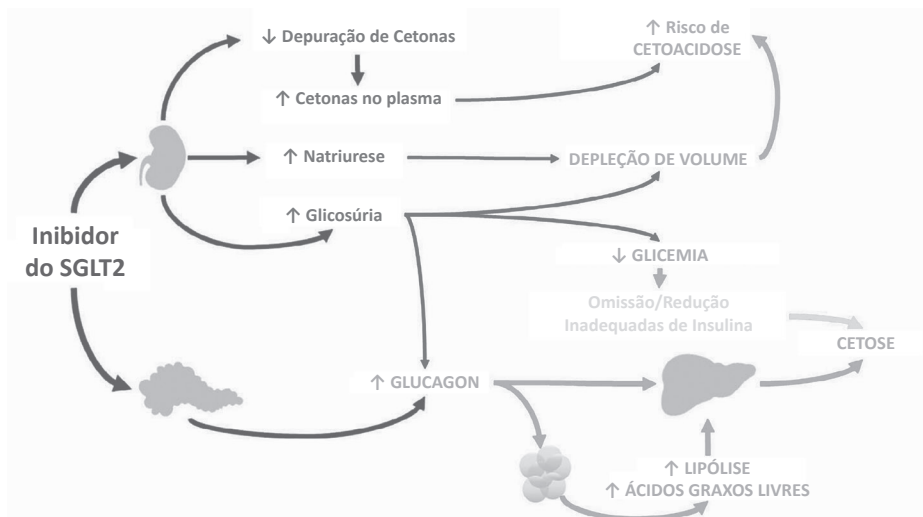


FIGURA 1 Mecanismos potenciais para risco aumentado de cetoacidose diabética associada ao inibidor do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2). Adaptado de Priya *et al.*¹⁸

CAD. A inibição do SGLT2 no rim pode atenuar a hiperglicemia acentuada da CAD típica, resultando por vezes em hiperglicemia apenas média, que pode causar confusão para os pacientes e profissionais de saúde, levando por vezes a erro de diagnóstico devido à CAD “euglicêmica”, em que a glicemia é <14 mmol/L (Figura 1).¹⁸

Deve ser enfatizado que a CAD, independentemente de sua origem, pode ser prevenida e suas complicações minimizadas com educação adequada, pronto tratamento e evitação de situações precipitantes.¹⁷ Têm sido usados protocolos para dia de agravamento da doença devido ao diabetes tipo 1 para ajudar a prevenir a CAD no diabetes tipo 1, fornecendo orientações precisas com relação à ingestão extra de insulina em bolus ou carboidrato, conforme a necessidade, dependendo dos níveis de glicemia e cetonas.¹⁹⁻²¹

3 | ESTUDOS DE FASE 3 DE INIBIDORES DO SGLT NO DIABETES TIPO 1

Com o objetivo fundamental de expandir o arsenal (“*toolbox*”) para o diabetes tipo 1 além da insulina, vários estudos de fase 3 multinacionais em coortes com diabetes tipo 1 foram conduzidos usando inibidores do SGLT2 dapagliflozina (Programa DEPICT)²²⁻²⁴ e empagliflozina (Programa EASE),²⁵ bem como o inibidor duplo do SGLT1/2 sotagliflozina, (Programa inTandem). Considerando que os resultados detalhados desses programas de pesquisa já foram publicados, apenas os pontos mais importantes de cada um serão discutidos. As características da fase basal do DEPICT, as coortes do EASE e inTandem são resumidas na Tabela S1, enquanto os principais parâmetros de resultados de eficácia e segurança são descritos nas Tabelas 1 e 2, respectivamente.

3.1 | O programa DEPICT

O programa de fase 3 DEPICT enfocando a dapagliflozina consistiu de dois estudos: DEPICT-1 (estudo de curto prazo de 24 semanas + extensão de 28 semanas)^{22,23} e DEPICT-2 (24 semanas).²⁴ As populações desses dois estudos apresenta-

vam idade, duração do diabetes tipo 1 e níveis de HbA_{1c} comparáveis na fase basal (Tabela S1). Enquanto os participantes do DEPICT-1 eram predominantemente brancos (95%) com 60% da coorte recrutada na Europa e 27% na América do Norte,²² 78% da população do DEPICT-2 era branca e 20% asiática, com aproximadamente 34%, 35% e 19% do grupo incluído na Europa, América do Norte e Japão, respectivamente.²⁴ O critério de inclusão para HbA_{1c} era ≥ 58 a ≤ 91 mmol/mol ($\geq 7,5\%$ a $\leq 10,5\%$) e aproximadamente três quartos das duas coortes apresentavam nível de HbA_{1c} ≥ 58 a < 75 mmol/mol ($\geq 7,5\%$ a $< 9,0\%$) na randomização.^{23,24} Foram incluídos apenas indivíduos com depuração de creatinina calculada ≥ 60 mL/min/1,73². Embora a coorte do DEPICT-1 tenha usado mais insulina do que a população do DEPICT-2, a proporção de participantes usando infusão subcutânea contínua de insulina (ISCI) para MID foi similar nos dois grupos, com um em cada três usando ISCI e dois em três usando MID.²²⁻²⁴

Os dois estudos DEPICT incluíram dois grupos de dapagliflozina (5 e 10 mg) e um braço de placebo.²²⁻²⁴ As titulações de insulina ficaram a critério dos investigadores, mas não foram recomendadas reduções $>20\%$. Ao longo de 24 semanas, reduções clinicamente significativas na HbA_{1c}, peso e dose diária total de insulina foram observadas paralelamente a durações mais longas de tempo na faixa (Tabela 1). Não foi observada clara dependência da dose para os resultados de eficácia. Enquanto infecções genitais micóticas foram mais frequentes com dapagliflozina, a incidência de hipoglicemia e hipoglicemia grave ficou equilibrada entre os três braços do estudo (Tabela 2). Em comparação com o grupo placebo, mais participantes nos grupos alocados à dapagliflozina alcançaram uma redução $\geq 0,5\%$ na HbA_{1c} sem hipoglicemia grave.

De acordo com o protocolo, todos os participantes foram orientados sobre como reconhecer os sinais e sintomas potenciais de CAD, como controlá-los e como usar os medidores de glicemia-cetona fornecidos, com instruções específicas para entrar em contato com seu centro de estudo se a leitura de β -hidroxibutirato fosse $\geq 0,6$ mmol/L, independentemente de seu valor de glicose. Embora a designação de dapagliflozina tenha sido associada a mais eventos de CAD adjudicada, nenhuma resposta relacionada à dose foi observada em

TABELA 1 Resumo dos resultados de eficácia (durante 24 a 26 semanas) dos estudos de fase 3 envolvendo o inibidor do SGLT nas coortes com diabetes tipo 1

	Dapagliflozina		Empagliflozina		Sotagliflozina		
	DEPICT-1 ²²	DEPICT-2 ²⁴	EASE-2 ²⁵	EASE-3 ²⁵	inTandem1 ²⁶	inTandem2 ²⁷	inTandem3 ²⁸
N	778	813	730	975	793	782	1402
Duração, semanas	24 (extensão de 28)	24	52	26	24 (extensão de 28)	24 (extensão de 28)	24
Braços do estudo	5 mg	5 mg	10 mg	2,5 mg	200 mg	200 mg	400 mg
	10 mg	10 mg	25 mg	10 mg	400 mg	400 mg	
				25 mg			
	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
Alteração na HbA _{1c} ^a , %				2,5 mg: -0,28*			
	5 mg: -0,42*	5 mg: -0,37*	10 mg: -0,54*	10 mg: -0,45*	200 mg: -0,36 [†]	200 mg: -0,37 [†]	400 mg: -0,46 [†]
	10 mg: -0,45*	10 mg: -0,42*	25 mg: -0,53*	25 mg: -0,52*	400 mg: -0,41 [†]	400 mg: -0,35 [†]	
Tempo na faixa (>3,9 a ≤10 mmol) ^b , h/d				2,5 mg: NS			
	5 mg: +2,2*	5 mg: +2,2*	10 mg: +2,9*	10 mg: +2,6*	200 mg: NS	200 mg: +2,0 [§]	NR
	10 mg: +2,6*	10 mg: +2,6*	25 mg: +3,1*	25 mg: +1,8 [†]	400 mg: +2,5 [†]	400 mg: +3,2 [†]	
Alteração na dose de insulina ^a , %				2,5 mg: -6,4*			
	5 mg: -8,8*	5 mg: -10,8*	10 mg: -13,3*	10 mg: -9,5*	200 mg: -6,2 [†]	200 mg: -8,2 [†]	400 mg: -9,7 [†]
	10 mg: -13,2*	10 mg: -11,1*	25 mg: -12,7*	25 mg: -12,6*	400 mg: -9,7 [†]	400 mg: -9,5 [†]	
Alteração no peso, kg (a menos que)				2,5 mg: -1,8*			
	5 mg: -3,0*	5 mg: -3,2%*	10 mg: -2,7*	10 mg: -3,0*	200 mg: -2,4 [†]	200 mg: -2,0 [†]	400 mg: -3,0 [†]
Especificado de outra forma)	10 mg: -3,7*	10 mg: -3,7%*	25 mg: -3,3*	25 mg: -3,4*	400 mg: -3,5 [†]	400 mg: -2,6 [†]	

Abreviações: ISCI, infusão subcutânea contínua de insulina; HbA_{1c}, hemoglobina glicada; MID, múltiplas injeções diárias de insulina; NR, não relatado; NS, não significativo.

^aValores mostrados são corrigidos para placebo.

**P* < 0,0001.; †*P* < 0,001.

‡*P* < 0,01.

§*P* < 0,044.

nenhum dos estudos DEPICT (Tabela 2). Falha na bomba de insulina e injeções de insulina esquecidas constituíram fontes predominantes de eventos de “CAD definitiva”.

3.2 | O Programa EASE

O programa de fase 3 EASE (Empagliflozin as Adjunctive to inSulin thErapy) enfocando a empagliflozina abrangeu os estudos EASE-2 (52 semanas, desfecho primário em 26 semanas) e EASE-3 (26 semanas).²⁵ A maioria dos participantes era branca (EASE-2, 94%; EASE-3, 95%) e foi recrutada na Europa (EASE-2, 54%; EASE-3, 63%) ou América do Norte (EASE-2, 39%; EASE-3, 25%). Embora as durações do diabetes (EASE-2, 23 anos; EASE-3, 21 anos) e as distribuições de ISCI para usuários de MID (dois em cada cinco participantes usando ISCI e três em cinco usando MID no EASE-2, e três em cada 10 usando ISCI e sete em 10 usando MID no EASE-3) tenham sido diferentes, as características demográficas e clínicas globais na fase basal das populações dos dois estudos EASE eram similares (Tabela S1). O critério de inclusão de HbA_{1c} de ≥58 a ≤86 mmol/mol (≥7,5% a ≤10,0%) foi similar ao do Programa DEPICT. Na fase basal, 55% dos participantes do EASE-2 e 58% do EASE-3 apresentavam HbA_{1c} ≥64 mmol/mol (≥8,0%). Notadamente, foi solicitado aos participantes do EASE-2 e EASE-3 que também apresentassem uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) ≥30 mL/min/1,73m².

Os participantes do EASE-2 foram randomizados para uma de duas doses de empagliflozina (10 ou 25 mg) ou placebo, enquanto os participantes do EASE-3 foram alocados para uma de três doses de empagliflozina (2,5, 10 ou 25 mg) ou placebo.²⁵ Os ajustes da insulina ficaram a critério do julga-

mento clínico dos investigadores e das recomendações das diretrizes locais com orientação específica para não reduzir excessivamente as doses de insulina. O uso de empagliflozina foi associado a reduções clinicamente significativas da HbA_{1c}, peso e dose total diária de insulina, bem como melhora do tempo na faixa (Tabela 1). Infecções genitais micóticas foram mais frequentemente relatadas nos grupos da empagliflozina vs placebo (Tabela 2). Embora as informações relatadas pelos pacientes, através de registros em diário eletrônico, indicassem significativamente menos hipoglicemia sintomática (<3 mmol/L) com 10 e 25 mg de empagliflozina em relação ao placebo, as análises de segurança combinadas dos dados do EASE-2 e do EASE-3 sugerem taxas similares de hipoglicemia grave adjudicada entre empagliflozina e placebo (Tabela 2).

Cada participante recebeu um medidor de glicemia-cetona no sangue e foi instruído a monitorar os níveis de cetona quando não estivessem se sentindo bem e procurar atendimento médico se seus níveis de β-hidroxiacetato excedessem 1,5 mmol/L. No entanto, um óbito relacionado à CAD ocorreu no grupo tratado com 25 mg de empagliflozina como resultado de comunicação deficiente e atraso no tratamento, apesar das leituras de β-hidroxiacetato de até 6,3 mmol/L, hiperglicemia modesta (glicemia de 10,5 mmol/L), sintomas de síndrome gripal, sinusite, êmese prolongada e dor abdominal. De acordo com os dados combinados, os grupos tratados com 10 e 25 mg de empagliflozina apresentaram mais episódios de “CAD manifesta” do que o grupo placebo correspondente (Tabela 2). Embora as taxas de eventos tenham sido baixas, o grupo tratado com 2,5 mg de empagliflozina (dois eventos) apresentou frequências de “CAD manifesta” similares ao grupo placebo (três eventos), embora se beneficiando de reduções clinicamente significativas da HbA_{1c}, peso e dose diária total de insulina (Tabela 1). Dos 41 episódios de CAD que ocorreram durante o tratamento com em-

TABELA 2 Resumo dos resultados de segurança dos estudos de fase 3 envolvendo o inibidor do SGLT nas coortes com diabetes tipo 1

	Dapagliflozina		Empagliflozina		Sotagliflozina			
	DEPICT-1 ²³	DEPICT-2 ²⁴	EASE-2/3 ²⁵ combinados		EASE-3 ²⁵	inTandem1 ²⁶	inTandem2 ²⁷	inTandem3 ²⁸
Infecções genitais micóticas, %	5 mg: 15-5	5 mg: 10-0	10 mg: 12-8			200 mg: 9-1	200 mg: 9-2	
	10 mg: 13-5	10 mg: 7-8	25 mg: 14-3			400 mg: 13-0	400 mg: 11-0	400 mg: 6-4
					2,5 mg: 5-4			
Hipoglicemia grave, %	Placebo: 3-1	Placebo: 1-8	Placebo: 4-3		Placebo: 2-5	Placebo: 3-4	Placebo: 2-3	Placebo: 2-1
	5 mg: 10-5	5 mg: 6-3	10 mg: 4-1			200 mg: 6-5	200 mg: 5-0	
	10 mg: 8-4	10 mg: 8-5	25 mg: 2-7			400 mg: 6-5	400 mg: 2-3	400 mg: 3-0
					2,5 mg: 1-2			
CAD adjudicada, %	Placebo: 11-5	Placebo: 7-7	Placebo: 3-1		Placebo: 2-5	Placebo: 9-7	Placebo: 5-0	Placebo: 2-4
	5 mg: 4-0	5 mg: 2-6	10 mg: 4-3			200 mg: 3-4	200 mg: 0	
	10 mg: 3-4	10 mg: 2-2	25 mg: 3-3			400 mg: 4-2	400 mg: 1-5	400 mg: 3-0
					2,5 mg: 0-8			
% com CAD sob ISCI:MID	Placebo: 1-9	Placebo: 0	Placebo: 1-2		Placebo: 1-2	Placebo: 0-4	Placebo: 0	Placebo: 0-6
		5 mg: 86:14	10 mg: 67:33			200 mg: 89:11	200 mg: 17:83	
		10 mg: 50:50	25 mg: 56:44			400 mg: 64:36		400 mg: 48:52
	NR				2,5 mg: 50:50		400 mg: 56:44	
		Placebo: NA	Placebo: 50:50		Placebo: 33:67	Placebo: 100:0	Placebo: NA	Placebo: 29:71

Os dados incluem período de extensão, quando aplicável.

