ISSN 1517-6428

Impresso Especial
9912298509 DR/SPM
ANAD
CORREIOS

Diabetes Clínica News

REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO DIABETES E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

DE 17 À 21 MARÇO 2025

ÍNDICE

01 - URSODEOXICOLATO DE BERBERINA PARA O TRATAMENTO DE DIABETES TIPO 2 02

02 - ESTUDO DESCOBRE REDUÇÃO DO RISCO DE CETOACIDOSE DIABÉTICA COM O USO DE BOMBA DE INSULINA NO DIABETES TIPO 1: UMA TENDÊNCIA DE QUATRO DÉCADAS . 11

03 - CUIDADO EXTRA NECESSÁRIO PARA GLP-1S EM PESSOAS COM PROBLEMAS CRÔNICOS 12

04 - O USO DE AGONISTA DO RECEPTOR DO PEPTÍDEO SEMELHANTE AO GLUCAGON-1 ESTÁ ASSOCIADO A UM MENOR RISCO DE RESULTADOS ADVERSOS IMPORTANTES RELACIONADOS AO FÍGADO: UMA META-ANÁLISE DE ESTUDOS DE COORTE OBSERVACIONAIS 14

05 - EFICÁCIA E SEGURANÇA DO INÍCIO PRECOCE DE INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR DE SÓDIO-GLICOSE-2 APÓS INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE 15

Apoios:

ANAD Associação Nacional de Atenção ao Diabetes
SUA SAÚDE É A NOSSA META

International Diabetes Federation
Centre of Excellence in Diabetes Care

ALAD
ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE DIABETES

FMABC
CENTRO UNIVERSITÁRIO

FENAD
UNIDOS SEREMOS FORTES
Federação das Associações e Entidades de Diabetes

COSEMS/SP
Conselho de Secretários Municipais de Saúde do Estado de São Paulo
"Dr. Sabastião de Moraes"
Fundado em Março de 1988

ANBED
ASSOCIAÇÃO NACIONAL BRASILEIRA DE EDUCADORES EM DIABETES

01 - URSODEOXICOLATO DE BERBERINA PARA O TRATAMENTO DE DIABETES TIPO 2

- Um Ensaio Clínico Randomizado

Pergunta: O ursodesoxicolato de berberina (HTD1801) é seguro e eficaz para o tratamento do Diabetes tipo 2 (DT2)?

Descobertas: Neste ensaio clínico randomizado de 113 pacientes com DT2, os participantes que receberam HTD1801 apresentaram níveis significativamente mais baixos de hemoglobina A_{1c} ao final de 12 semanas. Além disso, o tratamento foi seguro e resultou em melhorias significativas nos parâmetros glicêmicos, hepáticos e cardiometabólicos.

Significado

Os resultados deste estudo sugerem que os efeitos multifacetados demonstrados pelo HTD1801 apoiam esta nova entidade molecular como uma opção única de tratamento oral para DT2 e suas comorbidades.

Importância

Poucas das terapias disponíveis para Diabetes tipo 2 (DT2) abordam de forma abrangente a carga da doença além do controle glicêmico. É importante examinar se o ursodesoxicolato de berberina (HTD1801), um modulador metabólico anti-inflamatório do intestino e do fígado, de primeira classe que tem o potencial de tratar os principais aspectos da doença metabólica.

Objetivo

Avaliar a segurança e eficácia do HTD1801 em pacientes com DT2 inadequadamente controlados com dieta e exercícios.

Desenho, Cenário E Participantes

Este ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de fase 2, com duração de 12 semanas, conduzido na China entre março de 2022 e janeiro de 2023, incluiu pacientes com DT2 que passaram por 8 ou mais semanas de dieta e exercícios, tinham um nível de hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) de 7,0% a 10,5% e tinham um nível de glicemia de jejum (GJ) menor que 250,5 mg/dL.

Intervenções

Os pacientes foram randomizados 1:1:1 para placebo (n = 38), HTD1801 500 mg duas vezes ao dia (n = 37) e HTD1801 1000 mg duas vezes ao dia (n = 38).

Principais Resultados E Medidas

O ponto final primário foi a mudança do nível de HbA da linha de base até a semana 12. Os pontos finais secundários incluíram parâmetros glicêmicos, hepáticos e cardiometabólicos. O ponto final primário foi analisado usando um modelo de efeitos mistos para medidas repetidas, com a mudança do nível de HbA da linha de base como a variável dependente. O grupo de tratamento, o ponto de tempo de medição e a interação entre o grupo de tratamento e o ponto de tempo de medição foram variáveis independentes.

