



ARTIGO DE REVISÃO

Efeito da empagliflozina para além do controlo glicémico: benefício cardiovascular em doentes com DMT2 e doença cardiovascular estabelecida



Pedro Monteiro^{a,*}, Carlos Aguiar^b, Pedro Matos^c, José Silva-Nunes^d, Rita Birne^e,
Patrícia Branco^e, Joaquim Calado^f, Miguel Melo^g, Jorge Polónia^h

^a Serviço de Cardiologia A, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

^b Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Cruz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

^c Departamento de Cardiologia, Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal; Centro do Coração, Hospital CUF Infante Santo, Lisboa, Portugal

^d Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central; Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Instituto Politécnico de Lisboa; NOVA Medical School/Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

^e Departamento de Nefrologia, Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal; Serviço de Nefrologia, Hospital de Santa Cruz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

^f Serviço de Nefrologia, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central; Centre for Toxicogenomics and Human Health (ToxOmics), Genetics, Oncology and Human Toxicology, Nova Medical School/Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

^g Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

^h Departamento de Medicina, Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Unidade de Hipertensão, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Porto/Matosinhos, Portugal

Abreviaturas: ADA, Associação Americana de Diabetes; AI, Angina instável; arGLP-1, Agonista do recetor do GLP-1; AVC, Acidente vascular cerebral; CV, Cardiovascular; CVOT, Ensaios de *outcomes* cardiovasculares; DAP, Doença arterial periférica; DCV, Doença cardiovascular; DM, Diabetes *mellitus*; DMT1/2, Diabetes *mellitus* tipo 1/2; DRC, Doença renal crónica; EAM, Enfarte agudo do miocárdio; EMA, Agência Europeia do Medicamento; FDA, Agência de Controlo de Alimentos e Medicamentos; GLP-1, Peptídeo-1 similar ao glucagon; HR, *Hazard Ratio*; HTA, Hipertensão arterial; IC, Insuficiência cardíaca; IC 95%, Intervalo de confiança a 95%; iDPP-4, Inibidores da dipeptidil peptidase 4; iSGLT2, Inibidor do cotransportador tipo 2 de sódio/glicose; MACE, Eventos cardiovasculares *major*; NHE, Permutador sódio-hidrogénio; PPAR- γ , Recetores ativados por proliferador de peroxissoma gama; eGFR, Taxa de filtração glomerular estimada.

Abbreviations: ADA, American Diabetes Association; AI, Unstable angina; arGLP-1, GLP-1 receptor agonists; AVC, Stroke; CV, Cardiovascular; CVOT, Cardiovascular Outcome Trials; DAP, Peripheral arterial disease; DCV, Cardiovascular disease; DM, Diabetes mellitus; DMT1/2, Type 1/2 Diabetes mellitus; DRC, Chronic kidney disease; EAM, Acute myocardial infarction; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; GLP-1, Glucagon-like peptide 1; HR, Hazard Ratio; HTA, Hypertension; IC, Heart failure; IC 95%, 95% Confidence interval; iDPP-4, Dipeptidil peptidase 4 inhibitors; iSGLT2, Sodium-glucose coTransporter 2 inhibitors; MACE, Major Adverse Cardiovascular Events; NHE, Sodium-hydrogen antiporter; PPAR- γ , Peroxisome proliferator-activated receptor gamma; eGFR, Estimated Glomerular Filtration Rate.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: pedromonte@gmail.com (P. Monteiro).

<https://doi.org/10.1016/j.repc.2019.02.008>

0870-2551/© 2019 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

PALAVRAS-CHAVE

Empagliflozina;
Diabetes;
Doença
cardiovascular;
Insuficiência cardíaca

Resumo A prevalência da diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) continua a aumentar e a sua associação com a doença cardiovascular (CV) tem levado à incorporação e valorização de *endpoints* CV nos ensaios clínicos sobre o tratamento da DMT2.

Este artigo faz uma revisão dos vários ensaios já realizados e em desenvolvimento, neste âmbito, com especial enfoque no estudo EMPA-REG OUTCOME. Neste estudo, a empagliflozina, um inibidor do cotransportador tipo 2 de sódio/glicose (iSGLT2), demonstrou efeitos benéficos na redução do risco CV em doentes com DMT2 e doença CV estabelecida, para além de segurança CV e diminuição dos valores de HbA1c, representando uma mudança de paradigma com impacto ao nível das recomendações internacionais para o tratamento da DMT2. Estes resultados mantiveram-se em análises de subgrupos posteriores, nomeadamente na insuficiência cardíaca, doença renal crónica e doença arterial periférica, ainda que muitas questões se coloquem sobre os mecanismos envolvidos nestes efeitos – se efeitos hemodinâmicos, efeitos metabólicos ou se a diminuição das concentrações de sódio citoplasmático no miocárdio.

Com a diminuição do risco de eventos CV *major* em doentes com DMT2, os resultados do estudo EMPA-REG OUTCOME demonstraram, pela primeira vez, proteção CV associada ao efeito de um fármaco anti-hiperglicémico e iniciaram uma nova era no tratamento e gestão da DMT2. Este estudo levou ao desenvolvimento de outros ensaios, ainda a decorrer, que permitirão estabelecer quais os doentes que mais beneficiarão desta terapêutica, nomeadamente na relação à existência de comorbidades.

© 2019 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Empagliflozin;
Diabetes;
Cardiovascular
disease;
Heart failure

Effect of empagliflozin beyond glycaemic control: Cardiovascular benefit in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease

Abstract The prevalence of type 2 diabetes (T2D) continues to increase, and its association with cardiovascular (CV) disease has led to the inclusion of CV endpoints in clinical trials on the treatment of T2D.

This article explores the various trials already performed and under development in this field, with particular focus on the EMPA-REG OUTCOME trial. In this trial, empagliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, demonstrated a reduction in CV risk in patients with T2D and established CV disease, in addition to CV safety and a decrease in glycated hemoglobin. This represents a paradigm shift that has led to changes in the international guidelines for the treatment of T2D. These results were maintained in subsequent subgroup analysis for heart failure, chronic kidney disease and peripheral arterial disease, although there are many questions concerning the mechanisms involved in these effects, including whether they are hemodynamic, metabolic or due to decreased myocardial cytoplasmic sodium concentrations.

With this reduction in risk for major CV events in patients with T2D, the EMPA-REG OUTCOME trial demonstrated CV protection from a hypoglycemic drug for the first time, and opened a new era in the treatment and management of T2D. This study has led to the development of ongoing trials that will establish which patients will benefit most from this therapy, particularly with regard to comorbidities.

© 2019 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução: doença CV e diabetes

A diabetes *mellitus* (DM) é uma das doenças crónicas com maior impacto a nível mundial devido à sua elevada prevalência e aos elevados custos económicos diretos e indiretos motivados, em grande parte, pelo desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares. Apesar dos vários

esforços ao nível de políticas de saúde e de educação, a prevalência da DM tipo 1 (DMT1) e, sobretudo, da DM tipo 2 (DMT2) continua a aumentar¹.

Existe uma associação entre a DM e a doença cardiovascular (DCV), nomeadamente no que diz respeito ao enfarte agudo do miocárdio (EAM), acidente vascular cerebral (AVC), doença arterial periférica (DAP), cardiomiopatia

e insuficiência cardíaca (IC)¹. A DCV é a principal causa de morbidade e mortalidade em pessoas com diabetes, especialmente no que concerne o EAM e AVC, em relação aos quais são reportados valores de prevalência quatro vezes mais elevados nas pessoas com diabetes¹⁻³. Em Portugal, de acordo com o Programa Nacional para a Diabetes, cerca de um terço dos internamentos por EAM e AVC foram de pessoas com DM, sendo a mortalidade por EAM, nestes indivíduos, superior à da população não diabética⁴.

A IC tem também uma elevada prevalência em pessoas com DM, sendo 2,5 vezes superior nestes indivíduos⁵; um em cada cinco diabéticos com mais de 65 anos tem IC⁶. Doentes com DM e IC apresentam pior prognóstico, com uma taxa de mortalidade de causa CV superior e um número e duração de hospitalizações mais elevados^{5,7}. Contudo, embora a IC seja reconhecidamente parte dos eventos cardiovasculares *major* relacionados com a DMT2, é frequentemente subvalorizada enquanto alvo terapêutico nos múltiplos estudos desenvolvidos⁷.

Considerando este elevado impacto, a diabetes é atualmente considerada um fator de risco *major* e independente de DCV, a par do consumo de tabaco, da hipertensão arterial (HTA) e da dislipidemia, devendo o tratamento das pessoas com diabetes ser focado na melhoria do risco cardiovascular (CV)^{2,8}. A abordagem terapêutica na diminuição e prevenção de complicações CV na DMT2 deve contemplar o controlo da glicemia, mas deve também ser cada vez mais multifatorial, incluindo o controlo da pressão arterial, do perfil lipídico e do peso corporal, o combate ao sedentarismo e a cessação tabágica⁹. Contudo, a redução de eventos CV na diabetes é uma área particularmente desafiante e complexa, já que outros fatores de risco CV estão também presentes nos indivíduos com DMT2¹.

