

# Documento de Consenso Nacional de Peritos sobre a Importância dos Estudos de Segurança Cardiovascular na Seleção da Terapêutica Anti-hiperglicemiante no Tratamento da Pessoa com Diabetes Tipo 2: Projecto ÁGORA

## *National Expert Consensus Document on the Importance of the Cardiovascular Safety Studies in the Antihyperglycemic Therapy Selection in the Treatment of Type 2 Diabetes Patients: ÁGORA Project*

Filipa Duarte Ramos, Davide Carvalho, Estevão de Pape, João Morais e Rui Duarte, em nome do ÁGORA/on behalf of ÁGORA

Peritos/Experts: Alda Jordão, Armando Braz, Brenda Moura, Carlos Aguiar, Cristina Gavina, Edite Nascimento, Elisabete Rodrigues, Francisco Araújo, Francisco Carrilho, Hélder Ferreira, Helena Cardoso, Isabel Lavadinho, Isabel Râmoa, Joana Louro, João Filipe Raposo, João Jácome de Castro, Jorge Dores, Jorge Ferreira, José Silva Nunes, Laura Guerra, Lélita Santos, Luiz Miguel Santiago, Miguel Melo, Mónica Reis, Patrícia Branco, Paula Freitas, Paulo Subtil, Pedro Matos, Ricardo Fontes de Carvalho, Rita Nortadas, Sequeira Duarte, Sílvia Monteiro, Susana Heitor, Victor Gil

### Resumo

**Introdução:** Nos últimos anos foram publicados estudos de segurança cardiovascular com novos fármacos anti-hiperglicemiantes, acrescentando uma evidência significativa acerca do seu benefício e perfil de risco

**Objetivos:** Este projeto visa estabelecer um consenso de peritos sobre a importância dos estudos de segurança cardiovascular na seleção da terapêutica anti-hiperglicemiante no tratamento da pessoa com diabetes do tipo 2.

**Material e Métodos:** Por nomeação da comissão científica foi criado um painel de 39 peritos representativos das várias especialidades envolvidas na gestão e seguimento da pessoa com diabetes. Conduziu-se um exercício Delphi modificado em duas rondas entre outubro e dezembro de 2018 complementadas por duas conferências de peritos para validação das afirmações (setembro) e discussão dos resultados do exercício (dezembro).

**Resultados:** Foi atingida concordância positiva em 24 das 25 afirmações sujeitas a votação. Foi consensual a necessidade de reforçar uma abordagem clínica que permita privilegiar estratégias com um efeito terapêutico multifatorial e com benefício na redução das complicações associadas à diabetes.

**Conclusão:** A valorização dos benefícios clínicos dos inibidores dos SGLT-2 e dos agonistas do recetor do GLP-1 sobre as complicações e mortalidade associada à diabetes deve constituir uma importante chamada de atenção para todas os médicos envolvidos no seguimento e tratamento desta patologia.

**Palavras-chave:** fármacos anti-hiperglicemiantes; segurança cardiovascular; consenso de peritos

### Abstract

**Introduction:** In the last years, cardiovascular safety studies with new antihyperglycemic drugs have been published, adding a significant evidence to its risk-benefit profile.

### CORRESPONDÊNCIA

Filipa Duarte Ramos  
Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa  
Av. Prof. Gama Pinto, 1649-003 Lisboa, Portugal  
Email: e.epi.saude@gmail.com

**Objectives:** The aim of this project is to establish an expert consensus on the importance of cardiovascular safety studies in the antihyperglycemic therapy selection in the treatment of type II diabetes patients.

**Material and Methods:** A panel of 39 experts representing various specialties involved in the management and follow-up of the patient with diabetes, was created by nomination of the Scientific Committee. A modified Delphi exercise was conducted in two rounds, between October and December 2018, and additionally two expert conferences were conducted for validation of statements (September) and deeper discussion of the exercise results (December). Each participant was requested to express their level of agreement on a Likert scale (1 - strongly disagree to 5 - strongly agree).

**Results:** A positive agreement (4+5) was achieved for 24 out of 25 statements subject to voting. The necessity to reinforce a clinical approach that allows to privilege therapies with a multifactorial therapeutic effect and with a benefit in the reduction of the complications associated with diabetes was consensual.

**Conclusion:** The appreciation of the clinical benefits of SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on the diabetes-related complications and mortality should constitute an important wake-up call for all physicians involved in the follow-up and treatment of this disease.

**Keywords:** antihyperglycemic drugs; cardiovascular safety; expert consensus

## > INTRODUÇÃO

A diabetes é um grupo de doenças metabólicas, de etiologia múltipla, resultantes de deficiências na secreção e/ou ação da insulina, que se caracterizam pela ocorrência de hiperglicemia crónica, com distúrbios no metabolismo dos glúcidos, lípidos e proteínas.