O estudo incluiu 113 pacientes com DT2 (idade média [DP], 54,3 [10,6] anos; 72 homens [63,7%]) que foram randomizados. Entre esses pacientes, o nível médio (DP) de HbA foi de 8,2% (0,8%); índice de massa corporal, 25,5 (3,7), calculado como peso em quilogramas dividido pela altura em metros ao quadrado; e nível de FPG, 160,7 (38,3) mg/dL. A gravidade da doença basal foi equilibrada entre os grupos de tratamento. O desfecho primário foi alcançado com reduções significativas

dependentes da dose no nível de HbA em ambos os grupos HTD1801 em comparação com o grupo placebo. A diferença média dos mínimos quadrados no nível de HbA_{1c} na semana 12 foi de -0,4% (IC de 95%, -0,79% a -0,03%; P = 0,04) para o grupo de 500 mg e -0,7% (IC de 95%, -1,10% a -0,35%; P < 0,001) para o grupo de 1000 mg em comparação com o grupo placebo. As reduções no nível de HbA_{1c} foram paralelas às melhorias médias (DP) no nível de FPG tanto no grupo de 500 mg (-13,0 [38,2] mg/dL) quanto no grupo de 1000 mg (-18,4 [21,8] mg/dL). Reduções foram observadas em lipídios e marcadores de lesão hepática no grupo de 1000 mg. O HTD1801 foi seguro e bem tolerado, com 110 pacientes (97,3%) concluindo o estudo. Eventos adversos emergentes do tratamento, geralmente leves, ocorreram em 59 pacientes (52,2%) no geral. Um paciente (no grupo de 500 mg) apresentou um evento adverso sério de hemorragia retiniana, que provavelmente não estava relacionado ao tratamento. Nenhum paciente descontinuou devido a um evento adverso.

Conclusões e Relevância

Neste ensaio clínico randomizado controlado por placebo, o tratamento com HTD1801 resultou em reduções significativas no nível de HbA_{1c} e melhorias nos principais parâmetros cardiometabólicos e hepáticos. O HTD1801 foi seguro e bem tolerado. Essas descobertas estão sendo confirmadas em estudos de fase 3 em andamento. Os efeitos demonstrados pelo HTD1801 apoiam uma opção de tratamento oral para T2D e suas comorbidades.

Introdução

O Diabetes tipo 2 (DT2) é um dos distúrbios metabólicos mais comuns no mundo, com seu rápido aumento na prevalência nas últimas décadas intimamente ligado à epidemia de obesidade. Sua prevalência foi estimada em 10,5% globalmente e 11,2% na China, com a China tendo o maior número de pacientes com DT2 globalmente.

O DT2 é causado principalmente pela secreção defeituosa de insulina pelas células β pancreáticas e pela incapacidade dos tecidos sensíveis à insulina de responder adequadamente, levando a uma interrupção na homeostase da glicose. Em um estado nutricional excessivo, a hiperglicemia e a hiperlipidemia estão frequentemente presentes em pacientes com DT2, promovendo ainda mais a resistência à insulina e a inflamação crônica. Além disso, o DT2 é frequentemente comórbido com anormalidades metabólicas crônicas, incluindo hipertensão ou doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD), que pode exacerbar o DT2 e levar a um pior prognóstico com maior risco de mortalidade e desfechos cardiovasculares.

Embora existam várias classes de medicamentos hipoglicemiantes aprovadas, a eficácia geral da China no controle do DT2 continua insuficiente, com apenas 49,4% dos indivíduos atingindo um nível de hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) menor que 7,0%. Portanto, há uma demanda significativa por medicamentos antidiabéticos que possam abordar de forma abrangente os fatores de risco metabólicos além do controle glicêmico.