Abreviações: ISCI, infusão subcutânea contínua de insulina; CAD, cetoacidose diabética; MID, múltiplas injeções diárias; NR, não relatado.

pagliflozina, 15 apresentavam nível de glicemia <13,9 mmol/L.²⁵ Notadamente, a ocorrência de CAD foi geralmente associada à redução inadequada da dose de insulina ou pelo menos um fator precipitante; sexo feminino e uso de bomba de insulina foram revelados como fatores críticos de risco para CAD.

3.3 | O Programa inTandem

Ao contrário dos inibidores do SGLT2 canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina, que são farmacologicamente mais seletivos para a proteína de SGLT2,²⁶⁻²⁸ a sotagliflozina é um inibidor duplo do SGLT1/2.²⁹ Ela não apenas reduz os níveis circulantes de glicose diminuindo a reabsorção de glicose nos rins, mas também reduz as oscilações pós-prandiais de glicose inibindo e retardando a absorção intestinal de glicose.^{30,31}

O programa de fase 3 inTandem que enfocou a sotagliflozina incluiu os estudos inTandem1 baseado na América do Norte (período central de 24 semanas, extensão de 28 semanas),³² inTandem2 baseado na Europa e Israel (período central de 24 semanas, extensão de 28 semanas),³³ e inTandem3 (24 semanas)³⁴. Cerca de 92%, 96% e 89% das coortes do inTandem1,³² inTandem2,³³ e inTandem3²⁸ eram compostas de participantes brancos; <1% dessas populações de estudo era asiática. A faixa de inclusão de HbA_{1c} para os estudos inTandem, de 7,0% a 11,0% (53 a 97 mmol/mol), foi mais ampla do que a dos estudos de fase III DEPICT e EASE descritos acima e isso provavelmente contribuiu para os valores médios de HbA_{1c} <64 mmol/mol (<8,0%) na fase basal registrados para as coortes do inTandem1 e inTandem2; o valor médio de HbA_{1c} na fase basal para a população do inTandem3 foi de 66 mmol/mol (8,2%). O critério renal obrigatório para inclusão era uma TFGe na fase basal ≥45 mL/min/1,73m². Entre as populações do inTandem na fase basal, os participantes do inTandem1 apresentavam a maior duração do diabetes tipo 1, o índice de massa corporal mais alto e a TFGe mais baixa (Tabela S1). A composição de ISCI para MID nas coortes do inTandem1, inTandem2 e inTandem3 era de três em cinco para dois em cinco, um em quatro para três em quatro e três em cinco para dois em cinco participantes, respectivamente.

Os estudos inTandem1³² e inTandem2³³ avaliaram duas doses de sotagliflozina (200 e 400 mg) juntamente com placebo

enquanto o estudo inTandem3³⁴ foi um estudo de dois braços (400 mg de sotagliflozina vs placebo). Após a primeira dose da medicação do estudo, as doses de insulina foram tituladas de acordo com os níveis de glicemia auto monitorados. A sotagliflozina foi associada, entre os três estudos, a reduções clinicamente relevantes na HbA_{1c}, peso e dose diária total de insulina (Tabela 1). O tempo na faixa foi maior em relação ao tempo para o grupo placebo correspondente com sotagliflozina 400 mg no estudo inTandem1 e com sotagliflozina 200 e 400 mg no estudo inTandem2 (Tabela 1). Infecções genitais micóticas (Tabela 2) e diarreia foram mais comuns nos participantes designados para sotagliflozina, sendo observadas relações dose-dependentes para ambos os efeitos colaterais do inTandem1 e inTandem2. Os episódios documentados de hipoglicemia grave foram comparáveis ou em menor número com sotagliflozina vs placebo em todos os três estudos inTandem (Tabela 2).

Todos os participantes receberam tiras reagentes para medição da cetona na urina, bem como medidores e tiras reagentes para β-hidroxibutirato no sangue. Eles receberam instruções sobre a detecção e tratamento de cetose e foram orientados a contatar seu centro de estudo imediatamente se seus níveis de β-hidroxibutirato fossem >0,6 mmol/L, independentemente de seus níveis de glicose. Taxas significativamente mais altas e dose-dependentes de CAD foram documentadas para os indivíduos designados para sotagliflozina em relação ao placebo (Tabela 2). Notadamente, os níveis médios de β-hidroxibutirato nos grupos da sotagliflozina no inTandem1 e no inTandem2 aumentaram ~0,1 mmol/L em relação à fase basal e, em cada um desses estudos, ~60% dos episódios de CAD associados à sotagliflozina se manifestaram com um nível de glicemia >13,9 mmol/L, com o restante ocorrendo dentro da faixa de glicemia de 8,3 a 13,9 mmol/L,^{32,33} dessa forma salientando que a CAD pode ocorrer com hiperglicemia apenas modesta. Apesar do risco aumentado de CAD, o uso da sotagliflozina foi associado a mais participantes (em relação àqueles alocados para o placebo) alcançando um nível de HbA_{1c} <53 mmol/mol (<7,0%) na ausência de hipoglicemia grave, CAD ou ganho de peso.^{32,33} Isso, juntamente com o aumento da satisfação com o tratamento relatado pelos pacientes e diminuição do sofrimento relacionado ao diabetes, sugere que há méritos significativos em considerar os inibidores do SGLT como adjuvantes à terapia com insulina no diabetes tipo 1.^{32,33}

3.4 | Resumo dos resultados dos estudos de fase 3 com inibidores do SGLT no diabetes tipo 1

Juntos, os inibidores do SGLT foram em geral associados à melhora do controle glicêmico (reduções da HbA_{1c} corrigidas para o placebo entre 0,3% e 0,5%), perda de peso (diferenças no peso corrigidas para o placebo de -2,0 a -3,5 kg) e aumento do tempo na faixa (aumentos corrigidos para o placebo de 2 para 3 h) no diabetes tipo 1, com baixo risco de hipoglicemia. Apesar das estratégias para minimização do risco de CAD nos estudos clínicos, as taxas de CAD nos grupos designados para um inibidor do SGLT foram altas de 3% a 4%, enquanto as taxas no grupo placebo não passaram de 2%. Embora a eficácia associada ao inibidor do SGLT, nas doses atualmente recomendadas, não pareça seguir uma tendência dose-dependente, parece que as doses mais altas estão na parte plana da curva dose-resposta e doses mais baixas fornecem eficácia razoável. Os dados com a dose muito baixa de empagliflozina (2,5 mg) não sugerem risco aumentado de CAD, mas as taxas muito baixas tornam esses dados inconclusivos. Independentemente deste achado, uma estratégia eficaz para minimização do risco de CAD, se implementada concomitantemente com o início da terapia com inibidor do SGLT, pode melhorar a relação benefício-risco no contexto da CAD observada.

4 | USO DOS INIBIDORES DO SGLT NO DIABETES TIPO 1 E A ESTRATÉGIA PARA MINIMIZAÇÃO DO RISCO DO PROTOCOLO STOP DKA

As preocupações em torno da introdução de inibidores do SGLT como uma opção para terapia de adição no diabetes tipo 1 persistem, tendo em vista que os episódios de CAD mostraram ser maiores com os inibidores do SGLT em relação ao placebo, mesmo no contexto de estudos clínicos randomizados rigorosamente controlados. Uma meta-análise conduzida pelo atual grupo de autores revelou um risco 3,5 vezes maior de CAD com os inibidores do SGLT *versus* o placebo (Figura 2). No entanto, o uso de inibidores do SGLT no diabetes tipo 1 continua sendo um conceito atraente, tendo em vista o potencial de melhora da glicemia, redução do peso e prolongamento do tempo na faixa sem aumentar o risco de hipoglicemia grave. Os parâmetros de resultados, como melhora da satisfação do paciente e menos sofrimento relacionado ao diabetes, também devem ser levados em consideração.

Em resposta à crescente probabilidade do uso de inibidores do SGLT no diabetes tipo 1 e aprovações recentes,^{12-14,35,36} protocolos e recomendações como o protocolo STICH³⁷ e um documento internacional de consenso³⁸ foram desenvolvidos para fornecer orientação sobre como reduzir eficazmente o risco de cetose e CAD. Embora esses protocolos ainda não testados representem um passo importante nos cuidados clínicos proativos, eles não incluem detalhes pragmáticos limitando seu uso como documentos “one-stop” que os médicos, aliados aos profissionais de saúde e pacientes podem acessar e consultar rapidamente, especialmente durante os “dias de doença”. Especificamente, esses protocolos publicados anteriormente não fornecem recomendações detalhadas sobre quantas doses extras em bolus de insulina e carboidratos devem ser administradas em resposta a níveis específicos de glicemia e cetonas, como parte de uma estratégia para minimização do risco de CAD^{37,38}, apesar da disponibilidade de protocolos tradicionais para os “dias de doença” para o diabetes tipo 1 que fornecem essas informações.¹⁹⁻²¹

Para tentar contornar essa lacuna nos cuidados, desenvolvemos o “Protocolo STOP DKA”, que inclui uma série de instruções sucintas com recomendações baseadas em evidência e orientações fáceis de seguir. Declaramos que o uso seguro de inibidores do SGLT no diabetes tipo 1 começa garantindo que apenas indivíduos com um conjunto importante de características pessoais e clínicas podem receber prescrição desses agentes anti-hiperglicemiantes (Figura 3). Considerações importantes além do controle abaixo do ideal da HbA_{1c} são o uso diligente e apropriado de insulina, a capacidade de realizar o monitoramento da cetona a cada 2 a 4 h durante a doença aguda, nenhuma ocorrência recente de CAD ou diabetes descompensado e nenhum histórico de hipoglicemia grave recorrente ou desconhecimento da hipoglicemia. Tendo em vista que essas medicações não são aprovadas na gravidez e que a CAD durante a gravidez pode também ser precipitada por fatores como êmese ou infecção³⁹ e pode aumentar o risco fetal,⁴⁰ os inibidores do SGLT não devem ser prescritos a mulheres com potencial para engravidar, que estejam grávidas ou que estejam planejando engravidar, ou que não concordem em adotar um método de planejamento familiar. Além disso, os inibidores do SGLT devem ser descontinuados tão logo seja diagnosticada uma gravidez não planejada. Portanto, considerando todos esses fatores, recomendamos que apenas prescritores com experiência no controle de indivíduos com diabetes tipo 1 prescrevam tratamento com inibidores do SGLT para esses pacientes. Também sugerimos que as doses de insulina sejam cuidadosamente ajustadas durante a fase inicial do regime com inibidores do SGLT de acordo com as razões insulina:carboidrato e fatores de sensibilidade à insulina e que as doses de insulina basal sejam modificadas com base nos valores de monitoramento da glicose (Figura 4). Finalmente, encorajamos uma conversa abrangente com cada paciente sobre as causas precipitantes da cetose e as ações que devem ser tomadas durante uma doença aguda se houver suspeita de que estão em risco iminente de CAD com sintomas sugestivos de cetose/CAD (Figura 5). As etapas críticas que devem ser seguidas quando sintomas de CAD se desenvolvem incluem nunca interromper a insulina, interromper o inibidor do SGLT, manter a hidratação e administrar insulina e carboidratos suplementares a cada 2 a 4 h, de acordo com os níveis de cetona e glicose no sangue, conforme a tabela do STOP DKA (Figura 6B).

O protocolo STOP DKA apresenta muitas recomendações alinhadas às dos documentos de minimização do risco de CAD publicados anteriormente.^{19-21,25,32-34,37,38} Uma das características singulares do Protocolo STOP DKA é que ele enfatiza uma abordagem gradativa baseada no status de glicemia e cetona do paciente. Notadamente, as categorias de cetona no sangue para avaliação da cetose no Protocolo STOP DKA foram adaptadas daquelas normalmente usadas nos protocolos para “dia de agravamento da doença” para o diabetes tipo 1 (Figura 6B).²⁰ Especificamente, a categoria “normal” foi renomeada como “normal ou leve” e é definida como níveis de cetona no sangue <1,0 mmol/L, a categoria “média” é definida como níveis de 1,0 a 1,4 mmol/L, enquanto as outras duas categorias envolvidas, alta (1,5 a 2,9 mmol/L) e extrema (≥3,0 mmol/L), mantêm os mesmos limites. A premissa para as modificações é a taxa relativamente alta de cetose assintomática (≥0,6 mmol/L) observada nos estudos com inibidores do SGLT nas coortes com diabetes tipo 1 (17% a 46% em algum ponto durante 52 semanas)^{25,26} e o limiar ≥1,0 mmol/L usado por alguns protocolos para “dia de agravamento da doença” no diabetes tipo 1.¹⁹ Os limiares de glicose para intervenção no Protocolo STOP DKA estendem-se à faixa normal (Figura 6) reconhecendo que a CAD pode ocorrer em indivíduos tratados com inibidores do SGLT na ausência de hiperglicemia.

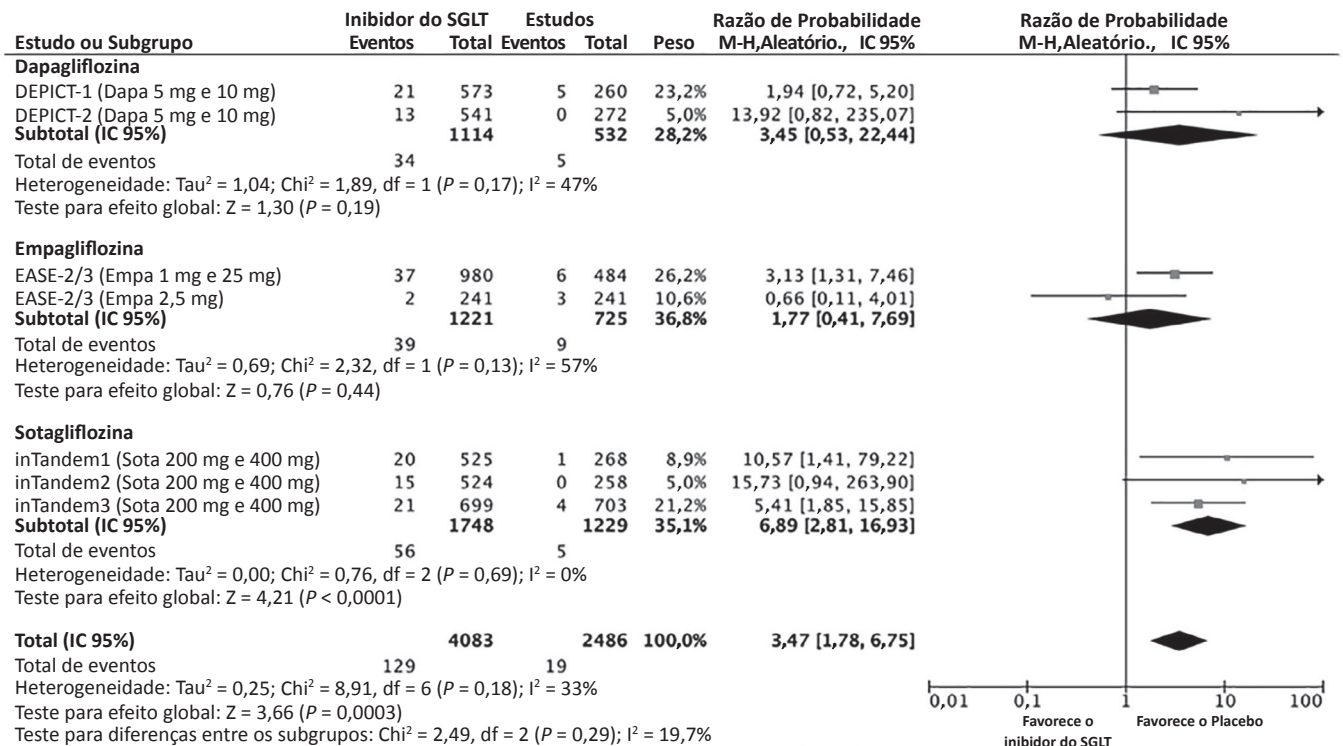


FIGURA 2 Metanálise dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose (SGLT) e cetose diabética no diabetes tipo 1 (DT1) nos estudos de fase 3. IC, intervalo de confiança.