A diabetes tem um significativo impacto na mortalidade e morbidade da população, associando-se a importantes e graves implicações clínicas, sociais e económicas. <sup>(1)</sup>

Em Portugal, a prevalência estimada de diabetes nos adultos entre os 20 e 79 anos (7,7 milhões de indivíduos) foi de 13,3% em 2015, significando que cerca de um em cada dez adultos tem diabetes, afetando mais de um milhão de portugueses. <sup>(2)</sup> Estes dados são ainda mais relevantes quando se verifica que em relação à incidência, nos últimos anos, ocorreu um crescimento acentuado do número de novos casos diagnosticados. <sup>(2)</sup>

De acordo com o Relatório Nacional do Observatório da Diabetes, em 2015, perto de 90% da população com diabetes apresentava excesso de peso (49,2%) ou obesidade (IMC > 30 Kg/m<sup>2</sup>) (39,6%), sendo a prevalência da diabetes nas pessoas obesas cerca de quatro vezes maior do que nas pessoas com IMC normal (IMC < 25 Kg/m<sup>2</sup>). A diabetes está também associada ao envelhecimento, afetando mais de um quarto das pessoas entre os 60-79 anos. <sup>(2)</sup>

Em 2017, verificaram-se em Portugal 4 147 mortes devido à diabetes representando 3,8 % de todas as causas de morte no país. O número de anos potenciais de vida perdidos por esta doença foi de 3 895 anos. <sup>(3)</sup> Ao nível da mortalidade intra-hospitalar no Serviço Nacional de Saúde, a diabetes contribuiu pelo menos com uma em cada quatro mortes em 2015. <sup>(2)</sup>

As doenças cardiovasculares representam a principal causa de morte nos doentes com diabetes, estimando-se que em mais de 70% dos doentes seja esta a causa. <sup>(4)</sup> Em 2015, as doenças cardiovasculares constituíram a

principal causa de internamento hospitalar nas pessoas com diabetes em Portugal. <sup>(2)</sup> Estes factos reforçam a necessidade de intensificar a prevenção da doença cardiovascular nesta população.

Estando a diabetes associada ao desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares potencialmente fatais, responsáveis por uma deterioração significativa do estado de saúde do indivíduo e da sua qualidade de vida, torna-se importante definir estratégias terapêuticas que contemplem, para além do controlo metabólico, uma abordagem multifatorial que abranja os fatores de risco major modificáveis, tais como a obesidade, o sedentarismo, o tabagismo, pressão arterial elevada e dislipidemias de forma a contribuir para uma prevenção e gestão das complicações associadas à doença. As complicações da diabetes têm um peso substancial nos gastos associados a esta patologia decorrente especificamente dos custos com hospitalizações, e perda de produtividade associada ao absentismo ao trabalho. <sup>(2)</sup> Pelo seu carácter de doença crónica complexa com uma evolução progressiva, o tratamento e a gestão da doença configuram um grande desafio.

A definição de estratégias terapêuticas contemplam habitualmente outros fatores para além do controlo metabólico, nomeadamente o controlo dos fatores de risco cardiovasculares associados, como a hipertensão arterial, dislipidemia e hábitos tabágicos. Até muito recentemente a gestão da terapêutica anti-hiperglicémica focava-se, exclusivamente na redução da hiperglicemia e só mais recentemente novos objetivos foram estabelecidos.

Após os resultados negativos de uma meta-análise que avaliou o efeito da rosiglitazona (no risco de enfarte do miocárdio e morte por causas cardiovasculares) <sup>(5)</sup> a agência norte-americana do medicamento (FDA) emitiu um conjunto de orientações para a Indústria farmacêutica sobre a avaliação do risco cardiovascular das novas terapêuticas anti-hiperglicémicas. Estes novos

requisitos viriam a ser aplicados às novas classes terapêuticas entretanto investigadas e aprovadas, designadamente os inibidores da DPP-4, os agonistas do recetor do GLP-1 e os inibidores dos SGLT-2. Posteriormente, estas orientações, foram adotadas também pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) em 2012. <sup>(7)</sup>

Nestes estudos de eventos cardiovasculares, os inibidores da DPP-4 demonstraram segurança em termos cardiovasculares (mortalidade cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal e AVC não fatal) sem contudo demonstrarem qualquer efeito benéfico. <sup>(8)</sup>

Os agonistas do recetores do GLP-1 demonstraram, contudo de forma não homogénea, estar associados a uma redução significativa de eventos cardiovasculares *major* em pessoas com diabetes tipo 2 e risco cardiovascular. <sup>(8,9)</sup> Postula-se que esta redução seja principalmente devido a mecanismos anti-ateroscleróticos. <sup>(8,9)</sup>