Berberina ursodesoxicolato (HTD1801), um modulador metabólico anti-inflamatório do intestino e do fígado administrado por via oral de primeira classe, fornece um mecanismo de ação duplo exclusivo (ativação da adenosina monofosfato [AMP] quinase e inibição do inflamossomo NLRP3) em comparação com o cenário terapêutico atual. HTD1801 é um sal iônico de ácido ursodesoxicólico e berberina, representando uma nova entidade molecular que oferece a

possibilidade de terapia combinada para doenças hepáticas metabólicas e não virais crônicas em um único tratamento. A berberina atua principalmente como um ativador da AMP quinase, que deve promover a utilização de glicose e ácidos graxos livres, diminuindo assim a inflamação e melhorando a resistência à insulina. O ácido ursodesoxicólico, um regulador-chave do ácido biliar e das vias inflamatórias, tem sido usado para o tratamento de distúrbios hepatobiliares e condições colestáticas. Devido à sua estrutura única e à interação dessas duas frações, o HTD1801 exibe efeitos farmacológicos e características físico-químicas aprimorados e novos em comparação com as frações individuais.

O HTD1801 foi avaliado em vários estudos clínicos sobre doenças hepáticas metabólicas e não virais. Em pacientes com esteato-hepatite associada à disfunção metabólica presumida (MASH) e DT2, o tratamento com HTD1801 por 18 semanas mostrou melhorias na gordura hepática, marcadores de fibrose hepática, lesão hepática, peso corporal e lipídios. Apesar de 93% dos pacientes tomarem medicamentos para o tratamento de DT2 (incluindo agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon), uma redução adicional significativa no nível de HbA_{1c} foi observada com o HTD1801. Com base nessas descobertas, um estudo avaliando a eficácia e a segurança do HTD1801 foi conduzido em pacientes com DT2, que foi inadequadamente controlado com dieta e exercícios.

Métodos

Desenho Do Estudo E Participantes

Este ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de fase 2 foi conduzido em 14 locais (universidades e hospitais) na China entre março de 2022 e janeiro de 2023. O estudo foi elaborado em colaboração com parceiros locais, e o protocolo do ensaio foi aprovado pelos comitês de ética de todos os centros participantes. Todos os participantes forneceram consentimento informado por escrito. Este estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque e regulamentos consistentes com as diretrizes da Conferência Internacional sobre Harmonização para Boas Práticas Clínicas. Este estudo seguiu a diretriz de relatórios Consolidated Standards of Reporting Trials.

Os principais critérios de inclusão incluíram um diagnóstico de DT2 (critérios da Organização Mundial da Saúde), ter passado por 8 ou mais semanas de dieta e exercícios consistentes com o padrão de tratamento, ter um nível de glicemia de jejum (FPG) menor que 250,5 mg/dL (para converter em milimoles por litro, multiplique por 0,0555) e ter um nível de HbA_{1c} entre 7,0% e 11,0% (para converter em proporção de hemoglobina total, multiplique por 0,01). Entre os pacientes que participaram do estudo, as categorias de etnia autorrelatadas incluíram chineses han e chineses hui. Essas etnias foram incluídas como parte dos dados demográficos de base para permitir a avaliação de análises de subgrupos sobre a resposta. Para estabilizar a glicose, os pacientes elegíveis participaram de um período de teste de placebo simples-cego de 4 semanas e receberam orientação sobre modificação do estilo de vida, medicação e procedimentos para automonitoramento da glicemia (monitor de glicemia por punção digital padrão e diário do paciente). Os resultados laboratoriais foram coletados de 5 a 7 dias antes da randomização para confirmar a elegibilidade, para a qual os pacientes tinham um nível de HbA de 7,0% a 10,5% e um nível de FPG menor que 250,5 mg/dL. Uma revisão do protocolo ocorreu durante o estudo; nenhuma alteração foi feita nos critérios de elegibilidade após o

início do estudo.

Tamanho Da Amostra

Assumindo uma mudança no nível de HbA_{1c} da linha de base até a semana 12 de -0,4% com placebo, -1,1% com HTD1801 (Shenzhen HighTide Biopharmaceutical Ltd) 500 mg duas vezes ao dia e -1,4% com HTD1801 1000 mg duas vezes ao dia, o DP agrupado foi de 1,1% e α bilateral = 0,05. Um tamanho de amostra de 81 pacientes foi estimado para fornecer 90% de poder para detectar uma diferença estatística entre HTD1801 1000 mg duas vezes ao dia e placebo. Considerando uma taxa de abandono aproximada de 20%, o tamanho da amostra planejado foi de 33 pacientes por grupo, ou 99 no total. As análises do tamanho da amostra foram realizadas usando o SAS, versão 9.4 (SAS Institute Inc).