O paradigma clássico relaciona a génese do risco cardiovascular associado à DMT2 ao estado permanente de hiperglicemia, sugerindo uma relação quase linear entre as perturbações metabólicas e lesão vascular¹⁰. Este paradigma foi contrariado pelos resultados de fármacos que, apesar de otimizarem o controlo glicémico, não têm conseguido demonstrar os efeitos benéficos esperados na diminuição do risco cardiovascular, como foi o caso da generalidade dos inibidores da dipeptidil peptidase 4 -iDPP4, das sulfonilureias e da insulina¹⁰.

Atualmente, os ensaios clínicos têm vindo a incorporar e a valorizar *endpoints* CV no tratamento da DMT2 em adição aos *endpoints* relacionados com o controlo metabólico, nomeadamente ocorrência de EAM e de AVC e morte por causa CV¹¹.

Estado da arte nos estudos de *outcomes* CV na DMT2

Têm sido muitos os esforços para encontrar agentes farmacológicos que demonstrem benefícios inequívocos nos *outcomes* CV em doentes com DMT2, com inúmeros estudos de diferentes classes farmacológicas. No entanto, os resultados têm sido, em muitas situações, inconsistentes ou pouco significativos, especialmente no que concerne as complicações macrovasculares¹².

Historicamente, cinco grandes estudos avaliaram de forma pioneira o efeito do controlo glicémico intensivo

comparativamente ao controlo *standard* no risco CV em doentes com DMT2 – os estudos UKPDS¹³, UGDP¹⁴, VADT¹⁵, ADVANCE¹⁶ e ACCORD¹⁷. Embora estes estudos tenham incluído doentes com diferentes estádios de DCV e por períodos de *follow-up* distintos, globalmente podem ser retiradas algumas conclusões¹⁸.

Os dados disponíveis sugerem que a redução intensiva da glicose tem efeitos benéficos sobre o risco microvascular^{13,15,16}; no entanto, para resultados macrovasculares e mortalidade, a evidência não foi concordante¹⁴⁻¹⁷. Considerando os indivíduos com excesso de peso, ocorreu uma redução da mortalidade por todas as causas, da mortalidade associada à diabetes e da ocorrência de EAM¹³. Adicionalmente, uma análise retrospectiva, a longo prazo, ao grupo de doentes incluídos no estudo UKPDS¹⁹ e no estudo VADT¹⁵ revelou uma redução nos eventos CV com terapia intensiva *versus* o tratamento padrão.

Após uma meta-análise ter associado a rosiglitazona, da classe terapêutica das tiazolidinedionas, a um aumento significativo de eventos CV e de mortalidade quando comparada a outros antidiabéticos orais, foi desencadeada uma discussão sobre a necessidade de avaliar mais detalhadamente as terapias antidiabéticas de uma perspetiva cardiovascular²⁰.

Dada a incerteza sobre os efeitos CV dos antidiabéticos, a *Food and Drug Administration* (FDA)²¹ em 2008 e a *European Medicines Agency* (EMA)²² em 2012 emitiram uma orientação para a indústria farmacêutica sobre a realização de ensaios clínicos para novos fármacos no tratamento da DMT2, com enfoque nos resultados CV. Desde então, vários estudos têm sido desenvolvidos para avaliar o risco-benefício de novas terapêuticas anti-hiperglicémicas. Estes estudos – CVOT (*Cardiovascular Outcome Trials*) – têm sido desenhados para demonstração de segurança CV e do benefício da terapêutica antidiabética, maioritariamente na DMT2, e incluem nos seus *endpoints* a mortalidade por causa CV, EAM, AVC, hospitalizações por síndrome coronária aguda ou procedimentos urgentes de revascularização, em populações com maior risco CV, mais idosas e com algum grau de insuficiência renal^{23,24}. A **Tabela 1** apresenta um resumo dos ensaios realizados desde 2008, após a emissão da orientação da FDA.

A primeira classe a reportar resultados, após esta alteração, foi a classe dos iDPP-4. Os estudos com saxagliptina²⁵, alogliptina²⁶ e sitagliptina²⁷ mostraram segurança CV, ainda que com efeitos neutros no *endpoint* cardiovascular primário. Adicionalmente, no estudo com saxagliptina, verificou-se um aumento do risco de hospitalização por IC²⁵. Aguardam-se os resultados dos ensaios CAROLINA (linagliptina *versus* glicemipirida)²⁸ e CAR-MELINA (linagliptina *versus* placebo)²⁹ que poderão trazer informação adicional sobre os efeitos desta classe terapêutica no risco CV.

Após a publicação destes estudos, gerou-se algum desânimo na comunidade científica, pois parecia que nenhuma terapêutica antidiabética era capaz de melhorar o prognóstico cardiovascular. No entanto, verificou-se uma mudança de paradigma com a apresentação dos resultados do estudo EMPA-REG OUTCOME³⁰. Neste estudo, a empagliflozina, um inibidor do cotransportador tipo 2 de sódio/glicose (iSGLT2), demonstrou, para além de segurança CV, efeitos benéficos na redução do risco CV em doentes com DMT2 e doença CV estabelecida. Este benefício foi observado logo após

Tabela 1 CVOTs realizados após a orientação da FDA de 2008

Ensaio	Situação	Fármaco	Classe terapêutica	Intervenção	Endpoint primário	N	Identificação no Clinicaltrials.gov
EXAMINE	Finalizado	Alogliptina	iDPP-4	Alogliptina vs. Placebo	Morte CV, EAM, ou AVC	5.380	NCT00968708
SAVOR-TIMI53	Finalizado	Saxagliptina	iDPP-4	Saxagliptina vs. Placebo	Morte CV, EAM, ou AVC	18.206	NCT01107886
EMPA-REG OUTCOME	Finalizado	Empagliflozina	iSGLT2	Empagliflozina 10 mg vs. Empagliflozina 25 mg vs. Placebo	Morte CV, EAM, ou AVC	7.064	NCT01131676
ELIXA	Finalizado	Lixisenatido	arGLP-1	Lixisenatido vs. Placebo	Morte CV, EAM, AI, ou AVC	6.068	NCT01147250
TECOS	Finalizado	Sitagliptina	iDPP-4	Sitagliptina vs. Placebo	Morte CV, EAM, AI, ou AVC	14.671	NCT00790205
LEADER	Finalizado	Liraglutido	arGLP-1	Liraglutido vs. Placebo	Morte CV, EAM, ou AVC	9.340	NCT01179048
SUSTAIN-6	Finalizado	Semaglutido	arGLP-1	Semaglutido 0.5 mg vs. Semaglutido 1.0 mg vs. Placebo	Morte CV, EAM, ou AVC	3.297	NCT01720446
FREEDOM-CVO	Finalizado	Exenatido via DUROS®	arGLP-1	ITCA 650 (exenatido via DUROS®) vs. Placebo	Morte CV, EAM, AVC ou hospitalização por AI	4.156	NCT01455896
CANVAS	Finalizado	Canagliflozina	iSGLT2	Canagliflozina 100 mg vs. Canagliflozina 300 mg vs. Placebo	Morte CV, EAM, AI, ou AVC	4.418	NCT01032629
EXSCEL	Finalizado	Exenatido	arGLP-1	Exenatido semanal vs. Placebo	Morte CV, EAM, ou AVC	14.752	NCT01144338
CARMELINA	Ongoing (2018)	Linagliptina	iDPP-4	Linagliptina vs. Placebo	Morte CV, EAM, AI, ou AVC	8.000	NCT01897532
PIONEER	Ongoing (2018)	Semaglutido	arGLP-1	Semaglutido vs. Placebo	Morte CV, EAM, ou AVC	3.176	NCT02692716
TOSCA-IT	Ongoing (2018)	Pioglitazona	Agonista do PPAR- γ	Pioglitazona vs. Sulfonilureia	Morte CV, EAM, AVC, ou revascularização coronária	3.371	NCT00700856

Tabela 1 (Continuação)