A classe farmacológica mais recente, os inibidores dos SGLT-2, demonstrou estar associada a uma redução de eventos cardiovasculares *major* em pessoas com doença cardiovascular pré-existente, assim como a uma redução significativa nas hospitalizações por insuficiência cardíaca e progressão da doença renal numa população com ou ainda sem doença cardiovascular estabelecida, mas de elevado risco. <sup>(9,10)</sup>

Os resultados destas últimas duas classes representam um ponto de viragem na abordagem do tratamento farmacológico da diabetes, já que, para além da eficácia na melhoria do controlo metabólico e da modelação de marcadores de risco cardiovascular (redução de peso e melhoria da pressão arterial), demonstraram benefício na redução de eventos macrovasculares. Devido a estes resultados, várias sociedades científicas nacionais e internacionais da área da diabetes e da cardiologia <sup>(11,14)</sup> têm vindo a alterar as suas orientações para o tratamento a fim de incluir os resultados dos estudos mais recentes e desta forma diferenciar a seleção da terapêutica com base nos benefícios cardiovasculares e renais associados.

As mais recentes recomendações da ADA/EASD, entretanto adaptadas pela SPD, recomendam que a decisão clínica seja feita de acordo com a estratificação do risco cardiovascular e renal dos doentes. Na pessoa com diabetes não controlada com metformina e com doença cardiovascular estabelecida é privilegiada a instituição de terapêutica com um agonista do recetor GLP-1 quando a maior componente de doença é aterosclerótica. Nos doentes com insuficiência cardíaca e/ou doença renal crónica, este consenso privilegia a introdução de um inibidor dos SGLT-2, caso a função renal o permita. <sup>(12,13)</sup> Por outro lado, nos doentes sem doença cardiovascular

estabelecida e com potencial risco de hipoglicemia, os peritos optam por não privilegiar qualquer uma das classes farmacológicas, entre os inibidores da DPP-4, inibidores dos SGLT-2, agonistas do recetor GLP-1 e tiazolidinedionas, com exceção, naturalmente, para as sulfonilureias. Quando a perda ponderal é um fator preponderante na decisão clínica para os doentes sem doença cardiovascular, as novas recomendações preconizam para além da metformina a instituição de um inibidor dos SGLT-2 ou agonista do recetor do GLP-1. <sup>(12,13)</sup>

Também as sociedades científicas internacionais da área da cardiologia de uma forma mais célere, têm vindo a incorporar nos documentos de orientação clínica os resultados dos estudos de segurança cardiovascular com as novas classes farmacológicas. No ano de 2016, a Sociedade Europeia de Cardiologia assumiu desde logo que para os doentes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida os inibidores dos SGLT-2 deveriam ser considerados precocemente no curso da doença para reduzir a mortalidade cardiovascular. <sup>(11)</sup>

Já no presente ano, as recomendações de prática clínica do ACC (*American College of Cardiology*) e da AHA (*American Heart Association*) consideram que nas pessoas com diabetes tipo 2 e múltiplos fatores de risco cardiovascular (prevenção primária) os inibidores dos SGLT-2 ou os agonistas do recetor GLP-1 devem ser privilegiados como terapêutica de associação à metformina. <sup>(14)</sup>

Pelo contributo e importância que os resultados dos estudos clínicos representam, o presente trabalho teve como objetivo principal refletir e estabelecer um consenso entre peritos nacionais de várias especialidades médicas (Medicina Geral e Familiar, Medicina Interna, Endocrinologia, Cardiologia e Nefrologia) sobre a importância dos estudos de segurança cardiovascular na seleção da terapêutica antidiabética no tratamento da pessoa com diabetes do tipo 2.

## > MATERIAL E MÉTODOS

Para dar resposta ao objetivo da investigação conduziu-se um exercício Delphi modificado <sup>(15)</sup> em duas rondas (doravante designado por Delphi), entre outubro e dezembro de 2018. Complementando o exercício Delphi realizaram-se duas conferências – em setembro e em dezembro de 2018 – que contaram com a presença dos peritos envolvidos no exercício Delphi.

## Painel de Peritos

O Delphi contou com uma comissão científica (CC),

constituída por 4 especialistas nacionais de quatro sociedades médicas. O painel de peritos – Painel Ágora – foi constituído por 10 peritos identificados por cada um dos quatro membros da CC, tendo aceitado participar no Delphi 39 (97,5%) dos convidados. Para recolher a maior diversidade de respostas, optou-se por um painel heterogéneo, composto por médicos com vasta experiência no tratamento da pessoa com diabetes, pertencentes às seguintes especialidades: cardiologia, medicina interna, endocrinologia, medicina geral e familiar e nefrologia e provenientes das várias regiões do país.