Randomização E Cegamento

A randomização foi realizada com um sistema de resposta web interativo (Clinflash). Foi usado um método de randomização em bloco, com conteúdo de gordura hepática (avaliado pelo parâmetro de atenuação controlada ≥ 274 dB/m ou <274 dB/m) e nível de HbA_{1c} (<8,5% ou ≥ 8,5%) como fatores de estratificação. Os pacientes foram randomizados 1:1:1 para receber HTD1801 500 mg duas vezes ao dia (doravante denominado grupo de 500 mg), HTD1801 1000 mg duas vezes ao dia (doravante denominado grupo de 1000 mg) ou placebo. Os tratamentos foram fornecidos como cápsulas correspondentes. Todos os pacientes e a equipe do estudo e do patrocinador foram cegos para a atribuição do tratamento.

Objetivos e Procedimentos

O desfecho primário foi a mudança no nível de HbA_{1c} da linha de base até a semana 12. Os desfechos secundários incluíram a mudança da linha de base até a semana 12 nos marcadores glicêmicos, conteúdo de gordura hepática (usando parâmetro de atenuação controlada [FibroScan, Echosens]), bioquímica hepática, peso corporal, lipídios e segurança. Após a linha de base, as visitas ocorreram a cada 4 semanas. O nível de HbA_{1c} foi coletado após a linha de base nas semanas 8 e 12. As amostras foram coletadas em jejum, com exceção das amostras pós-prandiais, que ocorreram após uma refeição padronizada. A avaliação do modelo homeostático para resistência à insulina foi calculada usando fórmulas padrão. Os eventos adversos emergentes do tratamento foram codificados de acordo com o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias, versão 25.1,e a gravidade foi classificada usando os critérios de classificação do Common Terminology Criteria for Adverse Events. De acordo com as diretrizes de tratamento de DM2 na China, a hipoglicemia foi definida como um nível de glicose no sangue de 70,3 mg/dL.

Análise Estatística

Estatísticas descritivas foram usadas para resumir dados contínuos. Contagens e proporções foram usadas para dados categóricos. O conjunto de análise completo incluiu todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos 1 dose do medicamento do estudo. O conjunto de segurança incluiu todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos 1 dose do medicamento do estudo e foram submetidos a pelo menos 1 avaliação de segurança. O desfecho primário foi analisado usando um modelo de efeitos mistos para medidas repetidas, com a mudança do nível de HbA_{1c} da linha de base como variável dependente. O grupo de tratamento, o ponto de tempo de medição e a interação entre o grupo de tratamento e o

ponto de tempo de medição foram variáveis independentes. Os fatores de estratificação da randomização foram covariáveis, e os pacientes foram incluídos como um efeito aleatório. As diferenças entre os grupos foram julgadas com base na média dos mínimos quadrados ajustada pelo modelo. Em uma análise de sensibilidade do desfecho primário, os dados ausentes foram tratados usando a abordagem da última observação realizada, e a análise foi conduzida usando um modelo de análise de covariância (ANCOVA).

Para análises secundárias, o método de estimativa primária foi analisado usando um modelo de efeitos mistos para medidas repetidas. Apenas 1 amostra pós-linha de base (semana 12) foi coletada para parâmetro de atenuação controlada e proteína C-reativa de alta sensibilidade; portanto, um modelo ANCOVA foi usado para análise. O modelo ANCOVA incluiu tratamento, fatores de estratificação de randomização e a medição de linha de base correspondente. Para variáveis contínuas, dados ausentes não foram imputados rotineiramente, enquanto variáveis categóricas foram imputadas usando o método de imputação de não respondedores.

As comparações entre os grupos de tratamento ativo e o grupo placebo foram testadas usando uma estimativa baseada no modelo estatístico (modelo de efeitos mistos para medidas repetidas ou ANCOVA) do IC de 95% da diferença na média dos mínimos quadrados entre os grupos (tratamento vs. placebo). A média dos mínimos quadrados e o IC de 95% em cada grupo foram estimados, e um valor *de P* bilateral = 0,05 para comparação entre grupos foi fornecido. O teste de análises secundárias e os valores *de P* associados relatados são considerados nominais. As análises foram realizadas usando o SAS, versão 9.4.