Ensaio	Situação	Fármaco	Classe terapêutica	Intervenção	Endpoint primário	N	Identificação no Clinicaltrials.gov
HARMONY Outcomes	Ongoing (2019)	Albiglutido	arGLP-1	Albiglutido vs. Placebo	Morte CV, EAM, ou AVC	9.400	NCT02465515
REWIND	Ongoing (estimada-2019)	Dulaglutido	arGLP-1	Dulaglutido vs. Placebo	Morte CV, EAM, ou AVC	9.622	NCT01394952
VERTIS CV	Ongoing (2019)	Ertugliflozina	iSGLT2	Ertugliflozina vs. Placebo	Morte CV, EAM, ou AVC	8.000	NCT01986881
DAPA-HF	Ongoing (2019)	Dapagliflozina	iSGLT2	Dapagliflozina vs. Placebo	Morte CV, hospitalização por EAM, ou consulta de urgência por EAM	4.500	NCT03036124
CAROLINA	Ongoing (2019)	Linagliptina	iDPP-4	Linagliptina vs. Glimepirida vs. Placebo	Morte CV, EAM, AI, ou AVC	6.072	NCT01243424
DECLARE-TIMI58	Ongoing (2019)	Dapagliflozina	iSGLT2	Dapagliflozina 10 mg vs. Placebo	Morte CV, EAM, ou AVC	17.276	NCT01730534
CREDESCENCE	Ongoing (2019)	Canagliflozina	iSGLT2	Canagliflozina 300 mg vs. Placebo	DRC + Morte CV e hospitalização por IC	4.331	NCT02065791
EMPEROR Preserved	Ongoing (2020)	Empagliflozina	iSGLT2	Empagliflozina vs. Placebo	Morte CV ou hospitalização por IC	4.126	NCT03057951
EMPEROR Reduced	Ongoing (2020)	Empagliflozina	iSGLT2	Empagliflozina vs. Placebo	Morte CV ou hospitalização por IC	2.850	NCT03057977
DAPA-CKD	Ongoing (2020)	Dapagliflozina	iSGLT2	Dapagliflozina vs. Placebo	Declínio da eGFR $\geq 50\%$, ou Doença Renal Estádio 5, Morte CV, ou Morte Renal	4.000	NCT03036150

AI: angina instável; arGLP-1: agonista do recetor do GLP-1; AVC: acidente vascular cerebral; CV: cardiovascular; DRC: doença renal crónica; EAM: enfarte agudo do miocárdio; eGFR: taxa de filtração glomerular estimada; IC: insuficiência cardíaca; PPAR- γ : recetores ativados por proliferador de peroxissoma gama.

três meses de estudo e ampliou-se ao longo do tempo de seguimento, com uma redução significativa de 38% no risco relativo de morte CV³⁰.

Este ensaio clínico aleatorizado, em dupla ocultação, pretendeu avaliar a não inferioridade, mas com a possibilidade de testar superioridade, da empagliflozina (10 mg ou 25 mg, uma vez por dia) comparativamente a placebo, ambos em associação com o tratamento *standard* (antidiabéticos, anti-hipertensores e antilipídicos), na ocorrência de um compósito de MACE (*Major Adverse Cardiovascular Events*) – morte por causa CV, AVC não fatal ou EAM não fatal³⁰.

Os resultados demonstraram uma redução significativa do risco de ocorrência de eventos CV no grupo a fazer empagliflozina, independentemente da dose utilizada, face a placebo na ocorrência do *endpoint* primário (10,5% *versus* 12,1%; $p = 0,04$), redução em grande parte impulsionada pela redução da mortalidade cardiovascular (3,7% *versus* 5,9%; $p < 0,001$)³⁰. Adicionalmente, verificou-se uma significativa redução de 32% no número de mortes por qualquer causa e de 35% nas hospitalizações por IC nos doentes sob terapêutica com empagliflozina (respetivamente 5,7% *versus* 8,3%; $p < 0,001$ e 2,7% *versus* 4,1%; $p = 0,002$)³⁰.

Posteriormente, o Programa CANVAS³¹ demonstrou um benefício de um outro inibidor da iSGLT2, a canagliflozina, na redução de eventos CV e das hospitalizações por IC, mostrando uma consistência dentro da classe dos iSGLT2. Este Programa incluiu doentes com DMT2 diabetes tipo 2 e elevado risco CV (DCV estabelecida ou múltiplos fatores de risco CV) em tratamento com canagliflozina *versus* placebo³¹. Foi definido como *outcome* primário um compósito de MACE – morte por causa CV, EAM não fatal ou AVC não fatal – e, como *outcomes* secundários, morte por qualquer causa, morte por causa CV e um compósito de dois pontos – morte por causa CV e hospitalização por IC³¹. Verificou-se uma diminuição, estatisticamente significativa, de eventos no compósito de três pontos MACE: 26,9 no grupo canagliflozina *versus* 31,5 no grupo placebo por 1000 doentes/ano (*hazard ratio*, HR, 0,86; intervalo de confiança, IC, 95% 0,75-0,97; $p < 0,001$ para não inferioridade e $p = 0,02$ para superioridade)³¹. Contudo, excetuando a menor ocorrência de hospitalizações por IC no grupo a fazer tratamento com canagliflozina, esta não foi estatisticamente superior a placebo nos restantes eventos CV avaliados, nomeadamente na morte CV, EAM e AVC fatal e não fatal – apesar da redução apresentada nestes parâmetros³¹. Nos doentes tratados com canagliflozina, verificou-se um aumento do número de amputação nos membros inferiores, metatarsos, pés e pernas e de fraturas³¹ que, a par da redução não significativa de morte CV, foram as principais diferenças entre este estudo e o ensaio clínico com a empagliflozina^{30,32}.

Na classe dos iSGLT2, aguardam-se os resultados dos ensaios em curso com outras moléculas (dapagliflozina e ertugliflozina) para esclarecer possíveis efeitos de classe^{33,34}.

Na classe dos agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (arGLP-1 – *glucagon-like peptide 1*), o liraglutido³⁵ e o semaglutido³⁶ vieram confirmar o novo paradigma no tratamento para diminuição do risco de complicações CV na DMT2, embora com resultados só ao fim de cerca de 12 meses. Os ensaios demonstraram benefícios no *outcome* primário, o compósito de morte por causa CV,

EAM não fatal ou AVC não fatal, mas com resultados distintos em alguns *endpoints* quando avaliados isoladamente, nomeadamente a ocorrência de EAM não fatal^{35,36}.

Mais recentemente, o ensaio com exenatido (EXSCCEL) não apresentou diferenças significativas face a placebo nos vários *endpoints* CV avaliados³⁷, tal como havia acontecido no estudo ELIXA³⁸, em que o lixisenatido não mostrou superioridade em relação a placebo na ocorrência de eventos CV em doentes recém-diagnosticados com síndrome coronária aguda, confirmando que as moléculas da classe dos arGLP-1 apresentam características diferentes entre si, sendo por isso difícil falar num efeito de classe. Aguardam-se ainda os resultados de segurança CV do dulaglutido³⁹ e do albiglutido⁴⁰, que poderão trazer mais informação sobre os arGLP-1.

Benefício CV da empagliflozina em doentes com DMT2 e doença CV estabelecida

Outcomes CV do EMPA-REG OUTCOME

O ensaio clínico EMPA-REG OUTCOME³⁰ incluiu 7020 indivíduos com DMT2 (HbA1c entre 7,0 e 9,0% para indivíduos não medicados e 7,0 a 10% nos indivíduos com terapêutica anti-hiperglicemiante prévia), com DCV estabelecida (doença arterial coronária, DAP ou história de EAM ou de AVC), taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) superior a 30 mL/min/1,73m² e índice de massa corporal (IMC) igual ou inferior a 45 kg/m².

Foi definido como *outcome* primário o compósito de três pontos MACE (morte por causa CV, EAM não fatal ou AVC não fatal) e, como *outcome* secundário, a conjugação dos *outcomes* primários com hospitalização por angina instável; adicionalmente pretendeu-se avaliar a ocorrência isolada de morte por causa CV, EAM não fatal, AVC não fatal, internamento devido a IC e mortalidade por qualquer motivo³⁰.

Os resultados (Figura 1) mostraram uma redução significativa do risco para a ocorrência do *outcome* primário para o grupo a receber empagliflozina, comparativamente ao grupo placebo (HR 0,86; IC 95% 0,74-0,99; $p < 0,001$ para não inferioridade e $p = 0,04$ para superioridade)³⁰. Adicionalmente, houve uma redução significativa do risco de morte por causa CV (HR 0,62; IC 95% 0,49-0,77; $p < 0,001$) na morte por qualquer causa (HR 0,68; IC 95% 0,57-0,82; $p < 0,001$) e do número hospitalizações por IC no grupo tratado com empagliflozina (HR 0,65; IC 95% 0,50-0,85; $p = 0,002$)³⁰.

Verificou-se, também, uma diminuição ao nível dos valores de HbA1c no grupo tratado com empagliflozina comparativamente ao grupo placebo, bem como do peso, da circunferência abdominal, ácido úrico plasmático e da pressão arterial sistólica e diastólica³⁰.

A empagliflozina mostrou um bom perfil de segurança e de tolerabilidade, com uma incidência de eventos adversos comparável ao grupo placebo, exceção feita à maior incidência de infeções genitais, porém sem diferenças no que concerne a infeções urinárias³⁰.