### Definição de Critérios a Incluir no Delphi

Os critérios a incluir no Delphi foram definidos com base na identificação prévia de dois tópicos: (1) Fatores determinantes da abordagem terapêutica da pessoa com diabetes tipo 2 e, (2) Relevância clínica dos estudos de segurança cardiovascular com fármacos anti-hiperglicémiantes.

A comissão científica do Ágora elaborou um conjunto de 17 afirmações (8 do tópico 1 e 9 do tópico 2), com base na literatura existente e na experiência individual. Na primeira conferência de peritos foi feita a apresentação destas 17 afirmações, tendo-se solicitado aos peritos que, em quatro grupos de trabalho constituídos em função da sociedade científica a que pertenciam, fizessem uma reflexão conjunta sobre as *afirmações* propostas, com sugestão de alterações ou sugestão de novas *afirmações*. Deste trabalho resultaram 8 novas *afirmações*, 5 no tópico 1 e 3 no tópico 2. Assim, foram incluídos no Delphi um total de 25 *afirmações*.

### Exercício Delphi

Realizou-se um Delphi modificado em duas rondas, através de uma plataforma electrónica e em completo anonimato. A primeira ronda decorreu na primeira quinzena de Outubro de 2018 e a segunda ronda na última quinzena de Novembro de 2018.

Cada perito recebeu um convite para participar, que lhe deu acesso ao formulário da primeira ronda, com a solicitação para que indicasse o seu grau de concordância com cada uma das *afirmações*, numa escala de 5 pontos (1- discordo completamente, 2- discordo, 3- não concordo, nem discordo, 4- concordo e 5 – concordo completamente), com a possibilidade de indicação de comentários. Finda a 1ª ronda e efetuada a análise dos resultados, foi enviado um convite para a 2ª ronda, com acesso a um questionário o qual facultava a opinião sobre as respostas do grupo (%) e da resposta individual,

solicitando-se que, à luz desta informação, indicasse novamente o seu nível de concordância com as afirmações (podendo este diferir do indicado na 1ª volta).

No âmbito deste Delphi, definiu-se *consenso* para um nível de concordância superior ou igual a 75%: *consenso negativo* se  $\geq 75\%$  das respostas correspondessem às categorias 1 ou 2 da escala; *consenso positivo* se  $\geq 75\%$  das respostas nas categorias 4 ou 5 da escala.

Na 2ª conferência de peritos os resultados foram discutidos, com especial ênfase nas *afirmações* que não atingiram consenso. Nesta fase foi proposta a adição de uma nova afirmação, que permitisse incluir a evidência entretanto publicada. A afirmação que não tinha atingido consenso na 2ª conferência e esta nova afirmação foram posteriormente votados por via electrónica pelo painel de peritos.

### > RESULTADOS

A participação dos peritos em ambas as rondas do Delphi foi de 100% pelo que todas as respostas se referem a 39 participantes. Em relação ao tópico 1: “Fatores determinantes da abordagem terapêutica da pessoa com diabetes tipo 2”, no final da primeira volta registou-se consenso positivo ( $\geq 75\%$  respostas nas categorias 4 ou 5) para a totalidade das afirmações incluídas no mesmo, como se pode ver no Quadro I. Ainda assim, registou-se uma variação positiva de concordância entre voltas para todos as *afirmações*.

Quanto às afirmações incluídas no tópico 2: “Relevância clínica dos estudos de segurança cardiovascular com antidiabéticos”, no final da primeira ronda observou-se consenso positivo para 11 das 12 *afirmações* (91,7%) e, apesar de se ter observado uma variação positiva de concordância entre voltas para todas as *afirmações* (12/12), no final da segunda ronda a afirmação 2.7 “Com base nos resultados dos vários estudos clínicos, a instituição da terapêutica com um inibidor dos SGLT-2 deve ser privilegiada em segunda linha (após a metformina).” manteve-se sem consenso, com 13% das respostas nas categorias 1 ou 2, 33% na categoria 3 e 54% nas categorias 4 ou 5 (Quadro II).

O Quadro III mostra a distribuição das respostas do painel de peritos para a afirmação acima mencionada (2.7), quando este foi levado à consideração dos peritos a par da nova afirmação que surgiu na segunda conferência de peritos (Quadro III).

Como se pode observar, a nova afirmação (2.7.1), com a seguinte redação: “Com base nos resultados de estudos de eventos cardiovasculares, os inibidores dos SGLT-2 reduzem os eventos cardiovasculares *major* em indivi-

**Quadro I** - Percentagem de concordância e variação percentual de concordância entre voltas para os afirmações do tópico 1 nas 1ª e 2ª voltas do exercício Delphi.