Indivíduos com diabetes tipo 1 que são os candidatos mais adequados à terapia adjuvante com um inibidor do SGLT

- ≥18 anos de idade
- Requerem redução da HbA1c e menos variabilidade glicêmica
- Aderem ao monitoramento e administração de insulina
- Nenhuma CAD ou sinais recentes de diabetes descompensado
- Nenhuma recorrência de hipoglicemia grave ou desconhecimento da hipoglicemia
- Dispostos a evitar dietas com teor muito baixo de carboidratos e dietas cetogênicas e consumo excessivo de álcool
- Mulheres com potencial para engravidar não devem estar grávidas ou planejando engravidar e devem estar dispostas a adotar um método apropriado de planejamento familiar
- Capazes de entender e implementar um protocolo com testes de cetona e glicose no sangue para tratar cetose sintomática (ver protocolo **STOP DKA**)
- Com sobrepeso ou obesos

FIGURA 3 Lugar na terapia: Indivíduos com diabetes tipo 1 que são os candidatos mais adequados para tratamento com inibidor do cotransportador de sódio-glicose (SGLT). CAD, cetose diabética. HbA1c, hemoglobina glicada.

Apesar do diferencial de preço, que frequentemente é uma consideração importante, recomendamos evitar o monitoramento de cetona na urina e basear-se apenas no monitoramento de cetonas no sangue pelas seguintes razões⁴¹:

- Ao contrário do monitoramento da cetona no sangue, que mede o β-hidroxibutirato, o monitoramento da cetona na urina mede apenas o acetoacetato que é instável e não confiável para o diagnóstico de CAD (ver abaixo)
- Ao contrário do monitoramento da cetona na urina, o monitoramento da cetona no sangue tem melhor sensibilidade e especificidade para CAD; os níveis de acetoacetato aumentam com a duração da CAD e pode ser indetectável nas amostras de urina durante as fases iniciais da CAD
- Existe uma fraca correlação entre níveis de cetona na urina e cetona no plasma; notadamente, as estimativas de cetona a partir de amostras de urina representam os

níveis de cetona na bexiga desde a última micção e não os níveis atuais de cetona na urina

- O desaparecimento da CAD pode não acontecer, uma vez que a oxidação do β-hidroxibutirato desencadeada pelo tratamento elevaria os níveis de acetoacetato na urina e apresentaria um sinal falso-positivo indicando CAD persistente. Resumindo, recomendamos que todos os indivíduos com diabetes tipo 1 que estejam sendo tratados com um inibidor do SGLT usem os kits de monitoramento de cetona no sangue ao verificar o status cetônico para assegurar um diagnóstico preciso do status de cetose.

O protocolo STOP DKA recomenda uma abordagem em camadas de insulina suplementar para indivíduos com sintomas de cetose/CAD (Figura 6B). Bolus extras de insulina a cada 2 a 4 h com base no nível de cetonas e glicose no sangue podem ser calculados com base na dose diária total de insulina²⁰ ou ajustando

FIGURA 4 Recomendações do Protocolo STOP DKA para iniciar o tratamento com um inibidor do cotransportador de sódio-glicose (SGLT) em um indivíduo com diabetes tipo 1. CAD, cetoacidose diabética; SMBG, auto monitoramento glicêmico.



Recomendações iniciais ao iniciar um inibidor do SGLT em um indivíduo com diabetes tipo 1

- Os prescritores devem ter experiência no controle do diabetes tipo 1
- Os prescritores devem usar agentes aprovados para uso no diabetes tipo 1
- Prescrever doses mais baixas de inibidores do SGLT
- Ajustar a insulina basal e em bolus com base no SMBG
 - Tentar evitar redução superior a 20% da dose de insulina
 - Nunca parar a insulina
- Reavaliar a insulina: proporções de carboidratos e fator de sensibilidade à insulina quando o paciente estiver estabilizado com o inibidor do SGLT
- Assegurar que o paciente tenha um monitor de cetona no sangue (não é recomendado o monitoramento da cetona na urina)
- Fornecer ao paciente o protocolo **STOP DKA** e um cartão de bolso como parte da estratégia para minimização do risco para prevenção de CAD



Princípios gerais para reduzir a cetose e minimizar o risco de cetoacidose diabética em indivíduos sintomáticos com diabetes tipo 1 tratados com um inibidor do SGLT

<ul style="list-style-type: none"> • Reconhecer os sintomas de CAD <ul style="list-style-type: none"> ◦ Náusea, vômitos, dor abdominal, mal-estar, agravamento de poliúria, polidipsia, dispneia 	<ul style="list-style-type: none"> • Controle do dia de agravamento da doença <ul style="list-style-type: none"> ◦ Interromper o inibidor do SGLT ◦ Se sintomático, checar cetonas e glicose no sangue ◦ Consultar a tabela STOP DKA para recomendações sobre bolus suplementares de insulina e carboidratos, mesmo se a glicemia estiver normal
<ul style="list-style-type: none"> • Evitar dietas com teor muito baixo de carboidratos e dietas cetogênicas • Evitar consumo excessivo de álcool 	<ul style="list-style-type: none"> • Manter hidratação durante a doença aguda <ul style="list-style-type: none"> ◦ Ingerir pelo menos 250-500 mL de líquidos sem açúcar e contendo carboidratos a cada 2-4 horas
<ul style="list-style-type: none"> • Ter cuidado com exercícios extenuantes 	<ul style="list-style-type: none"> • Checar a bomba de insulina quanto a possíveis problemas de aplicação <ul style="list-style-type: none"> ◦ Injetar insulina por via subcutânea, se necessário
<ul style="list-style-type: none"> • Interromper o inibidor do SGLT pelo menos 3 dias antes de uma cirurgia de porte • Nunca parar de tomar insulina 	<ul style="list-style-type: none"> • Procurar orientação médica se: <ul style="list-style-type: none"> ◦ os níveis elevados de cetona persistirem, apesar da insulina extra e/ou ingestão aumentada de carboidratos durante um período de 6-10 horas ◦ estiver vomitando ◦ não conseguir ingerir líquidos sem vomitar ◦ houver sintomas persistentes de CAD

FIGURA 5 Princípios gerais do protocolo STOP DKA para reduzir a cetose e minimizar o risco de cetoacidose diabética em indivíduos sintomáticos com diabetes tipo 1 tratados com inibidor do cotransportador de sódio-glicose (SGLT). CAD, cetoacidose diabética.

os bolus de correção habituais.²¹ Deve ser ingerido carboidrato extra quando for administrado bolus extra de insulina, especialmente quando a glicemia for ≤ 14 mmol/L (Figura 6B). Para otimizar a praticidade do protocolo STOP DKA, incluímos uma lista de fontes líquidas sem açúcar que podem ser usadas para neutralizar o estado hipovolêmico e fontes líquidas recomendadas de reposição de carboidratos com os volumes correspondentes para obter a quantidade necessária de carboidratos. Dada a utilidade dos cartões de bolso do EASE²⁵ e do inTandem³²⁻³⁴, desenvolvemos um cartão de bolso frente e verso, que acreditamos servirá como um guia de referência compacto e útil para os pacientes e profissionais de saúde (Figura 6). Uma versão em PDF do cartão de bolso do Protocolo STOP DKA pode ser baixada em <http://www.innovativetherapeutics.org/wp-content/uploads/2016/01/STOPCAD-Card-Innovative-Therapeutics.pdf>.

5 | PESQUISA FUTURA SOBRE INIBIDORES DO SGLT NO DIABETES TIPO 1

A educação contínua é necessária tanto para os pacientes como para os profissionais de saúde para garantir o uso seguro dos inibidores do SGLT no diabetes tipo 1, especialmente para reduzir o risco de CAD; no entanto, novas informações sobre como

podemos identificar de forma abrangente e com segurança o potencial dos inibidores do SGLT no diabetes tipo 1 ainda são necessárias. Desta forma, propomos o seguinte como as orientações potenciais para futuras investigações: iniciativas que examinem a eficácia de uma estratégia de avaliação e minimização do risco para a prevenção da CAD, como o Protocolo STOP DKA; questionamentos mecanicistas para obter uma perspectiva precisa do risco de CAD; estudos clínicos e pesquisas no mundo real para documentar os dados de eficácia e segurança no longo prazo, bem como a satisfação do paciente; e estudos clínicos para avaliar a praticidade de prescrever doses mais baixas de inibidores do SGLT, avaliar os resultados cardiorrenais e testar a viabilidade do uso em indivíduos com insuficiência renal.

6 | RESUMO

Os inibidores do SGLT2 têm sido agentes valiosos para o controle do diabetes tipo 2. Os mecanismos e locais de ação dos inibidores do SGLT confirmam o conceito de que eles podem ajudar a preencher uma necessidade terapêutica não atendida no diabetes tipo 1. Isso é atualmente confirmado pelos dados globais de eficácia demonstrados por estudos de fase 3 no diabetes tipo 1: níveis mais baixos de HbA_{1c}, perda de peso e melhora do tempo

(A)

O portador deste cartão toma medicação para o diabetes que pode causar cetoacidose diabética sem níveis altos de glicose

Protocolo STOP DKA

Sintomático (ex., letargia, perda de apetite, náusea, dor abdominal)
→ **I**NTERROMPER o SGLT

Testar cetonas* e glicose a cada 2-4 horas
(mesmo se a glicemia não estiver elevada)

O ingestão oral de líquidos e carboidratos
(250-500 mL de líquidos a cada 2 horas e até 30-40 g de carboidratos a cada 2-4 horas)

Protocolo - Instruções para insulina e carboidratos suplementares
(ver tabela do STOP DKA)



* Cetose/CAD pode ocorrer sem um nível elevado de glicemia

(B)

Considerações do STOP DKA para Bolus de Insulina e Carboidratos (para níveis médios ou altos de cetonas, considerar aumento de 20%-50% de insulina basal até que as cetonas retornem ao normal)			
Nível de CETONA (mmol/L) e categoria (checar a cada 2-4 h)	GLICEMIA* (checar a cada 2-4 h)		
	4,0-8,0 mmol/L (70-150 mg/dL)	8,1-14,0 mmol/L (151-250 mg/dL)	>14 mmol/L (>250 mg/dL)
<1,0 Normal ou Leve	<ul style="list-style-type: none"> Nenhuma insulina extra Administrar bolus habitual para cobrir carboidratos mais correção habitual 	<ul style="list-style-type: none"> Nenhuma insulina extra Administrar bolus habitual para cobrir carboidratos mais correção habitual 	<ul style="list-style-type: none"> 5-10% de insulina suplementar na DTD ou bolus de correção habitual mais bolus habitual para cobrir carboidratos
1,0-1,4 Médio	<ul style="list-style-type: none"> 5% de insulina suplementar na dose total diária (DTD) mais bolus habitual para cobrir carboidratos 30-45 g de carboidratos a cada 2-4 h 	<ul style="list-style-type: none"> 10% de insulina suplementar na DTD ou 1,5x o bolus de correção mais bolus habitual para cobrir carboidratos 30 g de carboidratos a cada 2-4 h 	<ul style="list-style-type: none"> 10% de insulina suplementar na DTD ou 1,5x o bolus de correção mais bolus habitual para cobrir carboidratos a cada 2-4 h
1,5-2,9 Alto	<ul style="list-style-type: none"> 10% de insulina suplementar sobre a DTD mais bolus habitual para cobrir carboidratos 30-45 g de carboidratos a cada 2-4 h 	<ul style="list-style-type: none"> 20% de insulina suplementar na DTD ou 2x o bolus de correção mais bolus habitual para cobrir carboidratos 30-45 g de carboidratos a cada 2-4 h 	<ul style="list-style-type: none"> 20% de insulina suplementar na DTD ou 2x o bolus de correção mais bolus habitual para cobrir carboidratos a cada 2-4 h
≥3,0 Extremo	<ul style="list-style-type: none"> 10% de insulina suplementar na DTD mais bolus habitual para cobrir carboidratos 45-60 g de carboidratos a cada 2-4 h 	<ul style="list-style-type: none"> 20% de insulina suplementar na DTD ou 2x bolus de correção mais bolus habitual para cobrir carboidratos 30-45 g de carboidratos a cada 2-4 h 	<ul style="list-style-type: none"> 20% de insulina suplementar na DTD ou 2x bolus de correção mais bolus habitual para cobrir carboidratos a cada 2-4 h
<p>⚠ Há probabilidade de ocorrer CAD se as cetonas permanecerem ≥3 mmol/L apesar da insulina suplementar. Se os sintomas persistirem ou se você não conseguir ingerir líquidos, dirija-se imediatamente ao serviço de emergência. ⚠</p> <p>* Os valores de glicose em mg/dL não são conversões exatas dos valores em mmol/L para permitir números redondos. DTD = dose total diária de insulina; bolus habitual = bolus habitual usando a razão insulina: carboidrato sem correção. Se a insulina suplementar for calculada pela DTD e pelos métodos de correção de bolus, administrar a quantidade que fornecer a dose mais alta de insulina</p>			

Fontes de 15 g de Carboidratos Simples (Líquido)

- 150 mL (2/3 xícara) de refrigerante comum
- 250 mL (1 xícara) de energético
- 150 mL (~2/3 xícara) de suco
- 125 mL (1/2 xícara) de gelatina comum
- 125 mL (1/2 xícara) de purê de maçã
- 75 mL (1 unidade) de picolé

Fontes de Líquidos Sem Açúcar

- Água
- Bebidas de baixa caloria ou zero caloria
- Chá
- Sopa ou caldo ralo

FIGURA 6 Cartão de bolso ou eletrônico do STOP DKA. **A**, frente do cartão. **B**, Verso do cartão. Adaptado de *Australian diabetes educators association clinical guiding principles for sick day Management of Adults with type 1 and type 2 Diabetes*,¹⁹ *ISPAD clinical practice consensus Guidelines*,²⁰ e *Seattle Children's hospital insulin sick day Management for Diabetes (non-DKA) Pathway*.²¹

na faixa com baixo risco de hipoglicemia. No entanto, os inibidores do SGLT devem ser usados com segurança e de maneira apropriada no diabetes tipo 1 e o uso seguro da classe é fortemente dependente de seu uso nos pacientes certos no momento correto (Figura 3). A implementação de uma estratégia prática de minimização do risco de CAD, como o protocolo STOP DKA, deve ajudar a reduzir o risco de CAD. Resumindo, a adesão a esses princípios gerais deve resultar em um risco aceitável de CAD, ao mesmo tempo que mantém as vantagens associadas ao uso de inibidores do SGLT em muitos indivíduos com diabetes tipo 1.