A diminuição, com diferença estatística significativa, de 38% do risco relativo (RR) de morte por causa CV, de 35% de hospitalização por IC e de 32% de morte por qualquer causa demonstrada pelo estudo EMPA-REG OUTCOME foi surpreendente em termos de magnitude e da precocidade com que

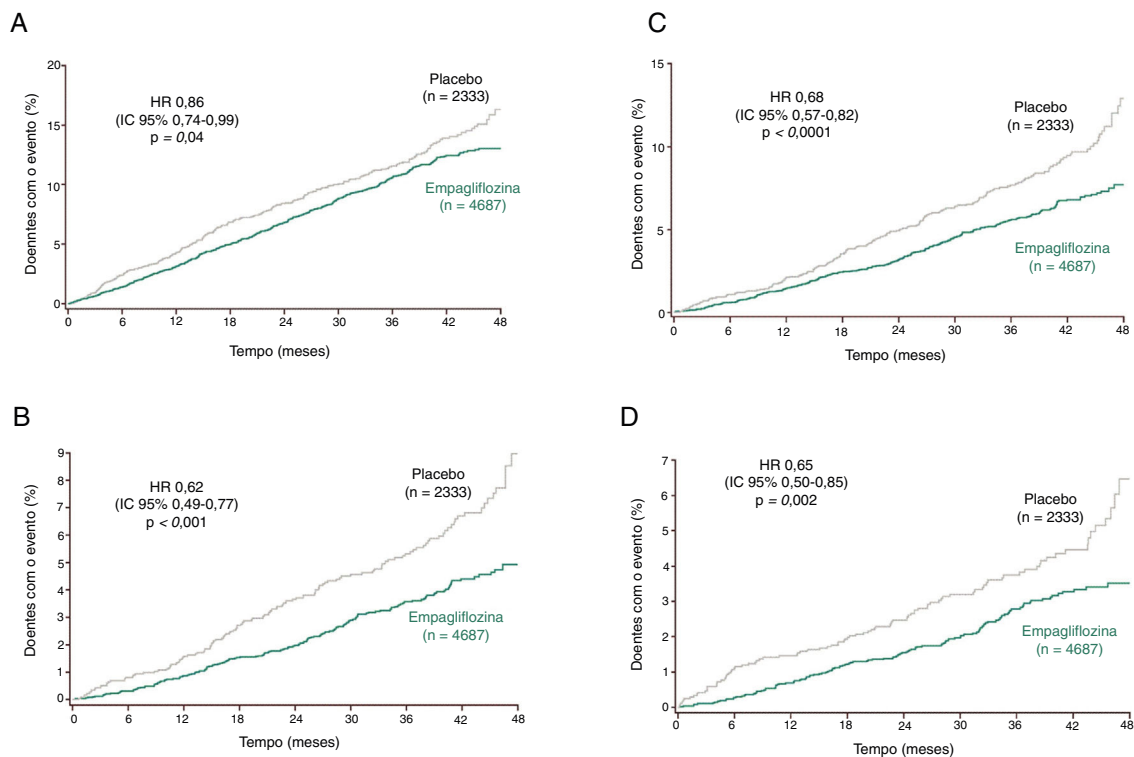


Figura 1 *Outcomes* primário e secundário do estudo EMPA-REGOUTCOME (adaptado de 30). (A) *Endpoint* primário (morte por causa CV, AVC não fatal ou EAM não fatal), (B) Morte por causa CV, (C) Morte por qualquer causa, (D) Hospitalização por IC. HR: Hazard ratio; IC 95%: intervalo de confiança a 95%.

se verificou o afastamento das curvas dos braços do estudo (com e sem empagliflozina), com a diferença nos resultados entre grupo tratado com empagliflozina e placebo a verificar-se seis a 12 semanas após o início do estudo³⁰.

Considerando a elevada prevalência de IC associada a diabetes e a inexistência de fármacos antidiabéticos que tenham demonstrado uma redução dos *outcomes* relacionados com IC (ocorrência, hospitalizações e morte)⁵, foi feita uma análise posterior do EMPA-REG OUTCOME em que se pretendeu avaliar, em maior detalhe, os resultados referentes à insuficiência cardíaca dividindo os participantes em subgrupos, incluindo doentes com e sem IC prévia⁴¹.

Cerca de 10% (n = 706) dos participantes do EMPA-REG OUTCOME apresentavam IC na avaliação inicial. Nesta subanálise, considerou-se o *outcome* composto de hospitalização por IC e morte CV, tendo-se verificado menor ocorrência destes eventos no grupo medicado com empagliflozina (5,7% versus 8,5% no grupo placebo; HR 0,66; IC 95% 0,55-0,79; p < 0,001; Figura 2)⁴¹. Esta redução manteve-se após o ajuste dos resultados por sexo e subgrupos de idade, etnia, eGFR, IC prévia, classes de medicamentos para controlo de risco CV, pressão arterial e tratamento prévio para a diabetes, demonstrando que o efeito da empagliflozina é consistente entre subgrupos (Tabela 2)⁴¹. Com uma redução global de hospitalização por IC e morte CV de 34% (28% nos doentes com IC estabelecida e 37% nos doentes sem IC à data de início da terapêutica), de acordo com esta análise, bastaria tratar 36 doentes durante três anos para evitar a ocorrência de um destes eventos⁴¹.

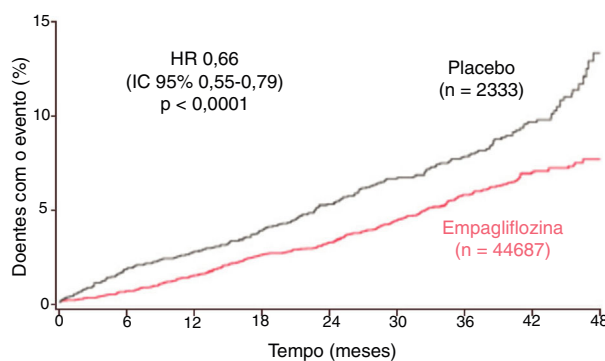


Figura 2 Tempo para a primeira hospitalização por IC ou morte CV, do estudo EMPA-REGOUTCOME (adaptado de 42). HR: Hazard Ratio; IC 95%: Intervalo de confiança a 95%.

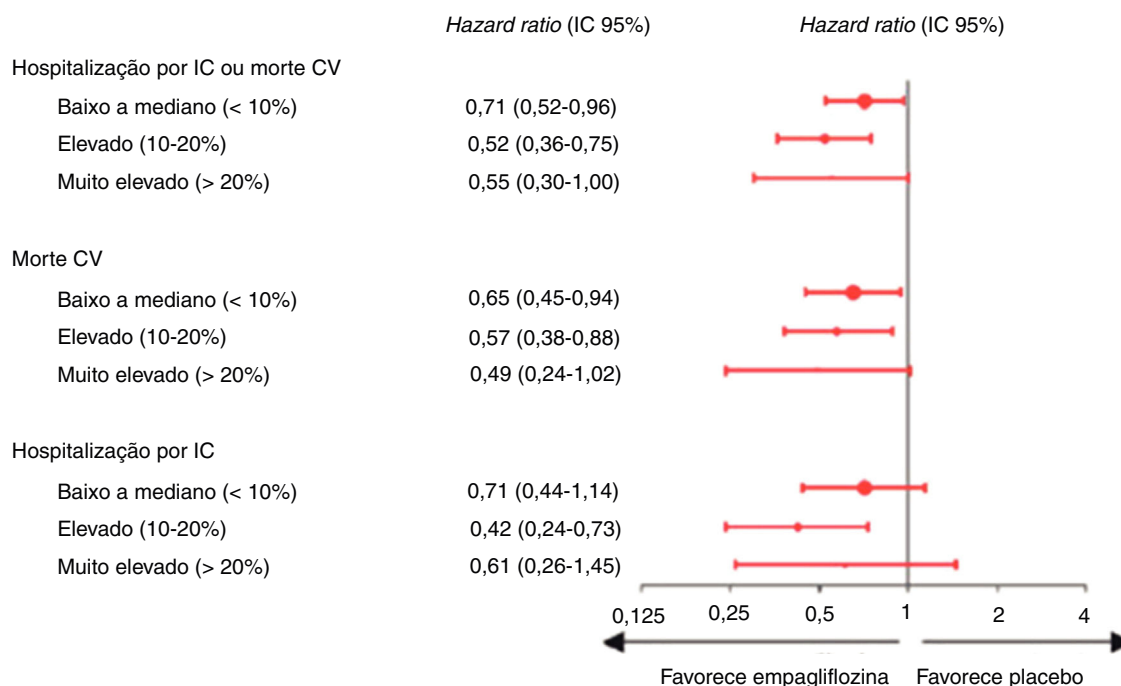
Outra subanálise do EMPA-REG OUTCOME avaliou se o benefício da empagliflozina se mantinha, independentemente do risco estimado de IC, nos participantes sem esta patologia na avaliação inicial, de acordo com o *score* de risco de IC *Health ABC*⁴². Nos doentes a fazer empagliflozina sem IC prévia houve uma redução do número de hospitalizações ou morte por IC, independentemente da sua categoria de risco, contrariamente ao grupo placebo, em que se verificou um aumento do número de hospitalizações ou morte por IC com o aumento do risco calculado de IC⁴² (Figura 3). Os efeitos favoráveis da empagliflozina mantiveram-se quando foi avaliado o *endpoint* de morte por causa CV, com uma

Tabela 2 Outcomes CV em doentes com e sem insuficiência cardíaca no início do estudo (adaptado de 42)