Indicador		Discordo completamente	Discordo	Não concordo, nem discordo	Concordo	Concordo completamente
<b>Tópico 1</b>						
1.1- A diabetes <i>mellitus</i> é uma patologia que resulta de diferentes mecanismos fisiopatológicos, e como tal, devem ser considerados fármacos com ações complementares e sinérgicas.	1ª ronda	0%		0%		100%
	2ª ronda	0%		0%		100%
1.2- A abordagem terapêutica da diabetes <i>mellitus</i> não deve ser exclusivamente glicocêntrica, mas sim multifatorial (atuando no controlo glicémico e nos outros fatores de risco cardiovascular).	1ª ronda	0%		0%		100%
	2ª ronda	0%		0%		100%
1.3- Deve ser privilegiada a utilização de fármacos com um perfil de efetividade e segurança favoráveis, nomeadamente com baixo risco de hipoglicemia	1ª ronda	0%		0%		100%
	2ª ronda	0%		0%		100%
1.4- O risco de hipoglicemia deve ser avaliado individualmente, optando por terapêuticas que o minimizem.	1ª ronda	0%		0%		100%
	2ª ronda	0%		0%		100%
1.5- A individualização da terapêutica deve entrar em linha de conta com a atitude, a motivação e a capacidade da pessoa para o autocuidado, bem como os recursos familiares/sociais disponíveis.	1ª ronda	3%		0%		97%
	2ª ronda	3%		0%		97%
1.6- As propostas terapêuticas devem ser abordadas e discutidas com o doente, visto que a adesão à terapêutica é fundamental para maximizar os ganhos em saúde.	1ª ronda	0%		5%		95%
	2ª ronda	0%		3%		97%
				-2%	2%	
1.7- A idade, a fragilidade, as comorbilidades, a duração da doença e a esperança de vida devem ser tidos em conta na definição dos objetivos do controlo glicémico e na seleção da terapêutica, tendo em conta os potenciais ganhos em saúde.	1ª ronda	3%		0%		97%
	2ª ronda	0%		0%		100%
		-3%			3%	

1.8- Nas pessoas com diabetes <i>mellitus</i> que apresentem excesso de peso ou obesidade, devem ser utilizados, sempre que possível, estratégias que promovam perda ponderal (sobretudo da gordura visceral).	1ª ronda	0%	5%	95%
	2ª ronda	0%	3%	97%
			-2%	2%
1.9- No tratamento da diabetes devem ser privilegiados fármacos com benefícios demonstrados na redução das complicações micro e macrovasculares da doença, enquanto principais determinantes da elevada morbilidade e mortalidade a que estes doentes estão sujeitos.	1ª ronda	0%	3%	97%
	2ª ronda	0%	3%	97%
1.10- As associações fixas de fármacos anti-hiperglicemiantes podem contribuir para a melhoria da adesão à terapêutica.	1ª ronda	0%	5%	95%
	2ª ronda	0%	5%	95%
1.11- Na gestão da pessoa com diabetes é fundamental que se promova a adopção de alterações de estilos de vida.	1ª ronda	0%	0%	100%
	2ª ronda	0%	0%	100%
1.12- O objectivo glicémico deve ser periodicamente avaliado, com consequente ajuste terapêutico de forma a evitar a inércia clínica.	1ª ronda	3%	0%	97%
	2ª ronda	3%	0%	97%
1.13- Em doentes seleccionados, a terapêutica farmacológica combinada pode ser uma abordagem terapêutica de primeira linha.	1ª ronda	3%	7%	90%
	2ª ronda	3%	5%	92%
			-2%	2%

Legenda: 1 – discordo completamente, 2 – discordo, 3 – não concordo, nem discordo, 4 – concordo e 5 – concordo completamente

duos com doença cardiovascular estabelecida e constituem uma importante terapêutica para a prevenção das hospitalizações por insuficiência cardíaca e progressão da doença renal crónica na pessoa com diabetes com risco cardiovascular ou doença estabelecida.”, atingiu consenso positivo, com a concordância da quase totalidade dos peritos (95%) e, como seria de esperar, a afirmação 2.7. quando avaliado em simultâneo com este na ronda suplementar, viu reduzida a concordância obtida no final da segunda volta (54% vs. 43%).

## > DISCUSSÃO

Neste consenso de âmbito nacional e pluridisciplinar há que realçar como pontos fortes o fato do painel de peritos ser constituído por clínicos de referência das diferentes especialidades que tratam a pessoa com diabetes, tendo contado com a reflexão conjunta e o diálogo entre todos. De igual modo, sendo o painel constituído por médicos que desenvolvem a sua atividade maioritariamente em contexto hospitalar e outros em cuidados

**Quadro II** - Percentagem de concordância e variação percentual de concordância entre voltas para as afirmações do tópico 1 nas 1ª e 2ª voltas do exercício Delphi.