AGRADECIMENTOS

Foi fornecido suporte financeiro para o desenvolvimento deste documento e a condução do fórum especializado as-

sociado através de subvenções irrestritas de AstraZeneca (Canadá), Boehringer Ingelheim-Eli Lilly Diabetes Alliance (Canadá) e Sanofi (Canadá). As opiniões expressas neste documento são as dos autores e não necessariamente refletem as opiniões dos financiadores. Os financiadores não participaram do desenvolvimento, preparação, revisão ou aprovação do manuscrito ou da decisão de submeter o manuscrito para publicação ou à revista de destino.

Os autores gostariam de agradecer o Dr. Alexander Abitbol (LMC Oakville), Nancy Cardinez (Instituto de Pesquisa Lunenfeld-Tanenbaum) e Dr. Peter Wan (Boniface Park Medical Center) por revisar e fornecer sugestões para mudanças no manuscrito antes da submissão. Agradecemos Hwee Teoh, PhD da HTaq Biomedical Editorial and Education Services Inc. pelo suporte na redação e edição durante a preparação deste manuscrito.



Conflito de interesses

R.M.G. relata suporte para pesquisa de Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen, Medtronic, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Roche, Sanofi e Takeda, atuando em painéis consultivos para AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Merck, Novo Nordisk, Roche, Sanofi e Takeda, atuando em painéis de palestrantes da Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Merck, Novo Nordisk, Sanofi e Servier e consultoria para AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Novo Nordisk e Takeda. J.D.G. relata participação em painéis consultivos para Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Merck, Novo Nordisk e Sanofi, e atuação em painéis de palestrantes para Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Merck, Novo Nordisk e Sanofi. I.M.H. relata suporte para pesquisa de AstraZeneca/Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen Pharmaceuticals, Lexicon Pharmaceuticals, Medtronic, Merck & Co Inc, Novo Nordisk, Sanofi e honorários de consultoria de AstraZeneca/ Bristol Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Dexcom, Eli Lilly, Glaxo Smith Kline, Roche Pharma, Insulet Corp, Janssen Pharmaceuticals, Merck & Co Inc, Novo Nordisk, Sanofi e Takeda. V.C.W. relata receber suporte para estudos clínicos de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Merck, Pfizer e Sanofi, participando de painéis consultivos e recebendo honorários como palestrante de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Merck e Sanofi. B.Z relata ser membro do comitê consultivo científico de estudos clínicos patrocinados por AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Merck, Novo Nordisk e Sanofi.

Contribuições dos autores

R.M.G. planejou o trabalho, preparou a pesquisa na literatura e elaborou as versões originais das tabelas, figuras e texto. R.M.G., J.D.G., I.M.H., V.C.W. e B.Z. contribuíram substancialmente para o desenvolvimento das recomendações, bem como para a revisão crítica do manuscrito. A versão final do manuscrito foi revisada e aprovada por todos os autores, que concordam em assumir responsabilidade pelo trabalho.

ORCID

Ronald M. Goldenberg  <https://orcid.org/0000-0002-1788-3255>
Bernard Zinman  <https://orcid.org/0000-0002-0041-1876>

REFERÊNCIAS

- Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine* (Abingdon). 2018;47:22-27.
- Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989-2013: a multi-centre prospective registration study. *Diabetologia*. 2019;62:408-417.
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 8th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2017.
- Foster NC, Beck RW, Miller KM, et al; for the T1D Exchange Clinic Network. State of type 1 diabetes management and outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21:66-72.
- Foster NC, Miller K, Dimeglio L, et al. Marked increases in CGM use has not prevented increases in HbA1c levels in participants in the T1D Exchange (T1DX) Clinic Network. *Diabetes*. Orlando, FL: 78th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; 2018:1689.
- Benoit SR, Zhang Y, Geiss LS, Gregg EW, Albright A. Trends in diabetic ketoacidosis hospitalizations and in-hospital mortality - United States, 2000-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:362-365.
- Kalscheuer H, Seufert J, Lanzinger S, et al. Event rates and risk factors for the development of diabetic ketoacidosis in adult patients with type 1 diabetes: analysis from the DPV registry based on 46,966 patients. *Diabetes Care*. 2019;42(3):e34-e36.
- Zhong VW, Juhaeri J, Mayer-Davis EJ. Trends in hospital admission for diabetic ketoacidosis in adults with type 1 and type 2 diabetes in England, 1998-2013: a retrospective cohort study. *Diabetes Care*. 2018;41:1870-1877.
- Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes*. 2008;57:3169-3176.
- Frier B. The incidence and impact of hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes. *Int Diabetes Monitor*. 2009;21:210-218.
- MacEwen A, McKay GA, Fisher M. Drugs for diabetes: part 8 SGLT2 inhibitors. *Br J Cardiol*. 2012;19:26-29.

- Kemp A. Forxiga Approved in Japan for Type-1 Diabetes. Cambridge, UK: AstraZeneca PLC; 2019.
- Kemp A. Forxiga Approved in Europe for Type-1 Diabetes. Cambridge, UK: AstraZeneca PLC; 2019.
- Sanofi, Lexicon Pharmaceuticals. Zynquista™ Now Approved in the European Union for Treatment of Adults with Type 1 Diabetes. Paris, France and The Woodlands, TX: Sanofi and Lexicon Pharmaceuticals; 2019.
- Tucker ME. FDA Turns Down Sotagliflozin for Type 1 Diabetes. New York: Medscape; 2019.
- Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Goguen J. Hypoglycemic emergencies in adults. *Can J Diabetes*. 2018;42(Suppl 1):S109-S114.
- Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AYY, et al. SGLT2 inhibitor-associated diabetic ketoacidosis: clinical review and recommendations for prevention and diagnosis. *Clin Ther*. 2016;38:2654-2664. e2651.
- Priya G, Kalra S, Bhambri V. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 1 diabetes—a dangerous ally. *US Endocrinology*. 2017;13:75-78.
- Australian Diabetes Educators Association. *Clinical Guiding Principles for Sick Day Management of Adults with Type 1 and Type 2 Diabetes*. Canberra, ACT, Australia: Australian Diabetes Educators Association; 2016.
- Laffel LM, Limbert C, Phelan H, Virmani A, Wood J, Hofer SE. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: sick day management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl 27):193-204.
- Seattle Children's Hospital. In: Ness K, Hrachovec JB, Klee K, Leu MG, Magin J, eds. *Insulin Sick Day Management for Diabetes (Non-DKA) Pathway*. Seattle, WA: Seattle Children's Hospital; 2013.
- Dandona P, Mathieu C, Phillip M, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1): 24 week results from a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:864-876.
- Dandona P, Mathieu C, Phillip M, et al; DEPICT-1 Investigators. Efficacy and safety of Dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes: the DEPICT-1 52-week study. *Diabetes Care*. 2018;41:2552-2559.
- Mathieu C, Dandona P, Gillard P, et al; DEPICT-2 Investigators. Efficacy and safety of Dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (the DEPICT-2 study): 24-week results from a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2018;41:1938-1946.
- Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM, et al. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes: the EASE trials. *Diabetes Care*. 2018;41:2560-2569.
- Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, et al. *In vitro* properties and *in vivo* effect on urinary glucose excretion of BI 10773, a novel selective SGLT2 inhibitor. Paper presented at: 69th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; 2009; New Orleans, LA.
- Han S, Hagan DL, Taylor JR, et al. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats. *Diabetes*. 2008;57:1723-1729.
- Liang Y, Arakawa K, Martin T, et al. JN1-28431754/TA-7284, an SGLT inhibitor, lowers blood glucose and reduces body weight in obese and type 2 diabetic animal models. Paper presented at: 69th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; 2009; New Orleans, LA.
- Zambrowicz B, Freiman J, Brown PM, et al. LX4211, a dual SGLT1/SGLT2 inhibitor, improved glycemic control in patients with type 2 diabetes in a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92:158-169.
- Dobbins RL, Greenway FL, Chen L, et al. Selective sodium-dependent glucose transporter 1 inhibitors block glucose absorption and impair glucose-dependent insulinotropic peptide release. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;308:G946-G954.
- Rieg T, Masuda T, Gerasimova M, et al. Increase in SGLT1-mediated transport explains renal glucose reabsorption during genetic and pharmacological SGLT2 inhibition in euglycemia. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;306:F188-F193.
- Buse JB, Garg SK, Rosenstock J, et al. Sotagliflozin in combination with optimized insulin therapy in adults with type 1 diabetes: the North American inTandem1 Study. *Diabetes Care*. 2018;41:1970-1980.
- Danne T, Cariou B, Banks P, et al. HbA1c and Hypoglycemia reductions at 24 and 52 weeks with Sotagliflozin in combination with insulin in adults with type 1 diabetes: the European inTandem2 study. *Diabetes Care*. 2018;41:1981-1990.
- Garg SK, Henry RR, Banks P, et al. Effects of Sotagliflozin added to insulin in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:2337-2348.
- Astellas Pharma Inc., Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd. Approval of Suglat® tablets, selective SGLT2 inhibitor, for additional Indication of type 1 diabetes mellitus and additional dosage and administration in Japan. <https://www.astellas.com/en/news/14481>. Accessed February 25, 2019.
- European Medicines Agency. First Oral Add-on Treatment to Insulin for Treatment of Certain Patients with Type 1 Diabetes. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). London, England: European Medicines Agency; 2019.
- Garg SK, Peters AL, Buse JB, Danne T. Strategy for mitigating DKA risk in patients with type 1 diabetes on adjunctive treatment with SGLT inhibitors: a STICH protocol. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20:571-575.
- Danne T, Garg S, Peters AL, et al. International consensus on risk management of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes treated with Sodium-Glucose Cotransporter (SGLT) inhibitors. *Diabetes Care*. 2019;42(6):1147-1154.
- Kamalakkannan D, Baskar V, Barton DM, Abdu TA. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Postgrad Med J*. 2003;79:454-457.
- Morrison FJR, Movassaghian M, Seely EW, et al. Fetal outcomes after diabetic ketoacidosis during pregnancy. *Diabetes Care*. 2017;40:e77-e79.
- Dhatariya K. Blood ketones: measurement, interpretation, limitations, and utility in the management of diabetic ketoacidosis. *Rev Diabet Stud*. 2016;13:217-225.





INFORMAÇÃO DE SUPORTE

Informações adicionais de suporte podem ser encontradas on-line na Seção de Informação de Suporte no final deste artigo.

Como citar este artigo: Goldenberg RM, Gilbert JD, Hramiak IM, Woo VC, Zinman B. Sodium-glucose cotransporter inhibitors, their role in type 1 diabetes treatment and a risk mitigation strategy for preventing diabetic ketoacidosis: The STOP CAD Protocol. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:2192-2202. <https://doi.org/10.1111/dom.13811>.

RELATÓRIO RESUMIDO

Impacto da perda de peso intencional na doença renal diabética

John A. Holland MBBCh BAO¹  | William P. Martin MBBCh BAO²  |
Neil G. Docherty PhD^{2,3}  | Carel W. le Roux PhD^{2,3,4} 

Artigo original publicado no *DIABETES, OBESITY AND METABOLISM* 21(10): 2338-2341 (2019), Outubro 2019: Impact of intentional weight loss on diabetic kidney disease – John A. Holland MBBCh BAO, William P. Martin MBBCh BAO, Neil G. Docherty PhD and Carel W. le Roux PhD

¹ Departamento de Medicina, Hospital Universitário St. Vincent, Dublin, Irlanda

² Faculdade de Medicina UCD, Centro de Pesquisa de Complicações do Diabetes, Instituto de Pesquisa Biomolecular e Biomédica de Conway, Faculdade de Medicina, University College Dublin, Dublin, Irlanda

³ Departamento de Pesquisa Gastrocirúrgica e Educação, Instituto de Ciências Clínicas, Academia Sahlgrenska, Universidade de Gotemburgo, Gotemburgo, Suécia

⁴ Divisão de Ciência Investigativa, Colégio Imperial de Londres, Londres, Reino Unido

Correspondência

Prof. Carel W. le Roux, PhD, UCD School of Medicine, Diabetes Complications Research Centre, Conway Institute of Biomolecular and Biomedical Research, School of Medicine, University College Dublin, Dublin, Ireland. Eircode: D04 V1W8. E-mail: carel.leroux@ucd.ie

Informação sobre Financiamento

Este trabalho foi realizado dentro do Programa de Treinamento Acadêmico Clínico da Irlanda (*Irish Clinical Academic Training - ICAT*), financiado por Wellcome Trust e pelo Conselho de Pesquisa em Saúde, Número do Subsídio/Concessão: 203930/B/16/Z; Treinamento e Planejamento Nacional de Médicos do Serviço Executivo de Saúde e Divisão de Saúde e Assistência Social, Pesquisa e Desenvolvimento, Irlanda do Norte

Revisão por Pares

O histórico da revisão por pares deste artigo está disponível em <https://publons.com/publon/10.1111/dom.13813>.

Resumo

O diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) e a obesidade constituem pandemias interligadas que desafiam os sistemas de saúde nos países desenvolvidos, onde a doença renal diabética (DRD) é a causa mais comum de doença renal em estágio terminal. A obesidade acelera o declínio funcional renal em pessoas com DMT2. Estratégias para perda de peso intencional (PPI) nessa população são promissoras como uma forma de conter a progressão da DRD. No presente artigo, resumimos o impacto das estratégias de PPI (estratificadas por intervenção no estilo de vida, medicamentos e cirurgia metabólica) nos desfechos renais em pessoas obesas com DRD. Revisamos os bancos de dados Medline, EMBASE e Cochrane para localizar estudos de controle randomizados e estudos observacionais relevantes publicados entre 1 de agosto de 2018 e 15 de abril de 2019. Observamos que a PPI melhora os desfechos renais em presença de DRD e obesidade. A taxa de progressão da DRD diminui com a PPI, porém diferentes medições dos desfechos entre os estudos dificultam a comparação direta. Além disso, os meios estabelecidos para estimar a função renal são imperfeitos devido à perda de massa muscular magra com as estratégias de PPI. A escolha da estratégia ideal de PPI deve ser individualizada; trabalhos futuros devem estabelecer a eficácia comparativa das estratégias de PPI em pessoas obesas com DRD para melhor esclarecer essas decisões.