	Placebo N (%)	Empagliflozina N (%)	Hazard ratio (IC95%)
Hospitalização por IC ou morte CV			
Todos os doentes	198 (8,5)	265 (5,7)	0,66 (0,55-0,79)
Com IC na <i>baseline</i>	149 (7,1)	190 (4,5)	0,63 (0,51-0,78)
Sem IC na <i>baseline</i>	49 (20,1)	75 (16,2)	0,72 (0,50-1,04)
Hospitalização por IC			
Todos os doentes	95 (4,1)	126 (2,7)	0,65 (0,50-0,85)
Com IC na <i>baseline</i>	65 (3,1)	78 (1,8)	0,59 (0,43-0,82)
Sem IC na <i>baseline</i>	30 (12,3)	48 (10,4)	0,75 (0,48-1,19)
Morte CV			
Todos os doentes	137 (5,9)	172 (3,7)	0,62 (0,49-0,77)
Com IC na <i>baseline</i>	110 (5,3)	134 (3,2)	0,60 (0,47-0,77)
Sem IC na <i>baseline</i>	27 (11,1)	38 (8,2)	0,71 (0,43-1,16)
Morte por todas as causas			
Todos os doentes	194 (8,3)	269 (5,7)	0,68 (0,57-0,82)
Com IC na <i>baseline</i>	159 (7,6)	213 (5,0)	0,66 (0,51-0,81)
Sem IC na <i>baseline</i>	35 (14,3)	56 (12,1)	0,79 (0,52-1,20)

CV: cardiovascular; IC: insuficiência cardíaca; IC 95%: intervalo de confiança a 95%.

Nota: Foi considerado um valor de $p < 0,05$ para a interação entre os dos subgrupos nos diversos *outcomes*

**Figura 3** Resultados por risco de IC a cinco anos de acordo com o *score* de risco de IC *Health ABC* na avaliação inicial (adaptado de 43)

CV: cardiovascular; DAP: doença arterial periférica; IC: insuficiência cardíaca; IC 95%: intervalo de confiança a 95%; MACE: eventos cardiovasculares *major*.

Nota: Foi considerado um valor de $p < 0,05$ para a interação entre os dos subgrupos nos diversos *outcomes*.

redução do risco absoluto de morte CV de 4,9% nos doentes com IC previamente estabelecida ou incidente durante o ensaio e de 1,5% nos que não tinham nem desenvolveram IC⁴² (Tabela 3). Verificou-se uma maior percentagem de eventos adversos nos doentes com IC prévia comparativamente aos

que não apresentavam IC, quer nos doentes tratados com empagliflozina, quer naqueles que fizeram placebo⁴².

Outra análise dos dados do EMPA-REG OUTCOME incidiu sobre o efeito da empagliflozina nos 2250 participantes que apresentavam doença renal crónica (DRC) na avaliação

Tabela 3 Mortes CV em subgrupos de doentes com IC na avaliação inicial ou incidente durante o estudo EMPA-REG OUTCOME (adaptado de 43)

Subgrupos de IC	Placebo	Empagliflozina	HR (IC95%)	Percentagem total de mortes CV
IC na <i>baseline</i> (n = 706)	11,1%	8,2%	0,71 (0,43-1,16)	21,0%
Hospitalização por IC (n = 221)	24,2%	14,3%	0,65 (0,35-1,22)	13,3%
IC reportada como EA pelo investigador (n = 347)	26,6%	17,6%	0,73 (0,46-1,16)	23,9%
Doentes com ocorrência de eventos de IC (n = 958)	15,3%	10,4%	0,67 (0,47-0,97)	37,9%
Doentes sem ocorrência de eventos de IC (n = 6.062)	4,2	2,7%	0,63 (0,48-0,84)	62,1%

EA: evento adverso; IC: insuficiência cardíaca.

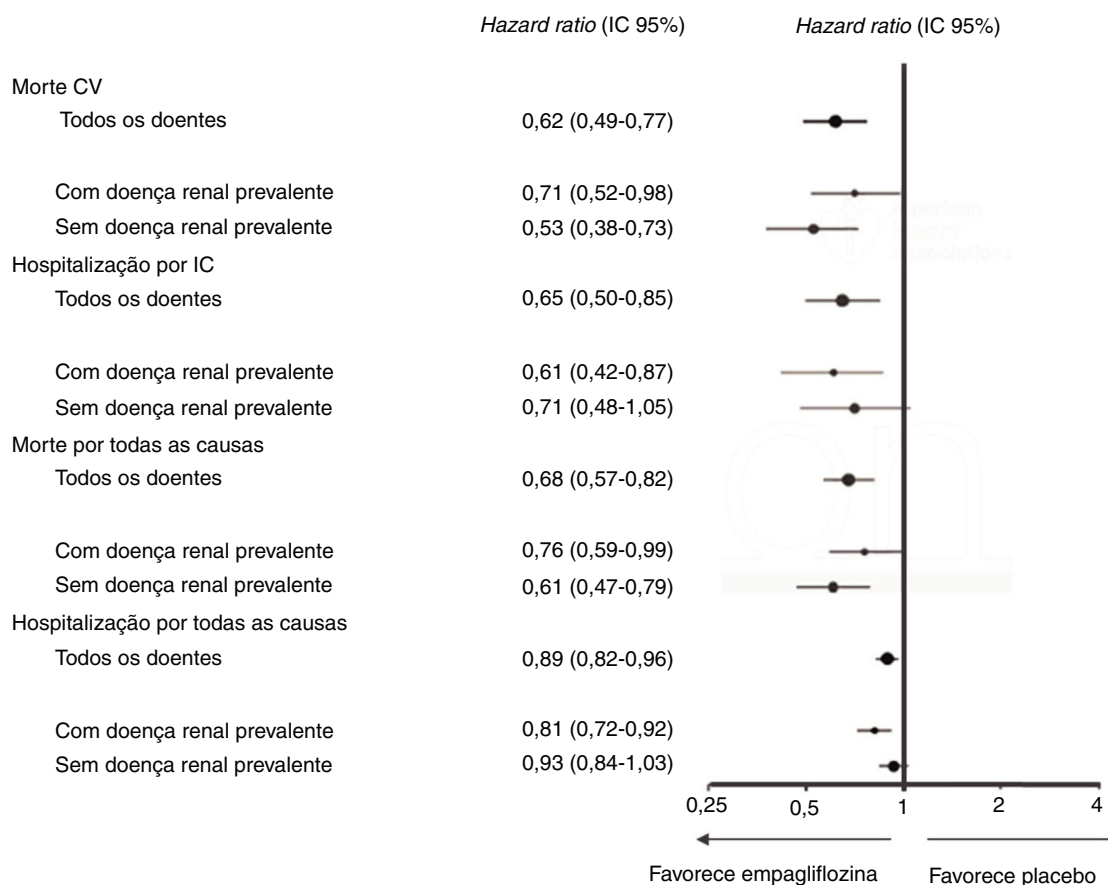


Figura 4 Morte CV, hospitalização por IC, morte por todas as causas e hospitalização por todas as causas em doentes com e sem DRC (eGFR < 60 mL/min/1,73m² e/ou macroalbuminúria [UACR > 300 mg/g]) na avaliação inicial do estudo EMPA-REG OUTCOME (adaptado de 44)

CV: cardiovascular; IC: insuficiência cardíaca; IC 95%: intervalo de confiança a 95%.

Nota: Foi considerado um valor de p < 0,05 para a interação entre os dois subgrupos nos diversos *outcomes*.

inicial⁴³. Também neste grupo de doentes, comparativamente a placebo, a empagliflozina reduziu o risco de morte por causa CV em 29% (HR 0,71; IC 95% 0,52-0,98), o risco de morte por todas as causas em 24% (HR 0,76; IC 95% 0,59-0,99), o risco de hospitalização por IC em 39% (HR 0,61; IC 95% 0,42-0,87) e o risco de hospitalização por todas as causas em 19% (HR 0,81; IC 95% 0,72-0,92)⁴³

(Figura 4). A ocorrência de eventos adversos foi semelhante entre os subgrupos com diferentes níveis de função renal à entrada no estudo, sem se ter verificado um aumento de eventos adversos como infeção urinária, insuficiência renal, hipercaliémia, fraturas, amputações ou hipoglicemias no grupo tratado com empagliflozina *versus* o grupo placebo⁴³.

