



Efeitos dos Ar-GLP1 na redução do Acidente Vascular Cerebral no Diabetes mellitus tipo 2:

Uma subanálise do Estudo Rewind¹

por Dr. Jose Francisco Kerr Saraiva

CRM: SP 37527

Único

com **prevenção primária de DCV²**



Além de eficácia sustentada em **redução de HbA1c** e de **peso³**.

Efeitos dos GLP1-A na redução do Acidente Vascular Cerebral no Diabetes Mellitus tipo 2: Uma subanálise do Estudo Rewind

Jose Francisco Kerr Saraiva MD, PhD, FACC, FESC

Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina da PUC Campinas Instituto de Pesquisa, Inovação Tecnológica e Educação da Santa Casa de São Paulo

O acidente vascular cerebral (AVC) é a segunda principal causa de morte em todo o mundo e no Brasil⁴. Entre as doenças cardiovasculares (DCV), considera-se o AVC a principal causa de incapacidade, levando o indivíduo a um amplo espectro de complicações que vão desde a perda da capacidade laboral até a incapacidade grave com perda de autonomia⁴. Estima-se que aproximadamente um terço de todos os pacientes com AVC permanecem dependentes de cuidados de suporte⁵.

Embora a incidência de mortes relacionadas ao AVC esteja diminuindo em todo o mundo, o número de pacientes com AVC vem aumentando constantemente em função do envelhecimento associado a fatores de risco coexistentes nessa população⁶.

Entre os múltiplos fatores de risco para o desenvolvimento de AVC, o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é um importante fator de risco para AVC, e aproximadamente 20%-33% dos pacientes com AVC agudo são portadores de DM2⁷.

Ressalta-se que o DM2 está associado a outros fatores de risco para a DCV, como hipertensão,

dislipidemias, obesidade, resistência à insulina, inflamação, entre outros marcadores de risco⁷. É de longa data que se estuda a fisiopatologia da aterogênese nos vários territórios vasculares desencadeantes das complicações macrovasculares, em particular àquelas encontradas no AVC⁸.

Utilizados há mais de uma década na prática clínica, os agonistas do receptor do peptídeo semelhante a glucagon 1 (glucagon like peptide-1-GLP-1) são uma classe de fármacos anti-hiperglicemiantes que têm um perfil favorável na proteção cardiovascular e cerebral, preservando as células neuronais e inibindo sua degeneração^{9,10}.

Estudos para a avaliação de desfechos cardiovasculares em indivíduos com DM2 demonstraram que os agonistas do receptor de GLP-1 (ARGLP-1) reduziram esses eventos¹¹. Em uma recente metanálise envolvendo os principais estudos de desfechos cardiovasculares com GLP-1, nos quais participaram mais de 60.000 indivíduos, observou-se a redução de eventos cardiovasculares maiores (major adverse cardiovascular events - MACE), em 14% (Hazard Ratio 0,86 [Intervalo de Confiança 95% 0,80-0,93]; $p < 0,0001$)¹¹. Ao avaliar os



componentes do desfecho primário composto (MACE) separadamente, o uso de ARGLP-1 levou a uma redução do risco por morte por causas cardiovasculares (HR 0,87 [IC 0,80-0,94]; $p=0,0010$), infarto do miocárdio fatal ou não fatal (HR 0,90 [IC 0,83-0,98]; $p=0,020$) e acidente vascular cerebral fatal ou não fatal (HR 0,83 [0,76-0,92; $p=0,0002$)]¹¹. Ressalta-se que, à exceção do REWIND¹², a presente metanálise foi construída a partir de estudos que contemplaram a inclusão de indivíduos com DM2 predominantemente em prevenção secundária¹¹.

O estudo REWIND foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, realizado em 24 países entre os quais, o Brasil. Incluiu homens e mulheres (com idade ≥ 50 anos) com DM2 cuja HbA1c era igual ou menor que 9,5% em doses estáveis de até dois medicamentos hipoglicemiantes orais com ou sem terapia com insulina basal¹².

Entre as diferenças do Estudo REWIND quando comparado a outros estudos prospectivos com AGLP-1 está a inclusão de uma elevada taxa de participantes em prevenção primária. Enquanto nos outros estudos a taxa de indivíduos nessa condição foi por volta de 20%, no REWIND 68,51% dos indivíduos encontravam-se em prevenção primária.