PALAVRAS-CHAVE

albuminúria, cirurgia bariátrica, biomarcadores, doença renal diabética, obesidade, diabetes mellitus tipo 2, perda de peso

1 | INTRODUÇÃO

A doença renal diabética (DRD) é a principal causa de doença renal em estágio terminal nos países desenvolvidos e eleva significativamente o risco de doença cardiovascular. Pelo menos 40% dos indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) complicada por obesidade desenvolvem DRD e destes, 30% progridem para doença renal em estágio terminal. A melhor

terapia clínica atual para a DRD enfatiza o controle intensivo da glicemia e da pressão arterial, bem como o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), retardando a taxa de declínio funcional renal ao invés de revertê-la.¹

Embora tenham sido feitos avanços no tratamento da DRD durante a década passada, principalmente a identificação de propriedades renoprotetoras dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2) e dos análogos

do receptor de peptídeo-1 do tipo glucagon (GLP-1RAs), os desafios persistem para pessoas obesas. Entre os indivíduos com diabetes de início na vida adulta, aqueles com diabetes grave resistente à insulina, caracterizado por resistência à insulina e alto índice de massa corporal, estão em maior risco de DRD (razão de risco 2,89) e doença renal em estágio terminal (razão de risco 4,89) em comparação com aqueles com diabetes leve relacionado à idade, apesar do controle glicêmico similar.² Este fato fornece uma justificativa para buscar novas abordagens para o tratamento da DRD, particularmente para tratar a hiperinsulinemia e aumentar a resposta ao tratamento através da perda de peso intencional (PPI).

2 | MÉTODOS

Pesquisamos os bancos de dados Medline, EMBASE e Cochrane para localizar publicações no período de 1 de agosto de 2018 a 15 de abril de 2019. Incluímos estudos clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais relatando as variáveis renais (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe], albuminúria, razão albumina:creatinina urinária [RAC], creatinina sérica, ou um parâmetro renal composto) entre indivíduos obesos com DMT2 submetidos a uma intervenção de PPI. As intervenções de PPI foram estratificadas como estilo de vida (aconselhamento dietético/prática de exercícios), medicação ou cirurgia metabólica.

Doze estudos no total (sete ECR, cinco estudos observacionais) foram incluídos com base na seguinte estrutura "PICD" (População, Intervenção, Controle, Desfecho): População: adultos com ≥ 18 anos de idade com um diagnóstico clinicamente atribuído de DMT2 e DRD; Intervenção: PPI na forma de intervenção na dieta e estilo de vida, farmacoterapia ou cirurgia metabólica; Controle: adultos com DMT2 e DRD não expostos a intervenções de PPI; e Desfechos: marcadores da função renal no DMT2 e na DRD, bem como eventos adversos emergentes associados a intervenções para perda de peso.

3 | RESULTADOS

3.1 | Intervenção no estilo de vida

O ECR Look-AHEAD comparou a intervenção intensiva no estilo de vida (IIEV), consistindo em planos de dieta e prática de exercícios, com suporte e educação sobre o diabetes (SED) em pessoas com obesidade e DMT2. Foi alcançada uma maior perda de peso no grupo da IIEV (perda de peso média de 8,6% em um ano no grupo da IIEV vs 0,7% no grupo de SED). Doença renal crônica (DRC) de risco muito alto ocorreu com menos frequência nos pacientes designados para o grupo da IIEV: 0,63%, *versus* 0,91% no grupo de SED.³

Dois estudos observacionais examinaram o papel da intervenção dietética e dos desfechos renais em pessoas com DRC. Friedman *et al*⁴ colocaram seis pessoas com obesidade, DMT2, TFGe <30 mL/min/1,73 m² ou albuminúria >30 mg/d em uma dieta cetogênica de calorias muito baixas de 800

kcal/d durante 3 meses. Foi observada uma perda mediana de peso de 14 kg durante 12 semanas. A creatinina sérica diminuiu 12%, com a cistatina C apresentando a mesma tendência; no entanto, a albuminúria não se alterou significativamente.⁴ Um grupo de pesquisa japonês usou uma dieta de baixa caloria (25-30 kcal/kg e 0,8 g/kg de proteína durante pelo menos 3 meses). Uma perda de peso média de 6 kg foi alcançada em 4 semanas, com a creatinina sérica diminuindo de $172,4 \pm 57,5$ para $130,8 \pm 46,9$ $\mu\text{mol/L}$ em 4 semanas durante o mesmo período de tempo.⁵

3.2 | Terapia médica

O estudo SCALE Diabetes randomizou 846 indivíduos com obesidade e DMT2 para liraglutida 3 mg, uma vez ao dia, liraglutida 1,8 mg, uma vez ao dia, ou placebo, uma vez ao dia.⁶ A porcentagem de perda de peso corporal em 56 semanas foi de 6%, 4,7% e 2% nos braços de liraglutida 3 mg, liraglutida 1,8 mg e placebo, respectivamente. Liraglutida 3 mg também demonstrou o maior impacto na albuminúria; a RAC diminuiu 18,4%, 10,8% e 2,3% nos braços de liraglutida 3 mg, liraglutida 1,8 mg e placebo, respectivamente.⁶ Os ECR LIRA-RENAL e LEADER também destacaram que a liraglutida retardou o início e a progressão da DRD.^{7,8}

De Lucas *et al*⁹ avaliaram o efeito de liraglutida 1,8 mg (com ou sem outros medicamentos para o diabetes) no controle glicêmico e na função renal durante 12 meses em pessoas com obesidade e DMT2 e DRC estágio 3B.⁹ A perda média de peso foi de 5,7 kg e os níveis de hemoglobina glicada caíram 1,45%. A TFGe aumentou em média 6 mL/min/1,73 m² juntamente com reduções da RAC.

Os inibidores do SGLT2 reduzem a taxa de declínio da TFGe e o início e persistência da albuminúria em pessoas com DMT2, independentemente de seu impacto no controle glicêmico, pressão arterial e perda de peso. O ECR CREDENCE avaliou o impacto da canagliflozina *versus* placebo em pessoas com DMT2 e DRC estágios 2 e 3 submetidas a uma dose estável de um inibidor do SRAA.¹⁰ A RAC mediana na fase basal foi de 927 mg/g. O índice de massa corporal na fase basal no CREDENCE foi de 31,2 kg/m², sendo alcançada uma perda de peso mediana modesta de 1,2 kg.¹⁰ A natriurese aumentada parece ser um elo mecanicista entre as propriedades renoprotetoras dos inibidores do SGLT2 e GLP-1RAs; o aporte aumentado de sódio tubular distal ativa o feedback tubuloglomerular, o que reduz a hipertensão glomerular e confere renoproteção no longo prazo. De fato, a secreção endógena de GLP-1 e a excreção urinária de sódio aumentam após cirurgia de bypass gástrico em Y-de-Roux (RYGB) e também podem, de maneira similar, ativar o feedback tubuloglomerular.

3.3 | Cirurgia metabólica

Alterações na albuminúria (RAC ≥ 3 mg/mmol) no acompanhamento de 5 anos foram relatadas em dois estudos clínicos randomizados sobre cirurgia metabólica.^{11,12} Mingrone *et al*¹¹ randomizaram indivíduos para RYGB, desvio biliopancreático com derivação biliopancreática (*duodenal switch*)

ou terapia médica intensiva (TMI). Em cada um dos braços do estudo, 16%, 11% e 27% dos indivíduos apresentavam albuminúria na fase basal, respectivamente. No acompanhamento de 5 anos, 0% nos braços submetidos a RYGB e desvio biliopancreático com derivação biliopancreática apresentou albuminúria, enquanto a albuminúria persistiu em 27% no braço da TMI.¹¹ Taxas de albuminúria na fase basal foram mais altas no STAMPEDE do que no ECR conduzido por Mingrone *et al* (34%, 24% e 20% nos braços submetidos a RYGB, gastrectomia vertical [GV] em manga e TMI, respectivamente).¹² A albuminúria diminuiu nos braços cirúrgicos no acompanhamento de 5 anos (19% no braço de RYGB e 11% no braço de GV, respectivamente), enquanto 22% no braço da TMI continuaram a apresentar albuminúria.¹¹ Portanto, aproximadamente 50% das pessoas submetidas à cirurgia metabólica se beneficiaram da remissão da albuminúria no acompanhamento de 5 anos.

As reduções percentuais medianas da TFGe no STAMPEDE no acompanhamento de 5 anos foram 8%, 6% e 1% nos braços de RYGB, GV e TMI, respectivamente.¹¹ Embora essas reduções na TFGe possam ser parcialmente explicadas por perda da massa muscular magra no pós-operatório, quando consideradas com reduções da albuminúria no acompanhamento de 5 anos nos braços cirúrgicos, a TFGe reduzida pode representar remissão da hiperfiltração glomerular após RYGB/GV e subsequente renoproteção no longo prazo.

Um total de 2458 indivíduos foi recrutado para o estudo observacional Avaliação Longitudinal de Cirurgia Bariátrica (*Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery - LABS-2*),¹³ dos quais 71% foram submetidos à RYGB, 25% à bandagem gástrica ajustável por laparoscopia e 5% a outros procedimentos cirúrgicos bariátricos. Na fase basal, 33% tinham diabetes e 9% apresentavam função renal anormal.¹³ A categoria de risco de DRC melhorou na maioria dos participantes até 7 anos após a cirurgia, particularmente naqueles em risco médio e alto de DRC na fase basal.¹³

O estudo longitudinal em Indivíduos Obesos Suecos (*Sweedish Obese Subjects - SOS*) comparou a cirurgia bariátrica aos cuidados habituais em 4047 indivíduos,¹⁴ dos quais 2037 receberam os cuidados habituais e 2010 foram submetidos à cirurgia metabólica, incluindo bandagem gástrica, gastroplastia vertical com bandagem ou RYGB. Todos os três tipos de cirurgia foram associados a uma menor incidência de albuminúria após 10 anos em comparação com os cuidados habituais, com a cirurgia de RYGB proporcionando as maiores reduções na albuminúria.¹⁴ O risco de doença renal em estágio terminal diminuiu em ~70% durante o acompanhamento médio de 18 anos na coorte do SOS.¹⁴ As tabelas S1 e S2 resumem os ECR e estudos observacionais das intervenções de PPI em pessoas com obesidade e DMT2, respectivamente.

4 | DISCUSSÃO

As intervenções no estilo de vida melhoram os desfechos renais no curto a médio prazo em pessoas com obesidade e DMT2, mas carecem de evidências durante períodos mais prolongados. Recentes adições ao algoritmo de medicação

para o DMT2, particularmente agonistas dos receptores GLP-1 e inibidores do SGLT2, devem retardar a taxa de progressão da DRD e reduzir a morbidade cardiovascular associada, uma vez adotada na prática clínica convencional. Apesar disso, a DRD continuará sendo uma doença progressiva para muitos, e são urgentemente necessárias estratégias para conter totalmente sua progressão. O risco reduzido de albuminúria e doença renal em estágio terminal endossam a cirurgia metabólica como uma intervenção eficaz para PPI com benefícios renoprotetores no longo prazo, embora não existam atualmente evidências originadas de ECR de alto nível investigando os desfechos renais em pessoas com obesidade e DMT2 submetidas à cirurgia metabólica.

A obesidade e o diabetes são doenças sistêmicas que causam danos cardíacos e renais simultâneos a órgãos-alvo, resultando em síndrome cardiorrenal do tipo V. A doença cardiovascular é a principal causa de óbito em pacientes com DRD. É cada vez mais reconhecido que as mudanças epigenéticas induzidas por hiperglicemia nas células cardíacas e renais podem perpetuar a perda funcional em curso nesses órgãos, um achado que confirma o efeito de “memória metabólica”, pelo qual os danos cardíacos e renais aos órgãos-alvo se acumulam apesar da intensificação do controle glicêmico anteriormente precário. A sinalização aberrante do GLP-1 desempenha um papel importante na progressão da doença renal e cardíaca no diabetes, e a sinalização aumentada do GLP-1 após a cirurgia de RYGB parece ser fundamental para os benefícios independentes da perda de peso na função cardíaca e renal observados após a cirurgia. De fato, Sardu *et al* examinaram os desfechos em pacientes com diabetes e insuficiência cardíaca que receberam terapia de ressincronização cardíaca e foram tratados com medicamentos hipoglicemiantes convencionais *versus* aqueles tratados com agonistas dos receptores GLP-1, e observaram que a carga de sintomas (classe da New York Heart Association) e a prevalência de arritmia estavam reduzidas neste último.¹⁵

A inflamação que acompanha a obesidade também contribui para a progressão da doença cardíaca e renal em pessoas com DRD. Os níveis do receptor do fator de necrose tumoral solúvel no plasma (sTNFR) 1 e sTNFR2 predizem o risco de doença renal em estágio terminal independentemente das variáveis clínicas convencionais em pessoas com DMT2.¹⁶ Os níveis de inflamação intrarrenal, manifestada por biomarcadores urinários, diminuem após a cirurgia metabólica.¹⁷ Sirtuin 6 (SIRT6) desempenha um papel fundamental no dano cardíaco no ambiente dismetabólico gerado pela obesidade. Um recente estudo italiano demonstrou o papel da SIRT6 na via inflamatória da gordura abdominal subcutânea em indivíduos pré-diabéticos obesos e mostrou que sua expressão era regulada pela terapia com metformina.¹⁸ As reduções no tecido adiposo e na inflamação sistêmica após cirurgia metabólica parecem conferir efeitos cardíacos e renais benéficos em órgãos-alvo em pessoas com diabetes. Três ECR estão em andamento para avaliar os potenciais benefícios renais da cirurgia metabólica em indivíduos com obesidade e DMT2 e ajudarão a definir melhor o papel da cirurgia metabólica no algoritmo de tratamento da DRD: Prevenção e Tratamento de Complicações do Diabetes com Cirurgia Gástrica ou Medicamentos Intensivos (*Prevention and Treatment of Diabetes*

Complications with Gastric Surgery or Intensive Medicines - PRODIGIES, NCT01974544),¹⁹ *Desfechos Metabólicos após Cirurgia Microvascular (Metabolic Outcomes after Microvascular Surgery - MOMS)*,²⁰ e *IMPROVE-T2D*.²¹

Conflito de interesses

Os autores não mantêm afiliações ou envolvimento financeiro relevantes com nenhuma organização ou entidade com interesse financeiro ou conflito financeiro com o tema em questão ou materiais discutidos no manuscrito. Isso inclui vínculo empregatício, consultorias, honorários, propriedade ou opções para compra de ações, testemunhos de especialistas, subsídios ou patentes recebidas ou pendentes ou royalties.

Contribuições dos autores

Todos os autores contribuíram para a concepção do título e conteúdo do manuscrito. J. A. H. e W. P. M. redigiram o manuscrito. N. G. D. e C. W. leR. fizeram uma revisão crítica do manuscrito quanto a conteúdo intelectual importante. Todos os autores revisaram e aprovaram a versão final do manuscrito.

ORCID

John A. Holland  <https://orcid.org/0000-0001-8663-7499>
 William P. Martin  <https://orcid.org/0000-0001-7005-3966>
 Neil G. Docherty  <https://orcid.org/0000-0002-0961-2607>
 Carel W. le Roux  <https://orcid.org/0000-0001-5521-5445>

REFERÊNCIAS

1. DCCT/EDIC Research Group, de Boer IH, Sun W, et al. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2011;365(25):2366-2376.
2. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 May; 6(5):361-369.
3. Look-AHEAD Research Group, Knowler WC, Bahnson JL, et al. Effect of a long-term Behavioral weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: the look AHEAD randomized clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(10):801-809.