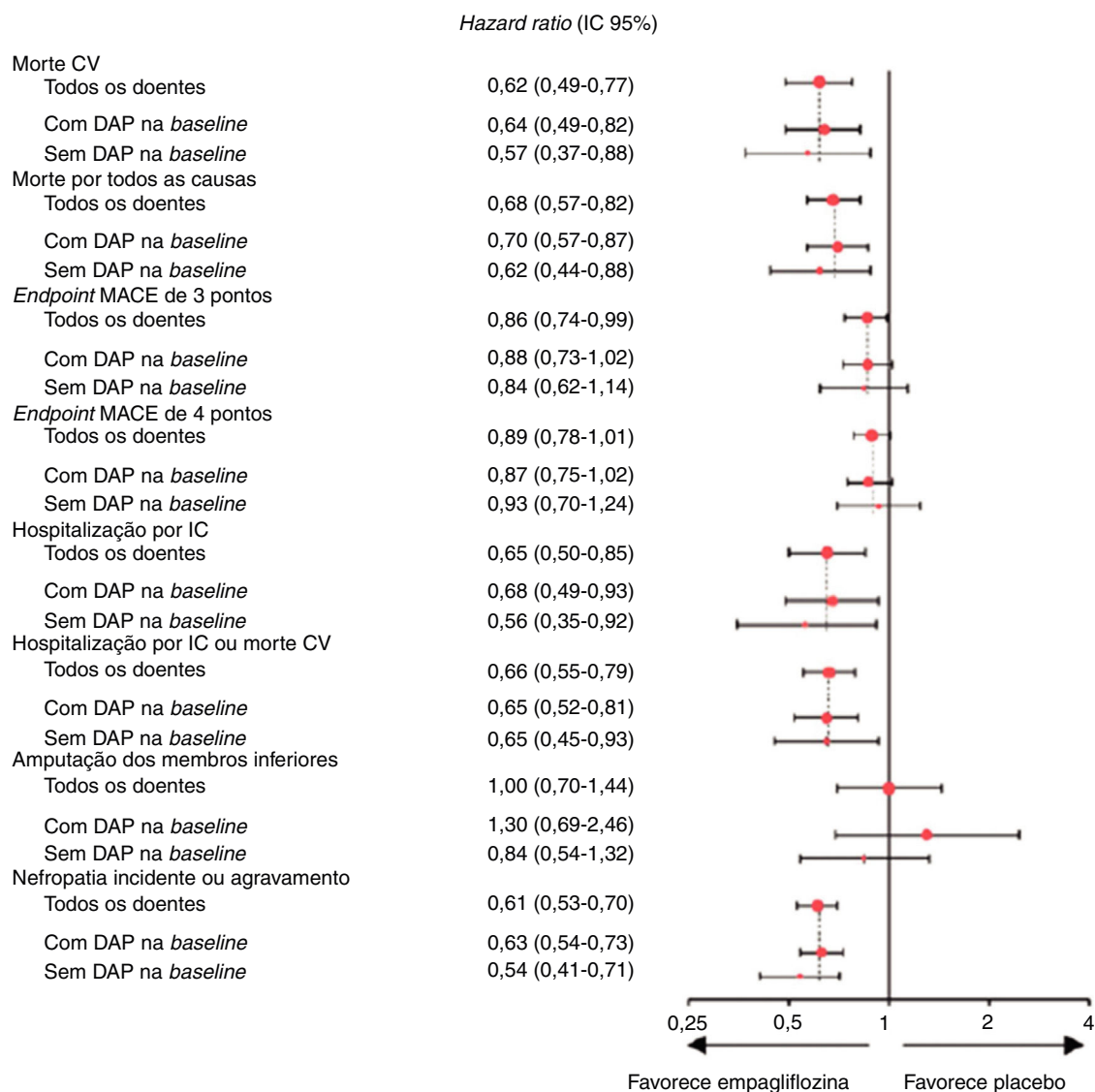


Figura 5 Resultados CV, morte por todas as causas, amputações dos membros inferiores e nefropatia incidente ou agravada por DAP na avaliação inicial do estudo EMPA-REG OUTCOME (adaptado de 45)

CV: cardiovascular; DAP: doença arterial periférica; IC: insuficiência cardíaca; IC 95%: intervalo de confiança a 95%; MACE: eventos cardiovasculares *major*.

Nota: Foi considerado um valor de $p < 0,05$ para a interação entre os dois subgrupos nos diversos *outcomes*.

Também na análise do subgrupo de doentes com DAP do EMPA-REG OUTCOME ($n = 1.461$), a empagliflozina demonstrou redução nos *outcomes* CV, quer nos compósitos de 3 e 4 pontos MACE (respetivamente 16%, HR 0,84; IC 5% 0,62-1,14; e 7%, HR 0,93; IC 95% 0,70-1,24), quer nos *endpoints* individuais, com uma redução de 43% da morte por causa CV (HR 0,57; 95% 0,37-0,88), de 38% da morte por qualquer causa (HR 0,62; IC 95% 0,44-0,88), de 44% na hospitalização por IC (HR 0,56; IC 95% 0,35-0,92) e de 46% na incidência ou agravamento de nefropatia (HR 0,54; IC 95% 0,41-0,71), de forma consistente com os resultados no grupo sem DAP⁴⁴ (Figura 5). A redução da morte por causa CV traduz-se na necessidade de tratar 29 doentes com DAP e DMT2 durante 3,1 anos para evitar uma ocorrência⁴⁴. Em termos de segurança, o grupo sob terapêutica com empagliflozina foi semelhante ao grupo

placebo nos doentes com e sem DAP na avaliação inicial, sem aumento do risco de ocorrência de amputação⁴⁴.

Todas estas análises parecem demonstrar que os resultados benéficos da empagliflozina nos *outcomes* CV se estendem para subgrupos de população mais vulneráveis e em maior risco de morbilidade CV e mortalidade. Contudo, muitas questões ainda se colocam sobre quais os mecanismos que levam a estes efeitos.

Possíveis mecanismos para o benefício CV da empagliflozina

Os resultados do estudo EMPA-REG OUTCOME levantaram, desde cedo, muitas questões sobre os mecanismos subjacentes aos benefícios CV demonstrados pela empagliflozina.

Embora estes mecanismos estejam por comprovar, as propostas avançadas apontam para a possibilidade de efeitos hemodinâmicos, efeitos metabólicos e a diminuição das concentrações de sódio intracelular estarem na origem deste benefício^{45,46}.

Os efeitos imediatos hemodinâmicos de depleção de volume e aumento do hematócrito poderão fazer sentido para explicar a precocidade dos benefícios observados. Aliás, o efeito hemodinâmico parece ser o mecanismo de ação mais consensualmente apontado como responsável pelo benefício CV precoce da empagliflozina, suportado pela redução na pressão arterial e do volume intravascular e indução de diurese osmótica⁴⁷⁻⁴⁹. O aumento da diurese poderá resultar na diminuição de volume circulante e na conseqüente redução da pré- e pós-carga cardíaca e aumento da hemoconcentração, com maior libertação de oxigénio nos tecidos, traduzindo-se numa redução do risco de IC e morte CV⁵⁰.

Os resultados inesperados na redução de hospitalização por IC suscitaram interesse no mecanismo de ação cardíaca da empagliflozina⁵¹. Em alguns estudos de investigação fundamental, foi demonstrada uma diminuição na instalação e progressão da hipertrofia cardíaca e cardiomiopatia – explicada como resultado das alterações na reabsorção de sódio a nível gastrointestinal ou eventual otimização no metabolismo cardíaco⁴⁷. Sabendo-se que uma das complicações fisiopatológicas que ocorrem na IC resulta da acumulação de sódio e cálcio no citoplasma e da diminuição de cálcio mitocondrial nos cardiomiócitos^{45,51}, foi demonstrado, em roedores, a capacidade da empagliflozina em modificar a atividade do permutador de sódio-hidrogénio (NHE) cardíaco – um dos principais transportadores de sódio – com resultante diminuição de sódio e cálcio citoplasmático e aumento de cálcio mitocondrial, sendo que este mecanismo provou ser independente da ação da empagliflozina sobre o SGLT2⁴⁵, sugerindo efeitos adicionais deste fármaco.

Outros autores teorizaram que as mudanças metabólicas cardíacas resultantes da ação da empagliflozina (alteração metabólica com redução de utilização de lípidos e glicose e maior consumo de corpos cetónicos) resultariam num aumento da eficácia do processo metabólico cardíaco, da contratilidade miocárdica e eficiência cardíaca, tendo-se admitido que esta mudança poderia verificar-se, igualmente, no tecido muscular e renal⁵².

Significativamente, a diferença no controlo glicémico não pode justificar as diferenças observadas. A reduzida variação de HbA1c entre grupos no EMPA-REG OUTCOME, com diminuição de 0,4% nos grupos sob empagliflozina comparativamente ao grupo placebo, a semelhança aos resultados metabólicos encontrados nos iDPP4^{25,27,53}, a diferença precoce entre grupos nos *endpoints* CV (notória algumas semanas após o início do estudo quando, em estudos anteriores, a diminuição do risco CV surgia após vários anos de *follow-up*), todos enfraquecem a hipótese dos efeitos encontrados se deverem ao controlo metabólico induzido pelo fármaco⁵⁴.