Participantes

Dos 129 pacientes com DT2 que entraram no período de adaptação, 113 (idade média [DP], 54,3 [10,6] anos; 41 mulheres [36,3%] e 72 homens [63,7%]) foram randomizados. Entre esses pacientes, o nível médio (DP) de HbA_{1c} foi de 8,2% (0,8%); índice de massa corporal, 25,5 (3,7), calculado como peso em quilogramas dividido pela altura em metros ao quadrado; e nível de FPG, 160,7 (38,3) mg/dL. As características demográficas e clínicas basais foram equilibradas entre os grupos de tratamento .

Os pacientes tinham outras características de disfunção metabólica, incluindo colesterol de lipoproteína de baixa densidade próximo ao limite superior do normal e triglicerídeos elevados. Um total de 113 pacientes foram tratados e contribuíram para as populações de eficácia e segurança (grupo placebo, n = 38; grupo de 500 mg, n = 37; e grupo de 1000 mg, n = 38). Entre esses pacientes, 110 (97,3%) eram chineses Han e 3 (2,7%) eram chineses Hui. No geral, 110 pacientes (97,3%) concluíram o estudo, e nenhum paciente descontinuou devido a um evento adverso

.

Nível De HbA

O desfecho primário foi alcançado com reduções significativas dependentes da dose no nível de HbA_{1c} após 12 semanas de tratamento com HTD1801 em comparação com placebo. A alteração da média dos mínimos quadrados (EP) da linha de base no nível de HbA_{1c} para o grupo placebo foi de -0,3% (0,1%); para o grupo de 500 mg, foi de -0,7% (0,1%) e para o grupo de 1000 mg, foi de -1,0% (0,1%). A diferença média dos mínimos quadrados foi de −0,4% (IC de 95%, −0,79% a −0,03%; P = 0,04) para o grupo de 500 mg e −0,7% (IC de 95%, −1,10% a −0,35%; P < 0,001) para o grupo

de 1000 mg em comparação com o grupo placebo. Melhoria no nível de HbA_{1c} foi observada com ambos os grupos de tratamento HTD1801 na semana 8 e continuou a melhorar sem platô evidente na semana 12. Uma análise de sensibilidade realizada para abordar dados ausentes foi consistente com a análise primária.

O número de pacientes que atingiram os limiares de nível de HbA_{1c} alvo (<7,0% e <6,5%) aumentou com a dose e a duração do tratamento, com o dobro de pacientes no grupo de 1000 mg atingindo um nível de HbA_{1c} menor que 6,5% na semana 12 em comparação com a semana 8.

Na semana 12, o tratamento com 1000 mg duas vezes ao dia resultou em uma proporção maior dos 34 pacientes que atingiram ambos os níveis de HbA_{1c} (<7,0%: 19 pacientes [55,9%] e <6,5%: 10 pacientes [29,4%]) em comparação com os 33 pacientes que receberam placebo (<7,0%: 5 [15,2%] e <6,5%: 2 [6,1%]).

Outros Marcadores Glicêmicos

Consistente com reduções no nível de HbA_{1c}, o HTD1801 foi associado a marcadores melhorados do metabolismo da glicose e resistência à insulina. Reduções médias (DP) dependentes da dose no nível de FPG foram observadas com ambas as dosagens de HTD1801 (grupo de 500 mg, −13,0 [38,2] mg/dL; grupo de 1000 mg, −18,4 [21,8] mg/dL) em comparação com placebo (0,3 [50,9])); as reduções foram observadas na semana 4 e sustentadas por 12 semanas de tratamento.

Reduções dependentes da dose no nível de glicose plasmática pós-prandial de 0,5 hora e avaliação do modelo homeostático para resistência à insulina também foram observadas com HTD1801 em comparação com placebo.

HTD1801 resultou em reduções dependentes da dose no nível de peptídeo C em jejum; no entanto, nenhuma diferença foi observada entre HTD1801 e placebo na insulina em jejum, na alteração na insulina pós-prandial de 0,5 hora ou nos níveis de peptídeo C pós-prandial de 0,5 hora).

Lipídios, Inflamação E Peso Corporal

O tratamento com HTD1801 resultou em reduções dependentes da dose nos níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade e colesterol de lipoproteína de não alta densidade na semana 4 até a semana 12, em comparação com nenhuma alteração ou aumento com placebo.

Reduções dependentes da dose nos níveis de triglicerídeos também foram observadas com HTD1801. O nível de colesterol de lipoproteína de alta densidade permaneceu inalterado em relação à linha de base em todos os grupos de tratamento.