4. Friedman AN, Chambers M, Kamendulis LM, Temmerman J. Shortterm changes after a weight reduction intervention in advanced diabetic nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Nov 7;8(11):1892-1898.
5. Saiki A, Nagayama D, Ohhira M, et al. Effect of weight loss using formula diet on renal function in obese patients with diabetic nephropathy. *Int J Obes*. 2005;29:1115-1120.
6. Davies MJ, Bergenstal RZ, Bode B, et al. Efficacy of Liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes. The SCALE diabetes randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(7):687-699.
7. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, et al. Efficacy and safety of Liraglutide versus placebo as add-on to glucose-lowering therapy in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (LIRA-RENAL): a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2016;39(2):222-230.
8. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee, LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-322.
9. de Lucas MDG, Bueno BA, Sierra JO. Liraglutide preserves renal function in overweight diabetic patients with stage 3 chronic kidney disease. *Eur J Intern Med*. 2017;44:e28-e29.
10. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al; CRENDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-2306.
11. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9997):964-973.
12. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al; STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes - 5-year outcomes. *N Engl J Med*. 2017;376(7):641-651.
13. Belle SH, Berk PD, Chapman WH, et al; LABS Consortium. Baseline characteristics of participants in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery-2 (LABS-2) study. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9(6):926-935.
14. Sjostrom L. Review of the key results from the Swedish obese subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013;273(3):219-234.
15. Sardu C, Paolisso P, Sacra C, et al. Cardiac resynchronization therapy with a defibrillator (CRTd) in failing heart patients with type 2 diabetes mellitus and treated by glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1 RA) therapy vs. conventional hypoglycemic drugs: arrhythmic burden, hospitalizations for heart failure, and CRTd responders rate. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):137.
16. Niewczasz MA, Gohda T, Skupien J, et al. Circulating TNF receptors 1 and 2 predict ESRD in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(3):507-515.
17. Bueter M, Dubb SS, Gill A, et al. Renal cytokines improve early after bariatric surgery. *Br J Surg*. 2010;97(12):1838-1844.
18. D'Onofrio N, Pieretti G, Ciccarelli F, et al. Abdominal fat SIRT6 expression and its relationship with inflammatory and metabolic pathways in pre-diabetic overweight patients. *J Mol Sci*. 2019;20(5):1153.
19. Pontificia Universidad Católica de Chile. Prevention and Treatment of Diabetes Complications with Gastric Surgery or Intensive Medicines (PRODIGIES). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01974544>. Accessed January 7, 2019.
20. Hospital Alemão Oswaldo Cruz, Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. Clinical Study on Metabolic Surgery Compared to the Best Clinical Treatment in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MOMS). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01821508>. Accessed January 7, 2019.
21. University of Colorado Denver School of Medicine Barbara Davis Center. Impact of Metabolic Surgery on Pancreatic, Renal and Cardiovascular Health in Youth with Type 2 Diabetes (IMPROVE-T2D). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03620773>. Accessed January 7, 2019.

INFORMAÇÃO DE SUPORTE

Informação adicional de suporte pode ser encontrada on-line na seção Informação de Suporte no final deste artigo.

Como citar este artigo: Holland JA, Martin WP, Docherty NG, le Roux CW. Impact of intentional weight loss on diabetic kidney disease. *Diabetes Obes Metab*. 2019;1-4. <https://doi.org/10.1111/dom.13813>.

RELATÓRIO RESUMIDO

Redução intensiva da glicose e risco de eventos vasculares e morte prematura em pacientes com diminuição da função renal: O estudo ADVANCE

Toshiaki Ohkuma PhD¹ | Sophia Zoungas PhD^{1,2} | Min Jun PhD¹ | Liu Lisheng MD³ | Giuseppe Mancia PhD⁴ | Michel Marre PhD⁵ | Anthony Rodgers PhD¹ | Bryan Williams PhD⁶ | Mark Woodward PhD^{1,7,8} | John Chalmers PhD¹ em nome do Grupo Colaborativo ADVANCE

¹Instituto George para Saúde Global, Universidade de Nova Gales do Sul, Sidney, Nova Gales do Sul, Austrália

²Faculdade de Saúde Pública e Medicina Preventiva, Universidade Monash, Melbourne, Victoria, Austrália

³Instituto da Liga Chinesa de Hipertensão, Pequim, China

⁴Instituto Auxológico Italiano, Universidade de Milão-Bicocca, Milão, Itália

⁵Departamento de Endocrinologia, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Universidade de Paris, Paris, França

⁶Instituto de Ciências Cardiovasculares, Colégio Universitário de Londres e Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde UCL Hospitals Biomedical Research Centre, Londres, Reino Unido

⁷Instituto George para Saúde Global, Universidade de Oxford, Oxford, Reino Unido

⁸Departamento de Epidemiologia, Universidade Johns Hopkins, Baltimore, Maryland

Artigo original publicado no *DIABETES, OBESITY AND METABOLISM* 22(3): 452-457 (2020), Março 2020: Intensive glucose-lowering and the risk of vascular events and premature death in patients with decreased kidney function: The ADVANCE trial – Toshiaki Ohkuma PhD, Sophia Zoungas PhD, Min Jun PhD, Liu Lisheng MD, Giuseppe Mancia PhD, Michel Marre PhD, Anthony Rodgers PhD, Bryan Williams PhD, Mark Woodward PhD and John Chalmers PhD on behalf of the ADVANCE Collaborative Group

Correspondência

John Chalmers, Royal Prince Alfred Hospital, Level 10, King George V Building, Missenden Rd, Camperdown, New South Wales 2050, Australia.
E-mail: chalmers@georgeinstitute.org.au

Informação sobre Financiamento

O estudo ADVANCE foi financiado por subsídios do Conselho Nacional de Pesquisa Médica em Saúde (NHMRC) da Austrália e Servier. T.O. recebe suporte da John Chalmers Clinical Research Fellowship do Instituto George. M.J. é financiado pelo programa de bolsas Scientia Fellowship da UNSW de Sidney. B.W. é Investigador Sênior do Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde (NIHR). M.W. é Membro de Pesquisa Principal do NHMRC da Austrália (1080206).

Revisão por Pares

O histórico da revisão por pares deste artigo está disponível em <https://publons.com/publon/10.1111/dom.13878>.

Resumo

Avaliar os efeitos do controle intensivo da glicose no risco de eventos clínicos importantes, de acordo com os níveis de taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) em pessoas com diabetes tipo 2. Dos 11.140 participantes do estudo ADVANCE, 11.096 com medições da TFGe na fase basal foram incluídos e classificados em três grupos de TFGe: ≥ 90 mL/min/1,73 m²; 60 a 89 mL/min/1,73 m²; e < 60 mL/min/1,73 m². A redução no risco relativo do controle intensivo aleatório da glicose com relação ao desfecho composto de eventos macro e microvasculares importantes, morte por todas as causas e morte cardiovascular não variou significativamente por nível de TFGe (*P* para heterogeneidade $\geq 0,49$). O risco de hipoglicemia grave aumentou com o controle intensivo da glicose; no entanto, esse risco não variou entre os grupos de TFGe (*P* para heterogeneidade = 0,83). O perfil risco-benefício do controle intensivo da glicose em pacientes com diabetes tipo 2 e função renal comprometida parece similar ao observado em indivíduos com função renal preservada.

PALAVRAS-CHAVE

doença cardiovascular, estudo clínico, controle glicêmico, hipoglicemia, diabetes tipo 2

1 | INTRODUÇÃO

O controle glicêmico reduz o risco de complicações diabéticas no longo prazo e, portanto, tem um papel fundamental no tratamento do diabetes.¹ No entanto, há

atualmente uma incerteza com relação ao equilíbrio risco-benefício da redução intensiva da glicose, particularmente no que se refere à morte prematura em pacientes com doença renal crônica (DRC).^{2,3} Embora o ajuste da

dose das terapias hipoglicemiantes ocorra em presença de declínio da função renal, os efeitos da redução intensiva da glicose nos desfechos clínicos nos diferentes níveis de função renal permanecem incertos.

O objetivo do presente estudo foi examinar se os efeitos da redução intensiva da glicose diferem entre os diferentes níveis de função renal definidos pela taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) em pessoas com diabetes tipo 2.

2 | MÉTODOS

2.1 | Desenho e população do estudo

O estudo Ação no Diabetes e Doença Vascular: Avaliação Controlada de Preterax e Diamicon de Liberação Modificada (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation - ADVANCE*) foi um estudo fatorial, randomizado, controlado para avaliar os efeitos do tratamento hipoglicemiante intensivo e da redução da pressão arterial nos desfechos vasculares em pessoas com diabetes tipo 2 (ClinicalTrials.gov number: NCT00145925).⁴⁻⁶ Resumidamente, 11.140 indivíduos com diabetes tipo 2 em alto risco de eventos cardiovasculares foram incluídos de 215 centros em 20 países e randomizados para controle intensivo da glicose baseado em gliclazida (de liberação modificada) (hemoglobina glicada-alvo [HbA_{1c}] ≤6,5% [47,5 mmol/mol]) ou para controle glicêmico padrão, com base nas diretrizes locais dos países participantes e em uma combinação em dose fixa de perindopril (2 mg) e indapamida (0,625 mg) ou placebo equivalente após um período inicial de 6 semanas, durante o qual eles mantiveram seu método habitual de controle da glicose e receberam perindopril e indapamida em combinação fixa. A dose e a titulação da terapia para controle da glicose durante o estudo ficaram a critério do médico responsável. Os participantes foram acompanhados por um período mediano de 5,0 anos. Foi obtida aprovação ética para o estudo do conselho de revisão institucional de cada centro. Todos os participantes forneceram por escrito o termo de consentimento livre e esclarecido.

2.2 | Avaliações da TFGe

Foi utilizada a equação Colaboração Epidemiológica da Doença Renal Crônica (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration - DRC-EPI*) para calcular a TFGe.⁷ Apenas participantes com medições da TFGe na fase basal foram incluídos ($n = 11.096$) e classificados em três grupos de TFGe: ≥ 90 mL/min/1,73 m²; 60 a <90 mL/min/1,73 m²; e <60 mL/min/1,73 m², orientados pelo estadiamento internacional de DRC,⁸ com os grupos de análise sendo mantidos razoavelmente grandes.

2.3 | Desfechos

Os desfechos avaliados nesta análise foram: (a) um composto de eventos cardiovasculares importantes (morte

por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal) e microvasculares importantes (novo evento ou agravamento de nefropatia ou retinopatia); (b) morte por todas as causas; (c) morte cardiovascular; (d) eventos coronários importantes; (e) eventos cerebrovasculares importantes; (f) novo evento ou agravamento de nefropatia; (g) novo evento ou agravamento de retinopatia; e (h) hipoglicemia grave, conforme definido anteriormente.⁶

2.4 | Análise estatística

As tendências lineares das características da fase basal entre as categorias foram testadas por análise de regressão linear e análise de regressão logística, conforme apropriado. Os níveis médios de HbA_{1c} durante o período de acompanhamento foram calculados por modelos lineares mistos, de acordo com o tratamento randomizado e o nível de TFGe na fase basal. Os efeitos do tratamento randomizado nos desfechos foram avaliados pelos modelos de regressão de Cox não ajustados de acordo com os subgrupos definidos pela TFGe na fase basal, com base no princípio de intenção de tratar. A heterogeneidade nos efeitos do tratamento entre os subgrupos foi testada adicionando termos de interação aos modelos relevantes. Análises de sensibilidade foram realizadas, nas quais os subgrupos de TFGe foram definidos como ≥ 90 mL/min/1,73 m²; 60 a <90 mL/min/1,73 m²; 45 a <60 mL/min/1,73 m²; e <45 mL/min/1,73 m². Realizamos também outras análises, nas quais os participantes foram agrupados de acordo com a razão albumina:creatinina urinária (RACU: <30 µg/mg; 30-150 µg/mg; ≥ 150 µg/mg) ou as categorias de risco do estudo Doença Renal: Melhorando os Desfechos Globais (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes - KDIGO*),⁸ com base na TFGe e RACU (baixa; média; alta/muito alta). As análises estatísticas foram realizadas usando SAS 7.11 (SAS Institute, Cary, Carolina do Norte). Um valor de P bilateral $<0,05$ foi estabelecido para indicar significância estatística.

3 | RESULTADOS

3.1 | Características da fase basal

Dos 11.096 participantes, 22% apresentavam TFGe ≥ 90 mL/min/1,73 m², 56% TFGe 60 a <90 mL/min/1,73 m² e 22% TFGe <60 mL/min/1,73 m² na fase basal (Tabela S1). Os participantes com TFGe mais baixa eram mais provavelmente mais idosos, apresentavam diabetes de duração mais longa, histórico de doença macro e microvascular e HbA_{1c} mais baixa na fase basal, IMC mais alto e níveis mais altos de RACU e menor probabilidade de serem tratados com metformina (todos P para tendência $<0,001$). A proporção de participantes tratados com gliclazida, outras sulfonilureias ou insulina não diferiu entre os subgrupos (P para tendência $\geq 0,08$).

3.2 | Efeitos do tratamento randomizado de controle intensivo da glicose de acordo com a TFGe da fase basal

Os níveis médios de HbA_{1c} durante o período de acompanhamento naqueles indivíduos do grupo de controle inten-

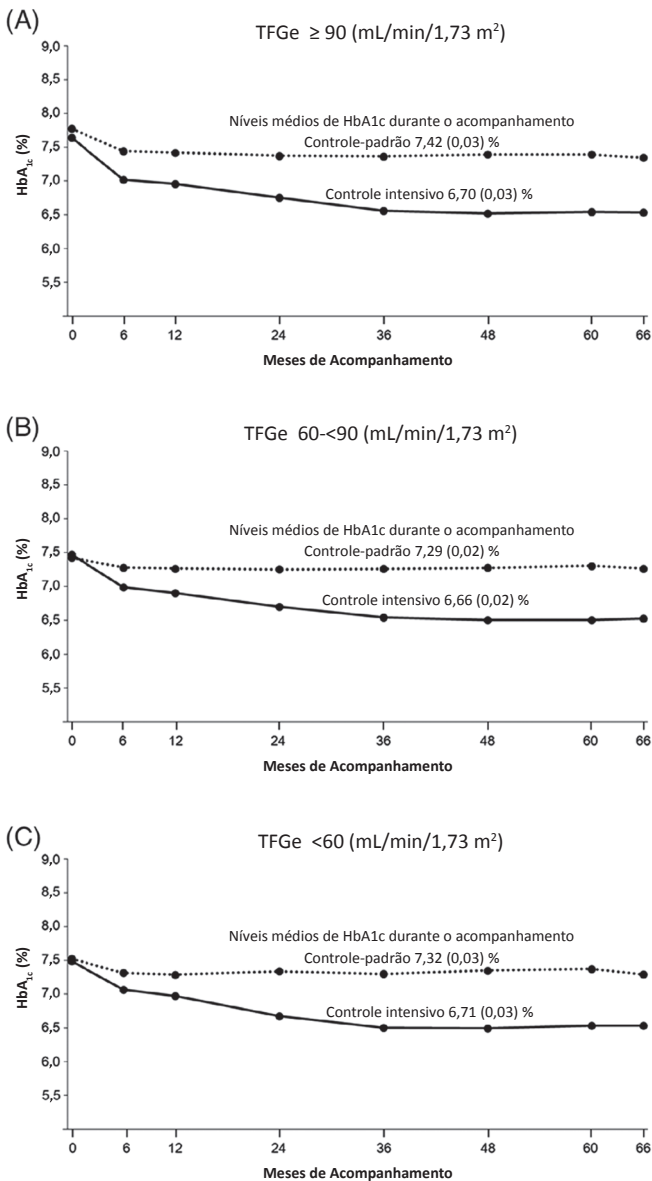


FIGURA 1 Níveis médios de hemoglobina glicada (HbA_{1c}) na fase basal e durante o acompanhamento de acordo com a estratégia de controle da glicose e taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) na fase basal. Os valores médios durante o acompanhamento são apresentados como média (DP).

sivo da glicose foram 6,70% (49,7 mmol/mol), 6,66% (49,3 mmol/mol) e 6,71% (49,8 mmol/mol) em participantes com TFGe ≥ 90 mL/min/1,73 m², 60 a <90 mL min/1,73 m² e < 60 mL/min 1,73 m², respectivamente (Figura 1). Os valores correspondentes foram mais altos no grupo de controle glicêmico padrão, em 7,42% (57,6 mmol/mol), 7,29% (56,2 mmol/mol) e 7,32% (56,5 mmol/mol) nos respectivos subgrupos de TFGe. A proporção de participantes que iniciaram o tratamento com insulina durante o acompanhamento entre aqueles que não usavam insulina na fase basal foi menor naqueles com TFGe mais baixa na fase basal (Tabela S2). Ao restringir a análise a participantes que nunca foram tratados com insulina durante o período do estudo, foram observadas reduções similares nos níveis de HbA_{1c} (Figura S1).