Outra hipótese que tem ganhado forma como mecanismo determinante na ação da empagliflozina prende-se com a mudança metabólica resultante da inibição mantida dos iSGLT2, com benefícios cardio-renais⁵². A constante perda de glicose, por diminuição mantida da reabsorção de glicose no túbulo contornado proximal, pode resultar numa

readaptação fisiológica de diferentes mecanismos como: a sobreativação dos cotransportadores SGLT1 a jusante, compensando parte das perdas de glicose; o aumento da produção de glicose endógena através do aumento de glucagon e diminuição dos níveis de insulina sérica; uma mudança metabólica sistémica com aumento da oxidação lipídica e redução da dependência de oxidação de glicose; e o aumento do consumo de hidratos de carbono no contexto da diminuição de glicemia, insulina e massa corporal^{52,55,56}.

Tem sido colocada a hipótese de que mecanismos adjuvantes ao nível mitocondrial, para além dos registados no estudo EMPA-REG OUTCOME, possam ser determinantes para os efeitos benéficos obtidos⁵⁷. Esta hipótese pressupõe que em estados de hipercetonemia ligeira mas persistente, tal como acontece com a influência dos iSGLT2, o conseqüente aumento de β -hidroxibutirato circulante ofereça cardioproteção, podendo, cumulativamente, otimizar o metabolismo de outros órgãos, nomeadamente o metabolismo renal⁵⁷. Desta forma, os efeitos da empagliflozina parecem induzir uma alteração metabólica com produção de um sistema energeticamente mais eficiente – através de uma mudança de consumo de glicose/ácidos gordos para um sistema que privilegia a utilização de corpos cetónicos, otimizando o desempenho cardíaco e renal. Tal poderia explicar os efeitos benéficos CV observados no EMPA-REG OUTCOME apenas três meses após o início do estudo⁵⁴.

Todas estas teorias necessitam, porém, de ser ainda comprovadas para que melhor se compreenda que mecanismos contribuem para o benefício CV da empagliflozina.

Segurança e tolerabilidade

A análise dos dados do estudo EMPA-REG OUTCOME e as suas subanálises, bem como a de ensaios clínicos de fase I, II e III com doentes medicados com empagliflozina, têm demonstrado que esta é bem tolerada, tanto na sob dosagem de 10 como de 25 mg diários^{30,58}.

Numa meta-análise recente que analisou 15 ensaios e quatro estudos de extensão, incluindo o EMPA-REG OUTCOME, envolvendo mais de 15 000 doentes medicados com empagliflozina, verificou-se que esta apresenta um perfil de risco benefício favorável⁵⁸. Nesta meta-análise, verificou-se que o número de eventos adversos não foi superior nos doentes tratados com empagliflozina, independentemente da sua gravidade ou de levarem ou não à descontinuação do tratamento⁵⁸.

Não se verificou um risco superior de hipoglicemia nos doentes tratados com empagliflozina, quando comparados ao grupo placebo, com a exceção de doentes medicados, concomitantemente, com sulfonilureias ou insulina^{48,58}, justificando a advertência para que seja considerado o ajuste da dosagem de sulfonilureia e/ou insulina quando iniciado o tratamento com empagliflozina⁵⁹.

Em eventos adversos relacionados com depleção de volume, foi demonstrado semelhante perfil de segurança e tolerabilidade da empagliflozina, comparativamente ao grupo placebo, com a exceção de doentes com idade superior a 75 anos ou a receber tratamento com diuréticos da ansa⁵⁸.

Acompanhando o perfil de segurança da sua classe, a empagliflozina demonstrou uma incidência superior de

infecções micóticas genitais, comparativamente ao grupo placebo, mais acentuado no grupo com idade superior a 65 anos. Relativamente a infeções urinárias, não se verificaram diferenças entre os grupos tratados com empagliflozina e o grupo tratado com placebo em termos da incidência, gravidade ou situações que levassem à descontinuação do tratamento, bem como no número ou prolongamento de hospitalizações⁵⁸.

A empagliflozina demonstrou, ainda, resultados semelhantes ao grupo placebo no que diz respeito a fraturas ósseas, neoplasias, eventos adversos renais, lesão hepática ou pancreática, cetoacidose diabética e amputação de membros inferiores⁵⁸.

Aliás, uma análise posterior das amputações de membros inferiores ocorridas durante o estudo EMPA-REG OUTCOME mostrou que não só a incidência destes eventos foi semelhante entre o grupo a fazer tratamento com empagliflozina e o grupo placebo, como também o tempo até à ocorrência do primeiro evento, sendo estes resultados transversais à análise de subgrupos de existência de fatores de risco prévios para amputação⁶⁰. Tal demonstra que a ocorrência de amputações dos membros inferiores não é uma situação decorrente de um efeito de classe dos iSGLT2.

O posicionamento da empagliflozina no tratamento da diabetes

Os resultados positivos do estudo EMPA-REG OUTCOME³⁰, aliados a resultados positivos da canagliflozina³¹, levaram a alterações das recomendações para o tratamento da hiperglicemia na DMT2, sugerindo a utilização mais precoce de um iSGLT2 no tratamento de doentes com DM e DCV^{8,9}. Na atualização das recomendações das Associações Americana e Europeia da Diabetes⁹, de 2015, a classe dos iSGLT2 foi apresentada como a grande alteração às recomendações de 2012. Os iSGLT2 que surgiram como uma nova opção terapêutica para a redução da glicose, devido ao seu mecanismo de ação ser independente da insulina, podiam ser utilizados em qualquer estágio da DMT2, com vantagens adicionais ao nível da redução de peso e pressão arterial⁹.

Na última atualização das *guidelines* de tratamento da DM da Associação Americana de Diabetes (ADA)⁶¹, publicada em 2018, a empagliflozina é o iSGLT2 recomendado em segunda linha associado a metformina e alterações do estilo de vida, em doentes com DMT2, por ter demonstrado forte evidência na redução de eventos CV *major* e na redução de mortalidade CV. A empagliflozina é apresentada como tendo benefício em doentes com DCV aterosclerótica, com IC crónica e nefropatia diabética⁶¹.

Futuras linhas de investigação da empagliflozina: estudos EMPEROR (insuficiência cardíaca) e EMPA-Kidney (doença renal crónica)

O carácter pioneiro do estudo EMPA-REG OUTCOME ficou estabelecido através de uma significativa redução do risco para eventos CV *major* em doentes com DMT2 e por esta mesma redução se verificar na comparação da empagliflozina com os restantes fármacos antidiabéticos,

sejam da mesma, sejam de outras classes de agentes antidiabéticos^{49,50,57}.

Por outro lado, estes resultados levantam questões sobre os mecanismos responsáveis pelos efeitos observados e que seguramente ultrapassam o mero controlo da glicemia. É agora fundamental identificar quais os doentes que mais beneficiarão da inibição farmacológica de SGLT2, considerando quer o tempo de duração da doença, quer comorbilidades existentes. Também será importante confirmar se o benefício da empagliflozina é extensível ao importante capítulo da prevenção primária¹⁰.

A redução da hospitalização por insuficiência cardíaca parece legitimar um papel da empagliflozina na alteração da fisiopatologia do eixo/síndrome cardio-renal. Os resultados dos estudos EMPEROR (*EMPagliflozin outCOMe tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure*)⁶², que incluem doentes com IC com fração de ejeção reduzida (EMPEROR-Reduced) e doentes com IC com fração de ejeção preservada (EMPEROR-Preserved), com e sem diabetes, poderão revelar-se particularmente esclarecedores neste contexto. No seguimento destes estudos foram, recentemente, anunciados dois ensaios clínicos funcionais que irão avaliar o efeito da empagliflozina na capacidade de realização de exercício físico e nos sintomas de IC, em doentes com IC crónica com fração de ejeção reduzida (EMPERIAL-Reduced) e com fração de ejeção preservada (EMPERIAL-Preserved)⁶³, no qual se prevê a participação de centros portugueses. Aguarda-se, igualmente, a definição da eficácia e segurança da empagliflozina na DRC, com o estudo EMPA-Kidney, já anunciado, e que irá envolver aproximadamente 5000 doentes com DRC, com e sem diabetes tipo 2⁶⁴.

O primeiro estudo publicado de *outcomes* CV pós-EMPA-REG OUTCOME, o estudo CANVAS³¹, conseguiu demonstrar efeitos benéficos similares, embora sem evidenciar o mesmo alcance dos resultados observados com a empagliflozina. São esperados para breve os resultados de dois outros estudos com iSGLT2, o CREDENCE (canagliflozina)⁶⁵ e o DECLARE TIMI58 (dapagliflozina)⁶⁶, que podem vir a clarificar alguma das teorias propostas. Adicionalmente, estão em fase de recrutamento três ensaios adicionais com a dapagliflozina, dois incluindo doentes com IC (Dapa-HF e PRESERVED-HF)^{67,68} e um de doentes com DRC (Dapa-CKD)⁶⁹. Podendo ser ainda precoce afirmar a existência de um efeito de classe, existe uma cada vez mais fundada expectativa da existência de um mecanismo comum subjacente à redução de risco cardiorenal associado à inibição farmacológica do cotransportador de tipo 2 de sódio/glicose.

