

Quando a Melhoria de um Prognóstico Poderá Diminuir um Diagnóstico – A Propósito da Utilização da Dapagliflozina em Doentes com Insuficiência Cardíaca sem Diabetes Mellitus

When Improvement in Prognosis May Decrease a Diagnosis – Regarding the Use of Dapagliflozin in Patients with Heart Failure without Diabetes Mellitus

F. Cabral¹, F. Cunha²

1 - USF Marco, ACeS Tâmega I, Baixo Tâmega, Marco de Canaveses, Portugal.

2 - Serviço de Endocrinologia do Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, Penafiel, Portugal.

A Diabetes Mellitus (DM) representa um grave problema de saúde pública a nível mundial. Segundo a *International Diabetes Federation*, 9.3% dos adultos com idade compreendida entre os 20 e os 79 anos (463 milhões de pessoas) têm diabetes, prevendo-se um aumento exponencial destes números nos próximos anos – 578 milhões em 2030 e 700 milhões em 2045. ⁽¹⁾ Em Portugal, de acordo com o Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes, estima-se que a diabetes afete 13.3% da população com idades entre os 20–79 anos. ⁽²⁾

A DM aumenta o risco de eventos cardiovasculares de modo independente de outros fatores de risco cardiovasculares como a obesidade ou a hipertensão arterial, aos quais está frequentemente associada. ^(3,4) Acresce que a doença cardiovascular aterosclerótica é a principal causa de morbilidade e mortalidade em pessoas com DM e responsável pela maioria dos custos associados a esta doença. ^(4,5) Daí, o interesse científico no de-

envolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas neste âmbito.

Atendendo a que alguns ensaios clínicos de fármacos desenvolvidos para o tratamento da DM levantaram a hipótese que estes poderiam estar associadas a um maior risco cardiovascular ^(6,7) surgiu a necessidade e obrigatoriedade (inicialmente por parte da *Food and Drug Administration* em 2008, e, mais tarde, em 2012, pela *European Medicines Agency*) de demonstrar que uma nova terapêutica antidiabética não estaria associada a um risco aumentado de eventos adversos cardiovasculares graves. ^(8,9) Tal facto condicionou, indiretamente, que alguns estudos demonstrassem para além da segurança, possíveis benefícios cardiovasculares, ⁽¹⁰⁻¹⁴⁾ abrindo as portas à utilização destas terapêuticas em outras patologias e em doentes sem DM. Exemplo disso mesmo, é o recente estudo *Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (DAPA-HF)* ⁽¹⁵⁾ que incluiu doentes com Insuficiência Cardíaca (IC) com fração de ejeção reduzida, com e sem DM, nos quais foi adicionada à sua terapia modificadora de prognóstico estabelecida o tratamento com dapagliflozina 10mg por dia. Os doentes tratados com dapagliflozina apresentaram uma redução do risco de morte de causa cardiovascular ou agravamento da IC de cerca de 26% comparativamente com o placebo. Analisados separadamente, os doentes

CORRESPONDÊNCIA/CORRESPONDENCE

Filipe Emanuel Oliveira Cabral
Avenida 20 de Maio - n.º 18 -3.º Centro-Traseiras
4590-182 Paços de Ferreira
Portugal
Telef./Phone: +351 938 139 594
E-mail: f1cabral@hotmail.com

sem DM apresentavam o mesmo benefício do tratamento com dapagliflozina com uma redução do risco de morte de causa cardiovascular ou agravamento da IC de cerca de 27%.

Estes efeitos consideravelmente benéficos no tratamento da IC com fração de ejeção reduzida em doentes com e sem diabetes, constituem um marco importante a nível científico, já que ficou demonstrado, de forma inequívoca, o benefício da sua utilização no tratamento de uma patologia para a qual não tinha sido desenvolvida inicialmente. Por esse motivo, é uma questão de tempo até à sua inclusão nas *guidelines* do tratamento desta entidade expectando-se um crescimento exponencial da sua utilização na prática clínica diária, dado a sua também elevada prevalência.

Todavia, surge a questão, tendo a dapagliflozina e os restantes inibidores do SGLT2 um papel estabelecido no tratamento da DM, a sua utilização em pacientes com IC sem DM poderá diminuir a incidência de DM nestes doentes?