Conforme mostrado na , o nível de proteína C-reativa de alta sensibilidade, um marcador de inflamação e risco cardiovascular, diminuiu em todos os grupos de tratamento na semana 12. O peso corporal permaneceu estável entre os grupos de tratamento durante todo o estudo.

Parâmetros Do Fígado

Apesar da maioria dos pacientes apresentarem bioquímica hepática dentro da faixa normal na linha de base, os pacientes tratados com HTD1801 apresentaram reduções nos níveis de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e γ-glutamiltransferase na semana 4.

As melhorias nas bioquímicas hepáticas com 1000 mg duas vezes ao dia mantiveram uma tendência de queda até a semana 12. Reduções no nível total de bilirrubina foram

observadas em todos os grupos na semana 4. Nenhuma alteração significativa no parâmetro de atenuação controlada foi observada em nenhum grupo.

Segurança e Tolerabilidade

O tratamento com HTD1801 foi geralmente seguro e bem tolerado. Eventos adversos emergentes do tratamento, geralmente leves em gravidade, ocorreram em 15 pacientes (39,5%) no grupo placebo, 17 (46,0%) no grupo de 500 mg e 27 (71,1%) no grupo de 1000 mg, totalizando 59 pacientes (52,2%) no geral. O evento adverso emergente do tratamento mais comum foi a hiperlipidemia, que ocorreu em 3 pacientes cada nos grupos de 500 mg e 1000 mg e em 2 pacientes que receberam placebo. Um paciente randomizado para o grupo de 1000 mg apresentou um evento de hipoglicemia, que foi leve em gravidade e considerado não relacionado ao medicamento do estudo. A ocorrência de náusea (placebo) e diarreia foi rara, com apenas 1 instância de cada relatada durante o estudo (ambas no grupo de 1000 mg).

Quatro pacientes apresentaram eventos adversos graves emergentes do tratamento, incluindo hipertrigliceridemia (grupo placebo), hemorragia retiniana (grupo 500 mg), hiperlipidemia (grupo 1000 mg) e aumento do nível de creatina fosfoquinase no sangue (grupo 1000 mg). Todos os outros eventos adversos emergentes do tratamento foram de gravidade leve a moderada. A incidência de eventos adversos emergentes do tratamento relacionados ao tratamento foi semelhante entre os grupos, todos de gravidade leve a moderada (grupo placebo, n = 5; grupo 500 mg, n = 2; e grupo 1000 mg: n = 6).

Um paciente tratado com placebo necessitou de terapia de resgate durante o período de tratamento. Um evento adverso grave de hemorragia retiniana ocorreu em 1 paciente no grupo de 500 mg. O evento foi considerado improvável relacionado ao tratamento, mas sim associado à hipertensão descontrolada e DT2. Nenhuma anormalidade clinicamente significativa foi observada em exames laboratoriais, sinais vitais, exames físicos ou eletrocardiogramas de 12 derivações em qualquer grupo.

Discussão

Neste ensaio clínico randomizado controlado por placebo de fase 2, o tratamento com HTD1801 (500 mg duas vezes ao dia e 1000 mg duas vezes ao dia) resultou em reduções significativas nos níveis de HbA_{1c} em comparação com placebo em 12 semanas. Melhorias adicionais foram observadas em parâmetros glicêmicos, cardiometabólicos e relacionados ao fígado, demonstrando o benefício abrangente do HTD1801 para o tratamento de T2D e suas comorbidades. Essas descobertas apoiam o HTD1801 como uma opção de tratamento oral bem tolerada que pode ser usada sozinha ou em combinação com outras terapias disponíveis para T2D.

O HTD1801 é um modulador metabólico anti-inflamatório do intestino e do fígado, administrado por via oral, de primeira classe, que, após a ingestão, se dissocia em 2 frações ativas (berberina e ácido ursodesoxicólico). Dados não clínicos indicam melhor absorção de berberina no fígado quando administrado como HTD1801, sugerindo seu potencial para eficácia melhorada. Além disso, o HTD1801 mostra solubilidade melhorada em comparação com as frações originais. Esses dados são indicativos de maior biodisponibilidade, resultando potencialmente em eficácia melhorada em comparação com ácido ursodesoxicólico ou berberina isoladamente.