Os participantes foram aleatoriamente designados (1:1) para injeções subcutâneas semanais de 1,5 mg de dulaglutida ou placebo. O desfecho primário foi a primeira ocorrência de qualquer componente do desfecho composto, que incluiu infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou morte por causas cardiovasculares ou desconhecidas.

Como resultados principais observou-se que a dulaglutida reduziu em 12% ($p=0,026$)

a ocorrência de infarto do miocárdio e AVC não fatais e morte CV¹². Mais recentemente foi publicada a subanálise dos efeitos da dulaglutida na redução do AVC no estudo REWIND¹³. Os AVCs foram classificados como fatais ou não fatais e como isquêmicos, hemorrágicos ou indeterminados.

Durante um acompanhamento médio de 5,4 anos, os desfechos cerebrovasculares e outros desfechos cardiovasculares foram avaliados e classificados. Ocorreram 158 (3,2%) eventos de AVC entre os 4.949 participantes atribuídos para usar a dulaglutida e 205 (4,1%) dos 4.952 participantes atribuídos a placebo (taxa de risco (HR 0,75, IC 0,59-0,94, $p=0,012$).

A dulaglutida também reduziu o composto de AVC não fatal ou morte por todas as causas (HR 0,88, IC 0,79-0,98; $p=0,017$) e AVC incapacitante (HR 0,74, IC 0,56-0,99;

p=0,042). Os autores concluíram, portanto, que o uso prolongado de dulaglutida reduziu a taxa de AVC isquêmico clinicamente relevante em indivíduos com DM2¹³.

Dessa forma o estudo REWIND foi o primeiro grande estudo prospectivo a demonstrar a redução de AVC numa população composta por indivíduos na maioria em situação de prevenção primária^{12,13}. Conforme exposto anteriormente, esses dados chamam a atenção para a redução significativa de AVC que muitas vezes leva o indivíduo à incapacidade parcial ou total, podendo cursar com cenários clínicos catastróficos

que, além da perda da capacidade motora, leva o paciente muitas vezes à perda da autonomia, comprometendo de forma definitiva sua qualidade de vida.

Uma outra publicação recente analisou dados exploratórios do REWIND em relação ao efeito da dulaglutida na progressão da perda da cognição¹⁴. Os autores concluíram que tratamento a longo prazo com dulaglutida reduziu de forma significativa em 14 % a progressão do comprometimento cognitivo¹⁴. Novos estudos nessa área deverão ser realizados para a confirmação desses importantes achados¹⁴.

As características clínicas dos pacientes do REWIND, na sua maioria de prevenção primária somadas à robustez e qualidade dos dados, trouxeram importante impacto na prática clínica. As diretrizes da Associação Americana de Diabetes (ADA) em parceria com a Associação Europeia de Estudos de Diabetes (EASD) em 2019 indicaram o uso da dulaglutida na prevenção de desfechos cardiovasculares em indivíduos com DM2 em situação de prevenção primária¹⁵.

No Brasil, a partir de 2020 as autoridades regulatórias brasileiras (Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA) adicionaram na bula de dulaglutida a sua indicação para a redução do risco de eventos cardiovasculares adversos maiores (morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal) em adultos com diabetes mellitus tipo 2 que possuem múltiplos fatores de risco cardiovascular sem doença cardiovascular estabelecida e em adultos com diabetes mellitus tipo 2 com doença cardiovascular estabelecida¹⁶.

Em conclusão, o estudo REWIND mostrou que o uso de dulaglutida, quando comparado ao placebo, reduziu de forma significativa as taxas de AVC, em particular nas formas incapacitantes^{12,13}. Esses dados são de grande relevância no Brasil, onde acredita-se que a ocorrência de indivíduos com DM2 ultrapasse 12 milhões¹⁷. Esses pacientes que em sua maioria são de prevenção primária, porém com comorbidades e, portanto, com características semelhantes àquelas do estudo REWIND, poderiam, além do adequado controle dos fatores de risco, reduzir o risco de AVC com o uso da dulaglutida para o controle do diabetes¹³.