Indicador		Discordo completamente	Discordo	Não concordo, nem discordo	Concordo	Concordo completamente
<b>Tópico 2</b>						
2.1- Os resultados dos estudos de segurança cardiovascular na população diabética, são muito importantes no processo clínico de decisão terapêutica na diabetes.	1ª ronda	0%		3%		97%
	2ª ronda	0%		0%		100%
				-3%		3%
2.2- Os estudos de evidência de mundo real metodologicamente bem desenvolvidos constituem uma ferramenta relevante na geração de hipóteses, bem como de reforço de evidência clínica.	1ª ronda	0%		3%		97%
	2ª ronda	0%		0%		100%
				-3%		3%
2.3- No tratamento da pessoa com diabetes devem ser privilegiados os fármacos que, para além da eficácia no controlo glicémico, demonstrem efeitos na redução de eventos cardiovasculares, renais ou da mortalidade.	1ª ronda	0%		0%		100%
	2ª ronda	0%		0%		100%
2.4- Os inibidores da DPP-4 demonstraram ser seguros do ponto de vista cardiovascular, mas não apresentaram, benefícios na morbilidade e mortalidade cardiovascular.	1ª ronda	0%		8%		92%
	2ª ronda	0%		5%		95%
				-3%		3%
2.5- Os agonistas do receptor do GLP1 demonstraram ser seguros do ponto de vista cardiovascular. Nos doentes com elevado risco CV ou doença cardiovascular estabelecida devem ser considerados os que apresentaram evidência na redução de eventos CV ou da mortalidade.	1ª ronda	0%		5%		95%
	2ª ronda	0%		3%		97%
				-2%		2%
2.6- Entre os estudos de segurança cardiovascular com inibidores do SGLT-2, o DECLARE TIMI 58 é o que abrange uma população mais representativa da prática clínica, por incluir uma elevada proporção de pessoas com diabetes com múltiplos factores de risco cardiovascular e sem doença cardiovascular estabelecida.	1ª ronda	5%		10%		85%
	2ª ronda	0%		10%		90%
		-5%				5%

Continua na próxima página

2.7- Com base nos resultados dos vários estudos clínicos, a instituição da terapêutica com um inibidor do SGLT-2 deve ser privilegiada em segunda linha (após a metformina).	1ª ronda	23%	31%	46%
	2ª ronda	13%	33%	54%
		-10%	2%	8%
2.8- Para além do objetivo primário 3P-MACE (morte cardiovascular, enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral não-fatal) é importante ter estudos que avaliem o efeito da terapêutica sobre a insuficiência cardíaca na pessoa com diabetes.	1ª ronda	0%	0%	100%
	2ª ronda	0%	0%	100%
2.9- A redução da hospitalização por insuficiência cardíaca representa um dos principais objetivos a alcançar com a terapêutica cardiovascular na pessoa com diabetes.	1ª ronda	7%	8%	85%
	2ª ronda	7%	6%	87%
			-2%	2%
2.10- É importante ter estudos que incluam nos seus objectivos primários a avaliação do efeito da terapêutica anti-hiperglicemiante sobre a doença renal, a retinopatia e a doença arterial periférica, na pessoa com diabetes.	1ª ronda	0%	5%	95%
	2ª ronda	0%	0%	100%
			-5%	5%
2.11- De modo a melhor compreender os resultados dos CVOTs é relevante a implementação de estudos mecanísticos.	1ª ronda	0%	8%	92%
	2ª ronda	0%	3%	97%
			-5%	5%
2.12- Os resultados dos CVOTs devem ser complementados com estudos observacionais prospectivos de longa duração que informem acerca da efectividade e segurança cardiovascular destas terapêuticas.	1ª ronda	0%	5%	95%
	2ª ronda	0%	0%	100%
			-5%	5%

Legenda: 1 – discordo completamente, 2 – discordo, 3 – não concordo, nem discordo, 4 – concordo e 5 – concordo completamente



**Quadro III** - Percentagem de concordância e variação percentual de concordância entre voltas para afirmações do tópico 2.7 e 2.7.1 nas 1ª e 2ª voltas do exercício Delphi e na ronda suplementar.