Tal como a DM, a IC constitui um problema significativo e crescente de saúde pública, afetando 1-2% da população adulta dos países desenvolvidos, valor que aumenta para os 10% quando consideramos a população acima dos 70 anos de idade. ⁽¹⁶⁾ Apesar das terapêuticas disponíveis a mortalidade permanece muito elevada com mais de 50% dos doentes a não sobreviver nos 5 anos após o seu diagnóstico. ⁽¹⁶⁾

A associação entre a DM e IC ocorre de forma bidirecional, isto é, não só a DM constitui um fator de risco independente para o desenvolvimento de IC, como também os doentes com IC têm maior risco de desenvolver DM, risco este que aumenta com a gravidade da IC e uso de diuréticos de ansa. ^(3,17,18) Ademais, a presença de pré-diabetes ou DM não diagnosticada/tratada em doentes com IC está associada a uma mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas superior (comparativamente a doentes com IC sem DM), bem como a resultados clínicos adversos, tais como: aumento da mortalidade hospitalar nos casos de IC aguda e aumento do risco de re-hospitalização por IC a 1 ano. ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ Estes dados reforçam, a importância da prevenção e do diagnóstico precoce desta entidade em doentes com IC. Nesse contexto poderá o uso da dapagliflozina ou de outros inibidores do SGLT2 diminuir a incidência da DM nestes doentes?

Atualmente, nenhum fármaco está aprovado para a prevenção da DM com a exceção da metformina em doente com pré-diabetes. ⁽¹⁹⁾ Efetivamente, tendo em conta o *Diabetes Prevention Program*, a metformina demonstrou reduzir a taxa de progressão para diabetes comparativamente ao placebo (22 vs. 29%, respetiva-

mente – *follow-up* médio 3 anos), sendo particularmente eficaz nos indivíduos mais jovens, obesos e em mulheres com história de diabetes gestacional. ⁽²⁰⁾ Outros fármacos, como a acarbose, a pioglitazona, o orlistato ou o liraglutido demonstraram diminuir o risco de DM, mas, mais uma vez, em doentes com pré-diabetes – não sendo, contudo, recomendada a sua utilização para esse fim dado a limitada eficácia por eles apresentada, os seus potenciais efeitos adversos e/ou a ausência de benefício cardiovascular comprovado. ⁽¹⁹⁾ A título de exemplo, os inibidores da alfa-glucosidase, como a acarbose, estão associados, frequentemente, a efeitos secundários gastrointestinais como a flatulência e/ou a diarreia comprometendo a *compliance* a longo prazo. Na mesma ordem de ideias, as glitazonas associam-se, frequentemente, a ganho ponderal, retenção de líquidos, aumentando inclusivamente o risco de IC. Contudo, nenhum estudo existe acerca do papel dos inibidores do SGLT2 na redução de risco de incidência de DM. Esta lacuna científica será certamente colmatada a curto prazo com a generalização do seu uso em doentes sem DM. Dada a elevada morbimortalidade associada à IC por si só e à inegável existência de uma associação bidirecional entre esta entidade e a DM (contribuindo esta última como fator agravante prognóstico), a dapagliflozina e os restantes inibidores do SGLT2 mitigando o aparecimento de DM em doentes com IC, poderá contribuir para melhorar, por outra via, ainda mais a sobrevida destes doentes. <

Conflitos de interesse/Conflicts of interest:

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse/
The authors declare that they have no conflicts of interest.

Patrocínios/Sponsorships:

Os autores negam a existência de patrocínios/
The authors deny the existence of sponsorships.

BIBLIOGRAFIA

1. International Diabetes Federation. The global impact of diabetes. Worldwide toll of diabetes. Accessed at: <https://www.diabetesatlas.org/en/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html>.
2. Observatório da Diabetes. Diabetes: Factos e Números. O Ano 2015 – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 12/2016. Accessed at: https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2017/03/OND-2017_Anexo2.pdf.
3. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Baile CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart J.* 2020; 41: 255-323.

4. Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Segura-Galindo A, Cañizo-Gómez FJ. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? *World J Diabetes*. 2014 August 15; 5(4):444-470.
5. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. *Diabetes Care*. 2019 Jan; 42(Suppl 1): S103-S123.
6. Nissen SE, Wolski K, Topol EJ. Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2005; 294: 2581-2586.
7. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007 Jun 14; 356(24): 2457-71. Erratum in: *N Engl J Med*. 2007 Jul 5; 357(1):100.
8. FDA. Type 2 Diabetes Mellitus: Evaluating the Safety of New Drugs for Improving Glycemic Control Guidance for Industry. 2020. Accessed at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/type-2-diabetes-mellitus-evaluating-safety-new-drugs-improving-glycemic-control-guidance-industry>.
9. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus (Draft guidance CPMP/EWP/1080/00 Rev. 2). 2018;44:1-24.
10. Marso SP, Daniels GH, Frandsen KB, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375: 311-322.
11. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019; 394: 121-130.
12. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2117-2128.
13. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondu, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377: 644-657.
14. 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.
15. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019; 381: 1995-2008.
16. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2129-2200.
17. Kenny HC, Abel D. Heart Failure in type 2 Diabetes Mellitus. Impact of Glucose-Lowering Agents, Heart Failure Therapies, and Novel Therapeutic Strategies. *Circ Res*. 2019; 124: 121-141.
18. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2019; 140: e294-e324.
19. American Diabetes Association. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019 Jan; 42(Suppl 1): S29-S33.
20. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346(6): 393.