Conclusão

É inequívoco o papel da empagliflozina, e do pioneirismo do estudo EMPA-REG OUTCOME, na alteração do paradigma de tratamento dos doentes com DMT2, tendo-se iniciado uma nova era no tratamento e gestão desta patologia. Com a possibilidade de existência de proteção CV, para além do efeito anti-hiperglicémico dos fármacos, hoje e futuramente, sempre que escolhermos um fármaco antidiabético com evidência de proteção cardiovascular estaremos a prevenir a morbilidade CV associada à diabetes, mais do que apenas a tratá-la, o que virá a ter repercussões benéficas ao nível da epidemiologia desta doença.

Financiamento

Este trabalho teve o apoio não restritivo da Boehringer Ingelheim e da Lilly.

Conflitos de interesse

Pedro Monteiro – Investigador do estudo EMPA-REG Outcome; Carlos Aguiar – Recebeu honorários por serviços de consultoria prestados às seguintes entidades: AstraZeneca, Bial Portela, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Tecmede;

Pedro Matos – Advisory Board: MSD, AstraZeneca; Speaker honoraria: MSD, AstraZeneca, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim; José Silva-Nunes – Auferiu honorários da Boehringer Ingelheim/ Lilly por ações de formação/ consultoria; Rita Birne – Consultoria a AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Gilead, Novartis e Sanofi; Patrícia Branco – Sem conflitos de interesses com a Boehringer Ingelheim; Joaquim Calado – Recebeu nos dois últimos anos honoraria referente a atividade de consultoria científica e médica das seguintes entidades: Boehringer Ingelheim, Lilly e AstraZeneca; Miguel Melo – Financiamento para projetos de investigação e honorários como consultor ou palestrante: Bial, Boehringer Ingelheim, Lilly, Eisai, Janssen, Novo Nordisk, Sanofi/Genzyme; Jorge Polónia – Sem conflitos de interesse.

Referências

- Leon BM, Maddox TM. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes*. 2015 10;6: 1246–58.
- Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease. A joint editorial statement by the American Diabetes Association; The National Heart, Lung, and Blood Institute; The Juvenile Diabetes Foundation International; The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; and The American Heart Association. *Circulation*. 1999;100:1132-3.
- Matheus AS, Tannus LR, Cobas RA, et al. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update. *Int J Hypertens*. 2013;2013:653–789.
- Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional para a Diabetes 2017. 2017. Lisboa.
- Campbell P, Krim S, Ventura H. The Bi-directional Impact of Two Chronic Illnesses: Heart Failure and Diabetes - A review of the Epidemiology and Outcomes. *Card Fail Rev*. 2015 Apr;1:8–10.
- Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:699–703.
- Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:853–72.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. [2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts. Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2017;18:547–612.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes 2015 a patient-centred approach Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2015;58:429–42.
- Paneni F, Lüscher TF. Cardiovascular protection in the treatment of type 2 diabetes: A review of clinical trial results across drug classes. *Am J Med*. 2017;130:S18–29.
- Sattar N, Petrie MC, Zinman B, et al. Novel diabetes drugs and the cardiovascular specialist. *JACC*. 2017;69:2646–56.
- Bennet WL, Maruthur NM, Singh S, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med*. 2011;154:602–13.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 1998; 352:854–65.
- Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, et al. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes*. 1970;19 suppl:789–830.
- Agrawal L, Azad N, Bahn GD, et al. VADT Study Group Long-term follow-up of intensive glycaemic control on renal outcomes in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). *Diabetologia*. 2018;61:295–9.
- ADVANCE Collaborative Group, 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;358:2560–72.
- The action to control cardiovascular risk in diabetes study group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008; 358:2545–59.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD) Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35:1364–79.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577–89.
- John M, Gopalakrishnan Unnikrishnan A, Kalra S, et al. Cardiovascular outcome trials for anti-diabetes medication: A holy grail of drug development? *Indian Heart J*. 2016;68:564–71.
- FDA. Guidance for industry diabetes mellitus—evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Silver Spring: FDA; 2008.
- EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. London: EMA; 2012.
- Schnell O, Rydén L, Standl E, et al. D&CVD EASD Study Group Updates on cardiovascular outcome trials in diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16:128.
- Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, et al. Cardiovascular Outcomes Trials in Type 2 Diabetes: Where Do We Go From Here? Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care*. 2018;41:14–31.
- 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;369:1317–26.
- Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015;385:2067–76.

27. 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;373:232–42.
28. Marx N, Rosenstock J, Kahn SE, et al. Design and baseline characteristics of the CARdiovascular Outcome Trial of LINagliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes (CAROLINA®). *Diab Vasc Dis Res.* 2015;12:164–74.
29. Boehringer Ingelheim Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (CARMELINA) [Accessed January 27, 2018]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01897532>.
30. 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;373:2117–28.
31. 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;377:644–57.
32. Li D, Yang JY, Wang T, et al. Risks of diabetic foot syndrome and amputation associated with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Metab.* 2018;44:410–4.
33. Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP, et al. Declare-Timi 58: Participants' Baseline Characteristics. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:1102–10.
34. Merck Sharp & Dohme Corp. Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants With Vascular Disease, The VERTIS CV Study [Accessed January 27, 2018]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01986881>.
35. 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;375:311–22.
36. 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;375:1834–44.
37. 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;377:1228–39.
38. 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;373:2247–57.
39. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. REWIND Trial Investigators. Design and baseline characteristics of participants in the Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) trial on the cardiovascular effects of dulaglutide. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:42–9.
40. GlaxoSmithKline Effect of Albiglutide, When Added to Standard Blood Glucose Lowering Therapies, on Major Cardiovascular Events in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [Accessed January 27, 2018]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02465515>.
41. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J.* 2016;37:1526–34.
42. Fitchett D, Butler J, van de Borne P, et al. EMPA-REG OUTCOME® trial investigators Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J.* 2018;39:363–70.
43. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation.* 2018;137:119–29.
44. Verma S, Mazer CD, Al-Omran M, et al. Cardiovascular Outcomes and Safety of Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease: A Subanalysis of EMPA-REG OUTCOME. *Circulation.* 2018;137:405–7.
45. Baartscheer A, Schumacher CA, Wust R, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia.* 2017;60:568–73.
46. Butler J, Hamo CE, Filippatos G, et al. The potential role and rationale for treatment of heart failure with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1390–400.
47. Zinman B, Lachin JM, Inzuchi SE. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;374:1094.
48. Fischereder M, Schonermarck U. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;374:1092–3.
49. Packer M, Anker S, Butler J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: Proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol.* 2017;2:1025–9.
50. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, et al. SGLT2 inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia.* 2016;59:1333–9.
51. Vettor R, Inzucchi SE, Fioretto P. The cardiovascular benefits of empagliflozin: SGLT2-dependent and -independent effects. *Diabetologia.* 2017;60:395–8.
52. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care.* 2016;39:1115–22.
53. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369:1327–35.
54. Staels B. Cardiovascular protection by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: Potential mechanisms. *Am J Cardiol.* 2017;120:528–36.
55. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. SGLT2 inhibitors and cardiovascular risk: Proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab & Vasc Dis Res.* 2015;12:90–100.
56. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest.* 2014;124:499–508.
57. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a “thrifty substrate” hypothesis. *Diabetes Care.* 2016;39:1108–14.
58. Kohler S, Zeller C, Iliev H, et al. Safety and tolerability of Empagliflozin in patients with type 2 diabetes: pooled analysis of phase I-III clinical trials. *Adv Ther.* 2017;34:1707–26.
59. Jardiance®. Resumo das características do medicamento. EMA. 08/12/2016.
60. Inzucchi SE, Iliev H, Pfarr E, Zinman B. Empagliflozin and Assessment of Lower-Limb Amputations in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care.* 2018 Jan;41:e4–5.
61. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018 Jan;41(Suppl 1):S73–S85.
62. Butler J, Hamo CE, Filippatos G, et al. EMPEROR Trials Program The potential role and rationale for treatment of heart failure with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1390–400.
63. Boehringer Ingelheim and Lilly expand heart failure programme for empagliflozin with new exercise capacity trials, in <https://www.boehringer-ingelheim.com/EMPERIAL-heart-failure>, consulted on April.
64. Empagliflozin (Jardiance®) to be studied in chronic kidney disease, in <https://www.boehringer-ingelheim.com/press-release/empagliflozin-be-studied-chronic-kidney-disease>, consulted on March 2018.

65. Janssen Research & Development, LLC. Evaluation of the Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Participants With Diabetic Nephropathy (CREDENCE) [Accessed April 2, 2018]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02065791>.
66. AstraZeneca. Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI58) [Accessed April 2, 2018]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534>.
67. AstraZeneca. Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure (Dapa-HF) [Accessed April 2, 2018]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036124>.
68. Saint Luke's Health System. Dapagliflozin in Type 2 Diabetes or Pre-diabetes, and PRESERVED Ejection Fraction Heart Failure (PRESERVED-HF) [Accessed April 2, 2018]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03030235>.
69. AstraZeneca. A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease (Dapa-CKD) [Accessed April 2, 2018]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036150>.