No geral, a redução intensiva da glicose reduziu significativamente o risco do composto de eventos macrovasculares e microvasculares importantes (razão de risco [RR] 0,89, IC

de 95% 0,82-0,97; Figura 2) e não houve evidência de heterogeneidade nos efeitos aleatórios entre os níveis de TFGe na fase basal (*P* para heterogeneidade = 0,51). As RRs correspondentes para morte por todas as causas, morte cardiovascular, eventos coronários importantes, eventos cerebrovasculares importantes, eventos novos ou agravamento de nefropatia e eventos novos ou agravamento de retinopatia foram 0,93 (IC de 95% 0,82-1,05), 0,87 (IC de 95% 0,73-1,03), 0,91 (IC de 95% 0,78-1,06), 0,96 (IC de 95% 0,81-1,15), 0,78 (IC de 95% 0,66-0,93) e 0,95 (IC de 95% 0,82-1,10), respectivamente, com reduções consistentes no risco nos subgrupos de TFGe (todos *P* para heterogeneidade $\geq 0,21$), com exceção de novos eventos ou agravamento de nefropatia (*P* para heterogeneidade = 0,03); entretanto, essa heterogeneidade não foi evidente quando a tendência nos efeitos entre os subgrupos foi examinada (*P* para tendência = 0,79). O risco de hipoglicemia grave aumentou com o controle intensivo da glicose (RR 1,86, IC de 95% 1,42-2,44) e esse risco aumentado não variou com base na TFGe na fase basal (*P* para heterogeneidade = 0,83). Os resultados foram amplamente os mesmos quando os participantes com TFGe <60 mL/min/1,73 m² foram divididos entre aqueles com TFGe <45 mL/min/1,73 m² e 45 a <60 mL/min/1,73 m² (Figura S2). Análises adicionais, nas quais os participantes foram classificados pela RACU na fase basal ou categoria de risco do KDIGO, também não mostraram heterogeneidade significativa nos efeitos da redução intensiva da glicose entre os subgrupos (Figuras S3 e S4).

4 | DISCUSSÃO

Na presente análise, a redução intensiva da glicose resultou em efeitos terapêuticos consistentes nos eventos vasculares e óbito entre pessoas com diabetes tipo 2 com diferentes níveis de TFGe. Embora a ocorrência de hipoglicemia grave fosse mais comum com níveis mais baixos de TFGe, o risco associado à redução intensiva da glicose foi semelhante entre os subgrupos de TFGe. Nossos resultados sugerem que o equilíbrio risco-benefício do controle intensivo da glicose em pessoas com diabetes tipo 2 com função renal comprometida pode ser semelhante ao observado em pessoas com função renal preservada.

O estudo ACCORD relatou anteriormente que o controle glicêmico intensivo em pacientes com diabetes tipo 2 com DRC aumentou significativamente o risco de mortalidade por todas as causas e cardiovascular, em comparação com o controle glicêmico padrão.² Uma explicação para isso pode ser um risco aumentado de hipoglicemia grave na DRC. A hipoglicemia grave está associada a um risco aumentado de morte^{9,10} e eventos cardiovasculares.⁹ Resumindo, foi sugerido que a redução intensiva da glicose em pacientes com DRC é prejudicial e inadequada.² No entanto, no estudo ACCORD, os subgrupos de DRC foram definidos pela RACU e TFGe² e não apenas pelas avaliações da função renal, que estão diretamente associadas à depuração renal e ajustes posológicos das terapias na DRC. Até onde sabemos, o presente estudo é o primeiro a relatar a consistência dos efeitos de redução intensiva da glicose do tratamento randomizado de acordo com o nível de TFGe. No geral, o controle intensivo da glicose reduziu o risco de morte cardiovascular e por todas as causas, bem como outros eventos vasculares, a uma extensão semelhante, independentemente do nível de TFGe na fase basal. O risco relativo de hipoglicemia grave associada à re-

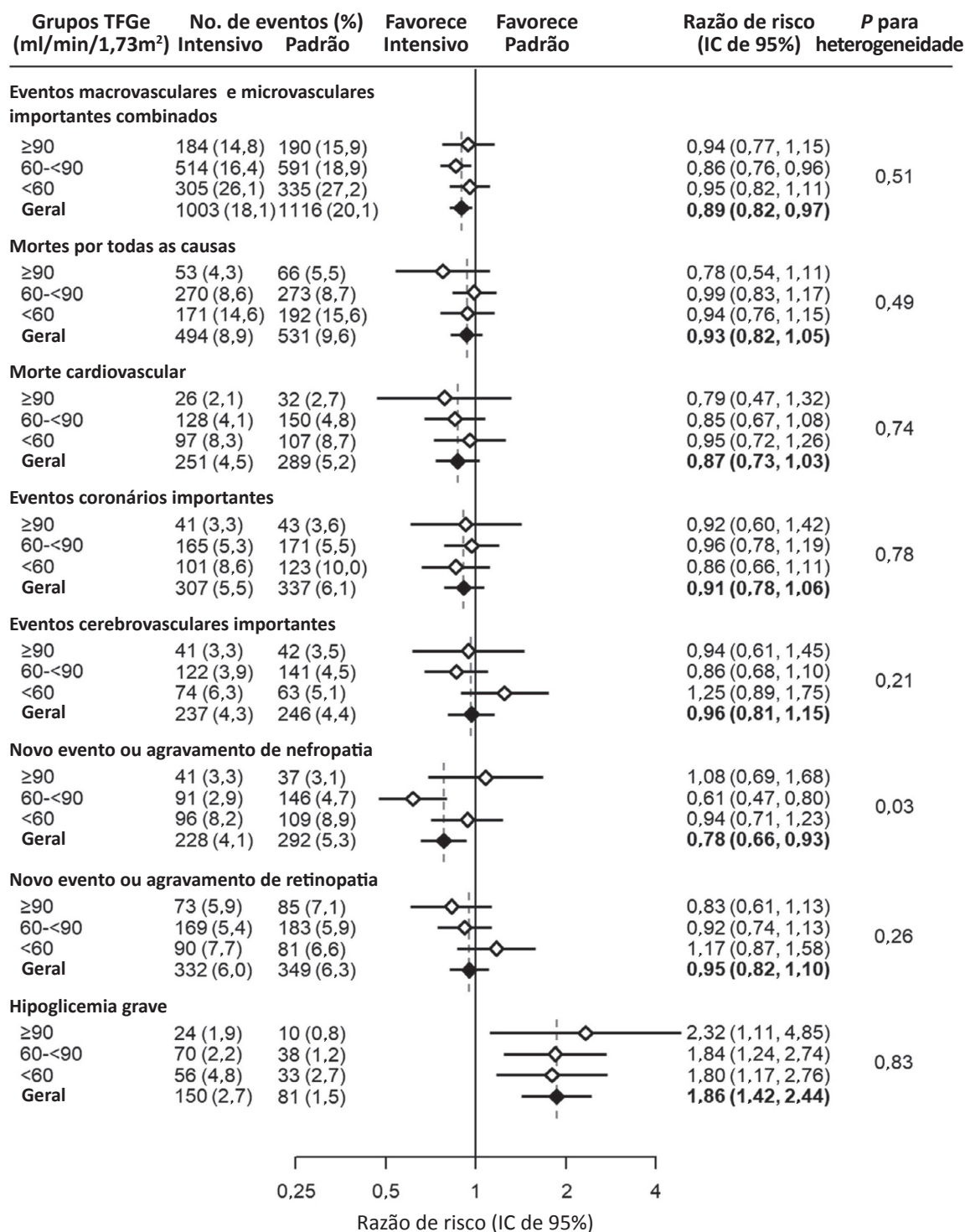


FIGURA 2 Efeitos randomizados do controle intensivo da glicose no risco de eventos clínicos importantes, de acordo com a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) na fase basal. As figuras em diamante brancas indicam as razões de risco (RRs) para subgrupos definidos pela TFGe na fase basal. As figuras em diamante pretas indicam as RRs gerais para o presente estudo. IC, intervalo de confiança.

dução intensiva da glicose também foi semelhante entre os subgrupos de TFGe. Tendências semelhantes foram observadas quando os participantes foram divididos em subgrupos com base na RACU ou na categoria de risco do KDIGO na fase basal (usando a TFGe e a RACU na fase basal), enquanto o estudo ACCORD mostrou evidências de danos associados à redução intensiva da glicose na DRC,² como mencionado acima. A razão para a inconsistência não é clara, mas pode ser

atribuível em parte à diferença nas características da população estudada e às abordagens para redução da glicose.^{11,12} Por exemplo, os participantes no ACCORD apresentam diabetes de maior duração (ACCORD: 10,9 anos,² ADVANCE: 7,9 anos) e manifestaram hipoglicemia grave com maior frequência com a redução intensiva da glicose¹¹ (ACCORD: RR 3,07 [IC de 95% 2,59, 3,63]; ADVANCE: RR 1,86 [IC de 95% 1,42, 2,44]), em comparação com os participantes do ADVANCE.

Esses achados sugerem que os benefícios no longo prazo da redução intensiva da glicose podem ser observados mesmo em pacientes com diminuição da função renal, embora seja necessária cuidadosa atenção para a ocorrência de hipoglicemia. Além disso, um controle mais intensivo da glicose diminuiu os níveis de HbA1c mesmo sem a administração de insulina, demonstrando, portanto, a eficácia potencial da intensificação glicêmica sem o início da insulina em pessoas com diminuição da função renal. Isso pode ter implicações clínicas importantes na prevenção de eventos vasculares e morte prematura nesses pacientes.

Os pontos fortes do presente estudo incluem a grande amostra recrutada internacionalmente, acompanhamento prolongado e a rigorosa adjudicação centralizada dos desfechos, que possibilitou uma avaliação precisa dos efeitos do tratamento randomizado em diferentes níveis de TFGe. Entretanto, os participantes do estudo consistiram daqueles incluídos em um estudo randomizado, o que pode limitar a aplicabilidade dos resultados a populações gerais mais amplas com diabetes.

Concluindo, nossos resultados sugerem que uma estratégia de controle glicêmico intensivo pode ser recomendada para pacientes com diabetes tipo 2 com função renal comprometida, bem como para aqueles com função renal preservada. É justificada atenção à prevenção da hipoglicemia em todos os níveis de função renal.

AGRADECIMENTOS

O estudo ADVANCE foi financiado por subsídios do Conselho Nacional de Pesquisa Médica em Saúde (NHMRC) da Austrália e Servier. T.O. recebe suporte da John Chalmers Clinical Research Fellowship do Instituto George. M.J. é financiado pelo programa de bolsas Scientia Fellowship da UNSW de Sidney. B.W. é Investigador Sênior do Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde (NIHR). M.W. é Membro de Pesquisa Principal do NHMRC da Austrália (1080206).

Conflito de interesses



T.O. e L.L. não relatam conflitos de interesse. S.Z. relata participação em conselhos consultivos, comitês de especialistas ou encontros educacionais não relacionados ao trabalho submetido em nome da Universidade Monash para Boehringer-Ingelheim, Sanofi, AstraZeneca, Novo Nordisk e MSD Austrália (pagamento à instituição). M.J. relata ter recebido suporte financeiro do NHMRC da Austrália (Subsídio do Projeto: 1148060) e subvenção irrestrita da VentureWise (uma subsidiária comercial de propriedade integral da NPS MedicineWise) para conduzir um projeto comissionado financiado pela AstraZeneca. G.M. relata honorários pessoais de Servier Laboratories, Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Medtronic, Novartis, Grupo Menarini, Recordati e Takeda Pharmaceutical Company. M.M. recebeu honorários pessoais de Novo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly, Merck Sharp e Dohme, Abbott, Novartis, Servier e AstraZeneca e subsídio financeiro de Novo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly, Merck Sharp e Dohme e Novartis. A.R. recebe salário em parte da George Health Enterprises, o braço social da empresa The George Institute. George Health Enterprises recebeu investimento para desenvolver combinações em doses fixas contendo aspirina, estatina e medicações hipotensoras. B.W. reporta honorários como palestrante de Servier, Novartis, Daiichi

Sankyo, Pfizer e Boehringer Ingelheim e é membro de comitês diretores de estudos para Novartis, Relypsa e Vascular Dynamics. M.W. reporta honorários de consultoria da Amgen e Kirin e suporte através de uma bolsa do NHMRC da Austrália (APP1080206) e Subsídio do Programa (APP1149987). JC recebeu subsídios para pesquisa do NHMRC da Austrália e da Servier para o estudo ADVANCE e acompanhamento pós-estudo ADVANCE-ON, e honorários para palestras sobre esses estudos em encontros científicos e relata suporte por meio de subsídios do Programa de Subsídios APP1149987 do NHMRC da Austrália.

Contribuições dos autores

T.O., S.Z., M.J., M.W. e J.C. contribuíram para o conceito e a justificativa do estudo e a interpretação dos resultados e elaboraram o manuscrito. T.O. realizou análise estatística com orientação de M.W. Todos os autores contribuíram para a discussão e revisaram e editaram o manuscrito. J.C. é o responsável por este trabalho e, como tal, teve pleno acesso a todos os dados do estudo e assume a responsabilidade pela integridade dos dados e precisão da análise dos dados.

ORCID

Toshiaki Ohkuma  <https://orcid.org/0000-0001-8105-7102>
Mark Woodward  <https://orcid.org/0000-0001-9800-5296>

REFERÊNCIAS

- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669-2701.
- Papademetriou V, Lovato L, Doumas M, et al; ACCORD Study Group. Chronic kidney disease and intensive glycemic control increase cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int*. 2015;87(3):649-659.
- Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, et al; ADVANCE-ON Collaborative Group. Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care*. 2016;39(5):694-700.
- ADVANCE Management Committee. Study rationale and design of ADVANCE: action in diabetes and vascular disease—preterax and diamicronMR controlled evaluation. *Diabetologia*. 2001;44(9):1118-1120.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9590):829-840.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-2572.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-612.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):1-150.
- Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al; ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*. 2010;363(15):1410-1418.
- Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*. 2010;340:b4909.
- Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(11):2288-2298.
- American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(suppl 1):S1-S186.

INFORMAÇÃO DE SUPORTE

Informação adicional de suporte pode ser encontrada on-line na seção Informação de Suporte no final deste artigo.