Efeitos na ocorrência de AVC

Gerstein H, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2020;8:106-14

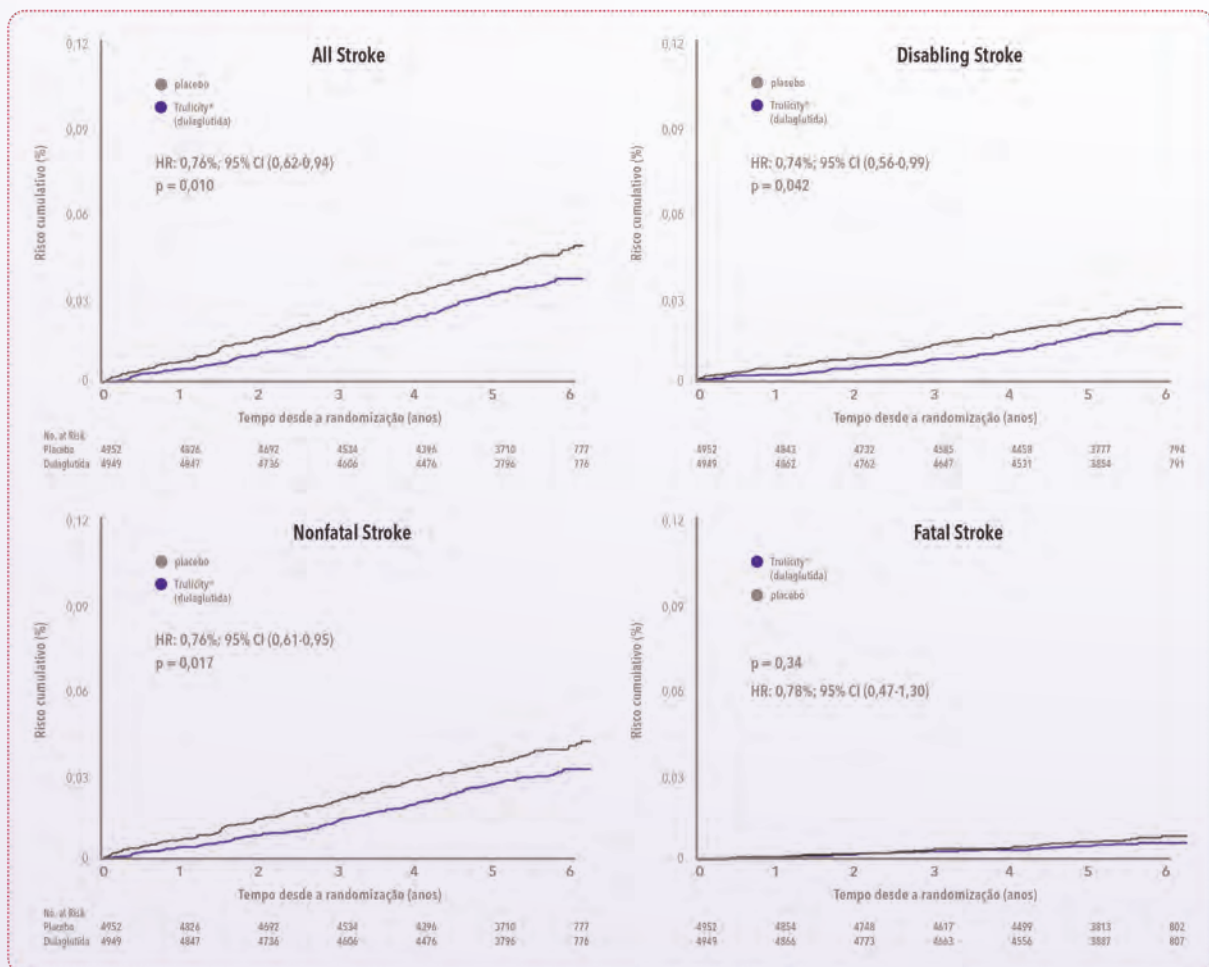


Figura 1. Efeito da dulaglutida sobre a ocorrência das várias forma de AVC¹³

Trulicity oferece uma poderosa combinação de benefícios



Redução poderosa e sustentada de HbA1c¹⁶ ‡

-1,6%
Redução média de HbA1c na semana 52¹⁶



Benefício adicional de perda de peso¹⁸ §

-3,1kg
Mudança desde o início até 24 semanas¹⁶



O primeiro e único AR GLP-1 com um benefício CV comprovado em pacientes de prevenções primária e secundária² ||