Indicador		Discordo completamente	Discordo	Não concordo, nem discordo	Concordo	Concordo completamente
<b>Tópico 1</b>						
2.7- Com base nos resultados dos vários estudos clínicos, a instituição da terapêutica com um inibidor dos SGLT-2 deve ser privilegiada em segunda linha (após a metformina).	1ª ronda	23%		31%		46%
	2ª ronda	13%		33%		54%
	¥	-10%		2%		8%
	3ª ronda	26%		21%		43%
		13%		8%		-7%
2.7.1 - Com base nos resultados de estudos de eventos cardiovasculares, os inibidores dos SGLT-2 reduzem os eventos cardiovasculares <i>major</i> em indivíduos com doença cardiovascular estabelecida e constituem uma importante terapêutica para a prevenção das hospitalizações por insuficiência cardíaca e progressão da doença renal crónica na pessoa com diabetes com risco cardiovascular ou doença estabelecida.		3%		3%		95%

Legenda: 1 – discordo completamente, 2 – discordo, 3 – não concordo, nem discordo, 4 – concordo e 5 – concordo completamente; ¥ - resultados da ronda suplementar

de saúde primários, também foi possível captar ambas as realidades, bem como as decorrentes da alargada representação geográfica conseguida.

O fato do Delphi ter sido complementado por duas conferências de peritos que permitiram a interação pessoal entre todos e a discussão de pontos de vista, quer na fase de identificação de *afirmações*, quer no final, para a discussão dos resultados, permitiu aprofundar a discussão e robustecer os resultados obtidos. Assim, aliou-se à vantagem inquestionável do Delphi de permitir a reflexão individual e a expressão de opinião de forma anónima, com os ganhos da interação pessoal. <sup>(16,17)</sup> A literatura suporta a mais valia da possibilidade de fornecer comentários, bem como os momentos de discussão presencial nos exercícios Delphi, como forma de suportar o racional à mudança de opinião entre voltas ou esclarecer divergências de opinião. <sup>(18,19)</sup>

É importante realçar que entre a primeira e a segunda ronda do Delphi houve a publicação de evidência relevante no que respeita à segurança cardiovascular de fár-

macos anti-hiperglicemiantes, <sup>(20,21)</sup> o que pode ter contribuído para a maior variação positiva (em pontos percentuais) de concordância entre voltas dos critérios do tópico 2, em comparação com os do tópico 1.

A não obtenção de consenso no tópico 2.7, de acordo com o expresso na segunda conferência de peritos prende-se com o facto de apesar dos estudos publicados recentemente com inibidores dos SGLT-2 terem permitido observar um benefício clínico significativo ao nível da morbilidade cardiovascular e renal, a decisão terapêutica deverá ser sempre individualizada de acordo com as características específicas de cada doente e da sua situação clínica global. Contudo, foi da opinião geral que, pela relevância da nova evidência de que os inibidores dos SGLT-2 reduzem os eventos cardiovasculares *major* em indivíduos com doença cardiovascular estabelecida em especial na prevenção das hospitalizações por insuficiência cardíaca e na progressão da doença renal crónica o grupo de peritos acordou numa proposta de avaliação de concordância com um novo

critério, o 2.7.1, que expressava de forma mais adequada a opinião geral, como se constatou com a elevada concordância obtida (95%). A redução de concordância observada entre o final da segunda volta e a ronda suplementar para o critério 2.7. pode ser explicada por alguns peritos que expressaram concordância com o mesmo na segunda ronda, por não haver nenhum outro aplicável, ao surgir, modificaram a sua resposta, como se constatada na variação negativa de concordância entre a segunda ronda e a ronda suplementar ( $\Delta$  -11 p.p.1 nas respostas às categorias 4 ou 5).

Em suma, os resultados obtidos do exercício DELPHI permitem observar o interesse e a necessidade de uma abordagem clínica que permita privilegiar terapêuticas com um efeito terapêutico multifatorial (melhoria do controlo glicémico e de outros fatores de risco cardiovascular) e benefício na redução das complicações micro e macrovasculares associadas à diabetes.

## > CONCLUSÕES

O projeto ÁGORA constituiu uma iniciativa pioneira e diferenciadora reforçando a importância de uma abordagem e diálogo multidisciplinar sobre a gestão e tratamento da diabetes, com particular ênfase no contributo dos estudos de segurança cardiovascular publicados nos últimos anos com as mais recentes classes terapêuticas.

Sem prejuízo da individualização da terapêutica na pessoa com diabetes, os resultados dos estudos de segurança cardiovasculares mudaram o paradigma de tratamento da diabetes: o tratamento deixou de ser baseado, exclusivamente, no grau de hiperglicemia e na potência anti-hiperglicemiante do fármaco, para se centrar também na evidência de redução de eventos associados à doença.