Como citar este artigo: Ohkuma T, Zoungas S, Jun M, et al. Intensive glucose-lowering and the risk of vascular events and premature death in patients with decreased kidney function: The ADVANCE trial. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22:452-457. <https://doi.org/10.1111/dom.13878>.

AZUKON® MR (gliclazida). Registro MS - 1.0525.0019. **USO ORAL. USO ADULTO. MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA. Composição, Forma farmacêutica e Apresentação:** AZUKON® MR 30 mg: cada comprimido de liberação prolongada contém 30 mg de gliclazida, embalagens com 30 ou 60 comprimidos. **Indicações:** no tratamento de: diabetes tipo 2, diabetes no obeso, diabetes no idoso, diabetes com complicações vasculares. **Contraindicações:** hipersensibilidade à gliclazida, ou a outras sulfonilureias ou sulfonamidas, ou a qualquer um dos excipientes utilizados; diabetes tipo 1; pré-coma e coma diabético, cetoacidose diabética; insuficiência renal ou hepática grave; tratamento com miconazol; durante a amamentação. **Precauções e Advertências:** é importante ter uma ingestão regular de carboidratos, atenção quando há um desequilíbrio entre atividade física e ingestão de carboidrato, superdosagem, disfunções endócrinas, administração concomitante de outros medicamentos devido ao risco de hipoglicemia. A farmacocinética e/ou farmacodinâmica da gliclazida pode ser alterada em pacientes com insuficiência hepática ou insuficiência renal grave. Atenção a episódios de febre, trauma, infecções ou cirurgia que podem ocorrer desequilíbrio glicêmico. Medicamentos da classe das sulfonilureias podem causar anemia hemolítica em pacientes que apresentam deficiência da enzima glicose-6-fosfato-desidrogenase. **AZUKON® MR** não possui nenhuma interferência conhecida na habilidade de dirigir ou operar máquinas. No entanto, os pacientes deverão ser alertados sobre os sintomas da hipoglicemia. **Gravidez: Categoria de risco na gravidez: C.** Não existem dados clínicos ou a quantidade de dados é limitada sobre o uso de gliclazida em mulheres grávidas e existem poucos dados sobre outras sulfonilureias. A substituição da terapia hipoglicemiante oral por insulina é recomendada desde o momento que a gravidez é planejada ou assim que a gravidez for descoberta. **Lactação:** Não existem dados clínicos disponíveis sobre a excreção da gliclazida ou de seus metabólitos no leite materno. Levando em consideração o risco de hipoglicemia neonatal, esse medicamento é contraindicado durante a amamentação. **Interações Medicamentosas:** Produtos que podem aumentar o risco de hipoglicemia: miconazol, fenilbutazona, álcool, outros antidiabéticos orais como agonistas de GLP-1, betabloqueadores, IECA, antagonistas dos receptores H2, IMAO, sulfonamidas, claritromicina e AINEs. Produtos que podem aumentar os níveis de glicose no sangue: danazol, clorpromazina, glicocorticoides, ritodrina, salbutamol, terbutalina, *Hypericum Perforatum*. Produtos que podem causar disglucemia: fluoroquinolonas. Associações que devem ser consideradas: varfarina, as sulfonilureias podem potencializar o efeito do anticoagulante, havendo assim a necessidade do ajuste das doses. **Reações Adversas:** pode levar à ocorrência de hipoglicemia se as refeições forem puladas ou realizadas em intervalos irregulares. Distúrbios gastrointestinais podem ser relatados. Outros sintomas menos comuns são: reações cutâneas e subcutâneas, distúrbios sanguíneos e linfáticos, distúrbios hepatobiliares, distúrbios visuais. **Posologia:** a dose diária pode variar de 1 a 4 comprimidos ao dia, isto é, de 30 a 120 mg, em uma única tomada, por via oral, no café da manhã. Recomenda-se engolir os comprimidos inteiros com um copo de água. Se uma dose for esquecida, a dose seguinte não deve ser aumentada. **Populações Especiais: Idosos:** não há necessidade de ajuste das doses habituais. **Insuficiência Renal:** em pacientes com insuficiência renal leve a moderada, o regime terapêutico utilizado deve ser o mesmo que para os pacientes com função renal normal, sob monitoramento cauteloso. **Insuficiência Hepática:** em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada, o regime terapêutico utilizado deve ser o mesmo que para os pacientes com função hepática normal, sob monitoramento cauteloso. **Pacientes com risco de Hipoglicemia** (desnutrido, doença vascular difusa): iniciar o tratamento sistematicamente com a dose mínima de 30 mg por dia. **Crianças:** a segurança e eficácia de **AZUKON® MR** não foram estabelecidas em crianças e adolescentes. **(Fev 2020) VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

Contraindicação: hipersensibilidade aos componentes da fórmula e *Diabetes Mellitus tipo 1.*

Interação Medicamentosa: glicocorticoides.

Referências bibliográficas: 1. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2008;358: 2560-72. 2. Satoh J et al. Secondary sulfonylurea failure: comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide. Diabetes Res Clin Pract, 2005; 70(3):291-297. 3. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz sobre aspectos específicos de Diabetes (tipo 2) relacionados à Cardiologia – 2014. Vol. 102, nº 5, Supl. 4. Colagiuri S, Matthews D, Leiter LA, Chan SP, Sesti G, Marre M. The place of gliclazide MR in the evolving type 2 diabetes landscape: A comparison with other sulfonylureas and newer oral antihyperglycemic agents. Diabetes Res Clin Pract. 2018 Sep;143: 1-14. Epub 2018 May 24. 5. Tessier D, Dawson K, Tetrault JP, et al. Glibenclamide vs gliclazide in type 2 diabetes of the elderly. Diabet Med. 1994; 11: 974-980. 6. Veitch PC, Clifton-Bligh RJ. Long-acting sulfonylureas – longacting hypoglycaemia. Med J Aust. 2004; 180: 84-85. 7. Chan S P, Colagiuri S. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide versus other insulinotropic agents. Diabetes Res Clin Pract. 2015; 110(1):75-81.



Referência: **INDAPEN 1.** 7ª DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, Sociedade Brasileira de Cardiologia • ISSN-0066-782X • Volume 107, Nº 3, Supl. 3, Setembro 2016. **2.** Burnier M, Bakris G, Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? J Hypertens. 2019 Aug;37(8):1574-1586.

INDAPEN® SR (indapamida). Registro MS - 1.0525.0017. **USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS DE IDADE. MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA. Composição, Forma farmacêutica e Apresentação:** INDAPEN® SR 1,5 mg: cada comprimido revestido de liberação prolongada contém 1,5 mg de indapamida, embalagens com 30 ou 60 comprimidos. **Indicação:** é indicado no tratamento de hipertensão arterial essencial. **Contraindicações:** hipersensibilidade a substância ativa, outras sulfonamidas ou a qualquer outro componente da fórmula; insuficiência renal grave; encefalopatia hepática ou insuficiência hepática grave; hipocalemia. **Precauções e Advertências:** em caso de insuficiência hepática, os diuréticos tiazídicos relacionados podem causar encefalopatia hepática. A natremia deve ser avaliada antes de iniciar o tratamento e depois, em intervalos regulares; todo tratamento diurético pode provocar uma hiponatremia, com consequências graves. Este medicamento contém açúcar (lactose), portanto deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes. Este medicamento não deve ser utilizado em casos de galactosemia, síndrome de má absorção de glicose e galactose ou deficiência de lactase (doenças metabólicas raras). **Este medicamento pode causar doping.** **Gravidez:** não existem dados ou a quantidade é limitada sobre o uso de indapamida em mulheres grávidas. Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de indapamida durante a gravidez. **Lactação:** não existe informação suficiente sobre a excreção da indapamida e seus metabólitos no leite humano. A indapamida não deve ser utilizado durante a amamentação. **Interações Medicamentosas:** lítio; antiarrítmicos da classe Ia; antiarrítmicos da classe III; antipsicóticos como fenotiazinas, benzamidas e butirofenonas; AINEs; inibidores seletivos da COX-2; ácido salicílico; IECA; baclofeno; digitálicos; alopurinol, diuréticos poupadores de potássio; metformina; contrastes iodados; antidepressivos tricíclicos; ciclosporina; tacrolimus; corticosteróides. **Reações Adversas:** mais frequentemente relatadas são reações de hipersensibilidade, principalmente dermatológicas, nos pacientes que possuem predisposição as reações alérgicas e asmáticas, e exantema maculopapular. **Posologia:** os comprimidos devem ser ingeridos com copo de água, preferencialmente pela manhã e não devem ser mastigados, em uma dose única diária. O aumento da dose não aumenta a ação anti-hipertensiva da indapamida enquanto aumenta seu efeito diurético. **(Fev 2020) VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

CONTRAINDICAÇÃO: hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: antiarrítmicos da classe I.

Indapen[®] SR indapamida

MAIS VERSATILIDADE PARA CONTROLAR A HIPERTENSÃO¹

-  **MELHOR EFICÁCIA ANTI-HIPERTENSIVA**
do que HCT e VIDA MÉDIA SUPERIOR
24 HORAS²
-  **OPÇÃO PREFERENCIAL EM
PACIENTES: DIABÉTICOS, IDOSOS
E COM HISTÓRICO DE AVC²**



 /torrentbrasil
 @torrentbrasil
www.torrent.com.br
www.torrentonline.com.br

 www.torrent.com.br
0800-770-8818
Serviço de Atendimento Torrent

 **torrent**
PHARMA

PARA MAIS INFORMAÇÕES, CONSULTE A BULA RESUMIDA E REFERÊNCIAS EM OUTRA PÁGINA DESSA PUBLICAÇÃO.

7902794 / Data de veiculação Maio/2020

rosucor[®]
rosuvastatina cálcica

HÁ **10** anos,
A ROSUVASTATINA DO CORAÇÃO¹

UM MARCO NA HISTÓRIA. A MARCA DO AGORA.

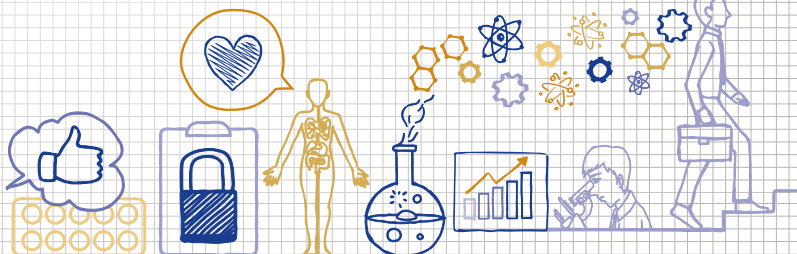
LANÇAMENTO

LANÇAMENTO



POTÊNCIA

- A ESTATINA MAIS POTENTE NA REDUÇÃO DE LDL-C³
- METAS DE LDL-C ALCANÇADAS POR 89% DOS PACIENTES EM ATÉ 6 SEMANAS⁴



* Tratamento diário.²

ROSUCOR[®] (rosuvastatina cálcica). Registro MS - 1.0525.0043. **USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS. MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA. Composição, Forma farmacêutica e Apresentações:** ROSUCOR[®] 10mg: cada comprimido revestido contém 10,40mg de rosuvastatina cálcica; embalagens com 10, 30, 60 e 100 comprimidos; ROSUCOR[®] 20mg: cada comprimido revestido contém 20,80mg de rosuvastatina cálcica; embalagens com 10, 30, 60 e 100 comprimidos. **Indicações:** deve ser usado como adjuvante à dieta quando a resposta à dieta e aos exercícios é inadequada em pacientes adultos com hipercolesterolemia, é indicado para: redução do LDL-colesterol, colesterol total e triglicérides elevados; tratamento da hipertrigliceridemia isolada; redução do colesterol total e LDL-C em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica; retardamento ou redução da progressão da aterosclerose. Em crianças e adolescentes de 6 a 17 anos de idade é indicado para redução do colesterol total, LDL-C e ApoB em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HeFH). **Contraindicações:** é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à rosuvastatina cálcica ou aos outros componentes da fórmula e para pacientes com doenças hepáticas ativas. **Precauções e Advertências:** ROSUCOR[®] deve ser usado com cautela em pacientes que consomem quantidades excessivas de álcool e/ou que tenham uma história de doença hepática. Efeitos musculoesqueléticos, como miopatia, mialgia e, raramente, rabdomiólise podem ocorrer em pacientes tratados com rosuvastatina. Pode se observar um aumento nos níveis de HbA_{1c} e glicose sérica em pacientes que fazem uso de rosuvastatina. **Este medicamento contém lactose, portanto, deve ser usado com cautela por pacientes com intolerância a lactose. Gravidez e Lactação:** a segurança da rosuvastatina durante a gravidez e a lactação não foi estabelecida. Mulheres com potencial de engravidar devem usar métodos contraceptivos apropriados. **Interações Medicamentosas:** antiácidos e cetoconazol. **Reações Adversas:** os eventos adversos geralmente são leves e bem tolerados. Os mais comuns são: cefaleia, mialgia, astenia, constipação, vertigem, náuseas e dor abdominal. **Posologia:** deve ser administrado por via oral, a qualquer hora do dia, com ou sem a ingestão de alimentos. A dose usual é de 10 a 40 mg uma vez ao dia. A dose máxima diária é de 40 mg, se necessário, o ajuste de dose pode ser feito em intervalos de 2 a 4 semanas. **Hipercolesterolemia primária (incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica), dislipidemia mista, hipertrigliceridemia isolada e tratamento da aterosclerose:** a dose inicial habitual é de 10 mg uma vez ao dia. **Hipercolesterolemia familiar homozigótica:** recomenda-se uma dose inicial de 20 mg uma vez ao dia. **Crianças e adolescentes de 6 a 17 anos de idade:** em crianças de 6 a 9 anos de idade com hipercolesterolemia familiar heterozigótica a dose usual é de 5 mg a 10 mg uma vez ao dia por via oral. **Populações Especiais:** Idosos: utiliza-se a faixa de dose habitual. **Insuficiência Renal:** dose habitual para pacientes com insuficiência renal de leve a moderada. Para pacientes com insuficiência renal grave, dose não deve exceder 10mg uma vez ao dia. **Insuficiência Hepática:** dose habitual para pacientes com insuficiência hepática de leve a moderada. Já nos pacientes com insuficiência hepática grave há um risco a exposição sistêmica, com isso doses superiores a 10mg deve ser considerada. **Raça:** a dose inicial de 5 mg de rosuvastatina deve ser considerada para pacientes descendentes asiáticos. Estudos de farmacocinética mostraram um aumento na exposição em pacientes descendentes asiáticos comparados com pacientes caucasianos. **(Fev2020) VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

Contraindicação: hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Interação Medicamentosa: cetoconazol.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: 1. Close-up. RM Performance, abril/2020. 2. Site Consulta Remédios. Disponível em: <https://consultaremedios.com.br/rosucor/p>. Acesso em: 29 abr 2020. 3. Olsson AG. Statin therapy and reductions in low-density lipoprotein cholesterol: initial clinical data on the potent new statin rosuvastatin. Am J Cardiol. 2001 Mar 8;87(5A):33B-36B. 4. Jones PH, et al; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). Am J Cardiol. 2003;93(2):152-160.

Proibida a distribuição. Material dirigido unicamente a profissionais da saúde habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos. Produzido em maio/2020. - © - Direitos reservados. Proibida a reprodução total ou parcial sem a autorização do titular.

Maio/2020

7902794 / Data de veiculação Maio/2020