-12%
Redução de risco de MACE-3²



Aplicação simples para ajudar os pacientes a iniciarem e manterem o tratamento¹⁹ ¶

99%
Relataram que a caneta de Trulicity é "fácil" ou "muito fácil" de usar^{*19}

‡Trulicity 1,5 mg demonstrou redução estatisticamente superior de HbA1c em pacientes com diabetes tipo 2 em 8 ensaios clínicos de fase 3 versus metformina, sitagliptina, exenatida, insulina glargina e/ou placebo. Trulicity 1,5 mg demonstrou redução não inferior de HbA1c vs. liraglutida 1,8 mg, bem como não inferioridade vs. insulina glargina em pacientes com diabetes tipo 2 e DRC. Em um ensaio clínico de fase 3, Trulicity 3,0 mg e Trulicity 4,5 mg demonstraram redução estatisticamente significativa de HbA1c vs. Trulicity 1,5 mg. §Trulicity não é indicado para perda de peso, e a alteração de peso foi um desfecho secundário em ensaios clínicos. Trulicity 1,5 mg foi associado à redução de peso sustentada ao longo da duração dos estudos (desde a linha de base até o ponto de tempo final -0,35 kg a - 2,90 kg). ||Trulicity 1,5 mg reduziu significativamente o risco de MACE-3 (composto de IM não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou morte CV) em 12%.¹⁷ ¶Os pacientes usaram a caneta pronta para uso para autoinjetar 0,5 mL de placebo uma vez por semana para (um total de) 4 injeções. Em um estudo de usabilidade da caneta Trulicity (n=211), 99% dos pacientes relataram que a caneta era "fácil" ou "muito fácil de usar".¹⁶



Referências Bibliográficas

1. Gerstein H, Hart R, Colhoun HC The effect of dulaglutide on stroke: an exploratory analysis of the REWIND trial *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 106-14 [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30423-12](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30423-12).
2. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):121-130. Gallwitz B, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Feb;20(2):409-418.
3. Gallwitz B, Dagogo-Jack S, Thieu V, Garcia-Perez LE, Pavo I, Yu M, Robertson KE, Zhang N, Giorgino F. Effect of once-weekly dulaglutide on glycated haemoglobin (HbA1c) and fasting blood glucose in patient subpopulations by gender, duration of diabetes and baseline HbA1c. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Feb;20(2):409-418. doi: 10.1111/dom.13086. Epub 2017 Oct 5.
4. Monteiro KB, Cardoso MDS, Cabral V, Santos A, Silva PSD, Castro JBP, et al. Effects of motor imagery as a complementary resource on the rehabilitation of stroke patients: a meta-analysis of randomized trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. (2021) 30:105876. doi: HYPERLINK "https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105876"10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105876.
5. Nannetti L, Paci M, Baccini M, Rinaldi LA, Taiti PG. Recovery from stroke in patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. (2009) 23:249- 54. doi: HYPERLINK "https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2008.02.008"10.1016/j.jdiacomp.2008.02.008.
6. Lau LH, Lew J, Borschmann K, Thijs V, Ekinci EI. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review. *J Diabetes Investig*. (2019) 10:780-92. doi: HYPERLINK "https://doi.org/10.1111/jdi.12932"10.1111/jdi.12932.
7. Alloubani A, Saleh A, Abdelhafiz I. Hypertension and diabetes mellitus as a predictive risk factors for stroke. *Diabetes Metab Syndr*. (2018) 12:577- 84. doi: HYPERLINK "https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.03.009"10.1016/j.dsx.2018.03.009.
8. Pintana H, Lietzau G, Augestad IL, Chiazza F, Nyström T, Patrone C, et al. Obesity-induced type 2 diabetes impairs neurological recovery after stroke in correlation with decreased neurogenesis and persistent atrophy of parvalbumin-positive interneurons. *Clin Sci (Lond)*. (2019) 133:1367- 86. doi: HYPERLINK "https://doi.org/10.1042/CS20190180"10.1042/CS20190180.
9. Saraiva F, Sposito A Cardiovascular effects of Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists *Cardiovascular Diabetology* 2014, 13:142 doi:10.1186/s12933-014- 0142-7.
10. Sposito, A.C., Berwanger, O., de Carvalho, L.S.F., Saraiva JFK: GLP-1RAs in type 2 diabetes: mechanisms that underlie cardiovascular effects and overview of cardiovascular outcome data. *Cardiovasc Diabetol* 18, 23 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0825-1>.
11. Sattar N, Lee M, Kristensen S et al Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021 [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00203-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00203-5).
12. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394: 131-38.
13. Gerstein H, Hart R, Colhoun HC The effect of dulaglutide on stroke: an exploratory analysis of the REWIND trial *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 106-14 [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30423-12](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30423-12).
14. Cukierman-Yaffe T, Gerstein H, Colhoun H Effect of dulaglutide on cognitive impairment in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND trial.
15. Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2019 update to: *Diabetologia* (2020) 63:221-228.
16. TRULICITY®: dulaglutida, 2022. Bula de medicamento. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=TRULICITY>. Acesso em: 16/03/2022.
17. DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES 2019-2020. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/338111816_Diretrizes_da_Sociedade_Brasileira_de_Diabetes_2019-2020 . Acessado em: 08/12/2021.
18. Umpierrez G, Tofé Povedano S, Pérez Manghi F, Shurzinske L, Pechtner V. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care*. 2014 Aug;37(8):2168-76.
19. Matfin G, Van Brunt K, Zimmermann AG, Threlkeld R, Ignaut DA. Safe and Effective Use of the Once Weekly Dulaglutide Single-Dose Pen in Injection-Naïve Patients With Type 2 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2015 Apr 21;9(5):1071-9. doi: 10.1177/1932296815583059. PMID: 25901022; PMCID: PMC4667342.