Com base nos resultados do exercício Delphi, corroborando as mais recentes orientações das sociedades médicas na área da cardiologia e diabetologia, <sup>(11-14)</sup> este projeto permitiu verificar que os inibidores dos SGLT-2 e os agonistas do recetor do GLP-1 devem ser fármacos preferenciais no tratamento da diabetes.

Os inibidores dos SGLT-2 são os únicos fármacos orais com evidência científica na redução de eventos cardiovasculares e proteção renal em doentes com múltiplos fatores de risco e doença estabelecida, isto é, abrangendo todo o espectro da doença. A recente demonstração do benefício na redução da retinopatia vem alargar o espectro dos seus benefícios. <sup>(22)</sup>

Durante o projeto ÁGORA foram conhecidos os resultados do estudo DECLARE TIMI <sup>(21)</sup> com a dapagliflozina,

abrangendo uma população com múltiplos fatores de risco (60%) e doença estabelecida (40%). Por este motivo o DECLARE foi considerado pelo grupo como o estudo mais representativo da prática clínica, pelo que os seus resultados contribuem para alargar o benefício desta classe ao continuum de risco cardiovascular e renal da pessoa com diabetes tipo 2.

Foi também discutido e abordado ao longo de todo o projeto, a insuficiência cardíaca como uma complicação precoce da diabetes mas frequentemente pouco valorizada clinicamente, tendo todos os fármacos anti-hiperglicemiantes exceto os inibidores dos SGLT-2 um efeito neutro ou, nalguns casos específicos, deletério na sua progressão. Os resultados deste painel indicam que a redução das hospitalizações por insuficiência cardíaca são um objetivo importante e presente ao longo de toda a doença diabética, pelo que se torna indispensável um aprofundamento da investigação e educação na área da insuficiência cardíaca e a divulgação da informação a todos os profissionais de saúde.

A evidência emanada dos estudos de segurança cardiovascular tem permitido melhorar e revolucionar a forma como hoje entendemos e tratamos a diabetes. A valorização dos benefícios clínicos dos inibidores dos SGLT-2 e dos agonistas do recetor do GLP-1 sobre as complicações e mortalidade associada à diabetes, deve pois constituir um importante chamada de atenção para todas as especialidades médicas envolvidas no seguimento e tratamento da pessoa com diabetes. <

### **Fontes de Financiamento/Sponsorig Sources:**

O projeto ÁGORA foi financiado pela AstraZeneca. A AstraZeneca não influenciou o conteúdo da publicação.

## BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Global report on diabetes. Geneva: World Health Organization; 2016.
2. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Diabetes: factos e números – O ano de 2015 – Relatório anual do Observatório Nacional da Diabetes. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Diabetologia; 2016.
3. Instituto Nacional de Estatística, I.P. - Causas de Morte 2017.
4. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes: challenge for treatment and prevention. J Intern Med. 2001; 249: 225- 235.
5. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med. 2007; 356: 2457-2471.
6. Guidance for industry diabetes mellitus — evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes, FDA, Editor. 2008.

7. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus [Internet], 2012. Disponível em [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129256.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf). Acedido em abril de 2019.
8. Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, Holman RR, Zinman B, Skyler J, 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(1): 14-31.
9. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RH, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019; 139(17): 2022-2031.
10. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019; 393: 31-39.
11. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2315-2381.
12. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, 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: 2669-2701.
13. Duarte R, Melo M, Silva Nunes J, Melo P, Raposo J, Carvalho Davide, et al. Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2 – Atualização 2018/19 com Base na Posição Conjunta. ADA/EASD. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2018; 13 (4): 154-180.
14. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019. [Epub ahead of print].
15. McKenna HP. The Delphi technique: a worthwhile research approach for nursing? *J Adv Nurs*. 1994;19(6):1221-5.
16. Thompson M. Considering the implication of variations within Delphi research. *Fam Pract*. 2009; 26(5) :420-4.
17. Beretta R. A critical review of the Delphi technique. *Nurse Res*. 1996; 3(4): 79-89.
18. Bolger F, Wright G. Improving the Delphi process: Lessons from social psychological research. *Technol Forecast Soc Change*. 2011; 78(9): 1500-13.
19. Boulkedid R, Abdoul H, Loustau M, Sibony O, Albeti C. Using and reporting the Delphi method for selecting healthcare quality indicators: a systematic review. *PLoS One*. 2011; 6(6): e20476.
20. Ashraf H, Ahmad J. Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes: A critical analysis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res*. 2019; 13(1): 300-5.
21. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 380: 347-357.
22. Inzucchi SE, Wanner C, Hehnke U, Zwiener I, Kaspers S, Clark D, et al. Retinopathy Outcomes With Empagliflozin Versus Placebo in the EMPA-REGOUTCOME Trial. *Diabetes Care*. 2019 Apr; 42(4): e53-e55.)