TRULICITY® (dulaglutida)

Indicações: TRULICITY é indicado em adultos com diabetes mellitus tipo 2 para melhorar o controle glicêmico, em monoterapia, juntamente com dieta e exercício, em pacientes em que a metformina está contraindicada ou é considerada inadequada por intolerância. Em terapia de associação, é indicado juntamente com dieta e exercício, quando não há um controle glicêmico adequado. Pode ser combinado aos seguintes medicamentos hipoglicemiantes: metformina; sulfonilureia com ou sem metformina; inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) com ou sem metformina; tiazolidinediona e metformina; insulina basal com ou sem metformina; e insulina prandial com ou sem metformina. TRULICITY é indicado para redução do risco de eventos cardiovasculares adversos maiores (morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal) em adultos com diabetes mellitus tipo 2 que possuem múltiplos fatores de risco cardiovascular sem doença cardiovascular estabelecida e em adultos com diabetes mellitus tipo 2 com doença cardiovascular estabelecida. **Contraindicações:** TRULICITY é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao produto ou a qualquer um de seus componentes da fórmula e em pacientes com histórico pessoal ou familiar de Carcinoma Medular de Tireoide ou em pacientes com Neoplasia Endócrina Múltipla. **Advertências e Precauções:** TRULICITY não deve ser utilizado em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou para o tratamento de cetoacidose diabética. O uso de agonistas do receptor GLP-1 pode estar associado a reações adversas gastrointestinais, que incluem náusea, vômito e diarreia. Essas reações podem levar a desidratação, que pode acarretar em uma deterioração da função renal, incluindo insuficiência renal aguda. Pacientes recebendo dulaglutida combinada a um secretagogo da insulina (por exemplo, uma sulfonilureia) ou à insulina, podem ter um aumento no risco de hipoglicemia. Pancreatite foi relatada após o uso de agonistas do receptor GLP-1, incluindo TRULICITY. Se houver suspeita de pancreatite, TRULICITY deve ser descontinuado até o final da avaliação pertinente. Se o diagnóstico de pancreatite for confirmado, descontinuar permanentemente TRULICITY. Dulaglutida está associada com aumentos médios de 11% a 21% nas enzimas pancreáticas. Em estudos clínicos, o tratamento com dulaglutida foi associado a uma incidência de 1,6% de anticorpos anti-droga (AAD) à dulaglutida resultante do tratamento. Nenhum dos pacientes com hipersensibilidade sistêmica desenvolveu AADs de dulaglutida. Um valor de calcitonina sérica significativamente elevada pode indicar carcinoma medular de tireoide. Se calcitonina sérica é mensurada e está elevada, o paciente deve ser avaliado. Pacientes com nódulos na tireoide observados durante exame físico ou de imagem do pescoço devem ser também avaliados. Administrar TRULICITY a mulheres grávidas e lactantes somente se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto. Geralmente não é necessário ajuste de dose com base na idade, sexo, raça, etnia, peso corporal ou insuficiência hepática. Para populações potencialmente vulneráveis, pode-se considerar uma dose inicial de 0,75 mg. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave (TFGe <90 a ≥15 mL/min/1,73 m²). A experiência em pacientes com doença renal em fase terminal (<15 mL/min/1,73 m²) é muito limitada e, portanto, não é recomendada a utilização de TRULICITY nesta população. A segurança e a eficácia de TRULICITY não foram estabelecidas em pacientes com menos de 18 anos de idade. Quando TRULICITY for utilizado combinado a uma sulfonilureia ou insulina, os pacientes devem ser avisados quanto a tomarem precauções para evitar hipoglicemia enquanto dirigem ou operam máquinas. **Interações medicamentosas:** a dulaglutida tem o potencial de afetar a absorção de medicamentos orais administrados concomitantemente. Nos estudos de farmacologia clínica, TRULICITY não afetou a absorção dos medicamentos administrados por via oral testados em nenhum grau clinicamente relevante (como por exemplo, varfarina, metformina, lisinopril, metoprolol, digoxina, paracetamol, norelgestromina, etinilestradiol, sitagliptina e atorvastatina). Nenhum estudo foi conduzido para investigar possível interação entre TRULICITY e plantas medicinais, álcool, nicotina e realização de exames laboratoriais e não laboratoriais. **Posologia e Administração:** **Monoterapia** – a dose inicial recomendada é de 0,75 mg uma vez por semana. A dose pode ser aumentada para 1,5 mg uma vez por semana nos casos em que seja necessário controle glicêmico adicional. **Terapia de associação** – a dose recomendada é de 1,5 mg uma vez por semana. Administrar TRULICITY uma vez por semana, a qualquer hora do dia, independente das refeições. A dose máxima semanal recomendada é de 1,5 mg. TRULICITY deve ser administrado por via subcutânea e sem diluição, no abdome, coxa ou braço. Quando TRULICITY é adicionado à terapia em curso com metformina e/ou pioglitazona, as doses de metformina e/ou pioglitazona podem ser mantidas. Quando TRULICITY é adicionado à terapia existente com metformina e/ou inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2), a dose atual de metformina e/ou de SGLT2i pode ser continuada. Quando é adicionado à terapia em curso com uma sulfonilureia ou insulina, pode-se considerar uma redução da dose da sulfonilureia ou da insulina para diminuir o risco de hipoglicemia. **Reações adversas:** as reações adversas identificadas durante os estudos clínicos foram muito comuns (>1/10): náusea, diarreia, vômito, dor abdominal e hipoglicemia quando combinado com: glimepirida, com ou sem metformina; insulina prandial; insulina basal; ou metformina. Comum (>1/100): diminuição do apetite, dispepsia, constipação, flatulência, distensão abdominal, doença do refluxo gastroesofágico, eructação, fadiga, taquicardia sinusal, bloqueio atrioventricular de primeiro grau e hipoglicemia em monoterapia, ou quando combinado com: metformina mais pioglitazona, ou com SGLT2i com ou sem metformina. Venda sob prescrição médica. Registro MS - 1.1260.0190. Documentação científica e/ou informações adicionais à classe médica sobre o produto mediante solicitação. Para mais informações, consulte a bula completa do produto ou o Serviço de Atendimento ao Cliente Lilly SAC 0800 701 0444, e-mail: sac_brasil@lilly.com. 13/04/2020.

Contraindicações: TRULICITY é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao produto ou a qualquer um de seus componentes da fórmula e em pacientes com histórico pessoal ou familiar de Carcinoma Medular de Tireoide ou em pacientes com Neoplasia Endócrina Múltipla. **Interações medicamentosas:** a dulaglutida tem o potencial de afetar a absorção de medicamentos orais administrados concomitantemente.

Material destinado a profissionais prescritores de medicamentos. PP-DG-BR-0888 Março/2022.