O HTD1801 é ativo por meio de múltiplas

vias que abordam os principais aspectos da doença metabólica. A berberina ativa a AMP quinase, inibe o inflamossomo NLRP3, estimula o receptor de insulina e induz o receptor de lipoproteína de baixa densidade. Específica para o metabolismo de glicose melhorado, a ativação da via da AMP quinase modula uma ampla variedade de vias inter-relacionadas que regulam a utilização de energia e podem resultar em sensibilidade à insulina melhorada.

Essas vias incluem a inibição da gliconeogênese, estimulação da oxidação de ácidos graxos hepáticos e captação de glicose pelo músculo esquelético, aumento da expressão do receptor de insulina e inibição da síntese de colesterol e triglicerídeos e lipogênese de novo.
Além disso, a inibição do inflamossomo NLRP3 ajuda a regular um estado inflamatório induzido pela obesidade, melhorando, portanto, a homeostase da glicose e a resistência à insulina. O ácido ursodesoxicólico ajuda a melhorar a resistência à insulina, promove a secreção de insulina e exibe efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes contra o estresse. Esta combinação única de ações apoia o HTD1801 como uma nova opção de tratamento para doenças metabólicas e hepáticas crônicas.
O DT2 frequentemente coexiste com anormalidades metabólicas crônicas que podem agravar o DT2 e levar a um pior prognóstico com maior risco de mortalidade e desfechos cardiovasculares. Embora existam opções de tratamento disponíveis para o DT2, muitos pacientes ainda apresentam uma resposta incompleta ao tratamento.

Além disso, poucas das terapias disponíveis abordam de forma abrangente a carga da doença além do controle glicêmico. Agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon injetáveis são cada vez mais recomendados devido aos seus benefícios cardiometabólicos. No entanto, os tratamentos injetáveis impõem uma carga significativa aos pacientes com baixa adesão a longo prazo. Agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon orais estão atualmente em desenvolvimento para contornar a carga das injeções, mas até agora não demonstraram um benefício cardiometabólico além do controle glicêmico melhorado.

Este estudo fornece evidências de que o HTD1801 pode tratar os principais aspectos da síndrome metabólica. A via mecanicista tem sido associada a melhorias no metabolismo da glicose, resistência à insulina, metabolismo lipídico e inflamação hepática, fornecendo uma plataforma de tratamento abrangente para a natureza multifacetada das doenças metabólicas. O tratamento com HTD1801 por 12 semanas resultou em reduções significativas dependentes da dose e clinicamente significativas nos níveis de HbA_{1c} que foram impulsionadas por melhorias nos níveis de FPG e glicose pós-prandial. O HTD1801 diminuiu a avaliação do modelo homeostático para resistência à insulina de maneira dependente da dose, sem impacto na secreção de insulina em jejum ou pós-prandial de 0,5 hora, indicando que o efeito de redução da glicose do HTD1801 pode ser atribuído à sensibilidade à insulina melhorada em vez da estimulação direta da secreção de insulina. Quando essas observações são combinadas com melhorias nos lipídios (níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade e colesterol de lipoproteína de não alta densidade) e inflamação (nível de proteína C-reativa de alta sensibilidade), elas sugerem uma melhora geral no perfil metabólico e uma redução potencial no risco cardiovascular.
O peso corporal permaneceu estável em todos os grupos durante o estudo. No entanto, em um estudo anterior de 18

semanas sobre MASH presumido e T2D, no qual a população do estudo tinha um peso corporal basal de 30 kg maior do que o estudo atual, uma redução de 3,5 kg foi observada após o tratamento com HTD1801 1000 mg duas vezes ao dia.

Doenças hepáticas de origem metabólica (por exemplo, MASLD) e DT2 frequentemente coexistem, levando a um risco geral maior de progressão da doença e desfechos clínicos.

Em pacientes com DT2, até 56% também terão MASLD ou esteatose simples. Há evidências de que o DT2 é um dos fatores de risco mais fortes que contribuem para uma progressão mais rápida do MASLD, com até 30% dos pacientes desenvolvendo MASH, uma doença hepática inflamatória crônica e com risco de vida. Apesar da população do presente estudo ter evidências de doença hepática leve, ambos os grupos HTD1801 tiveram melhorias nos marcadores de lesão hepática (níveis de alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase) e nível de γ-glutamiltransferase, que, com base na atividade enzimática relacionada à aterosclerose e formação de placas, pode estar associada ao risco cardiovascular.

Isso apoia o potencial do HTD1801 para reduzir danos subjacentes ao fígado, potencialmente prevenir o desenvolvimento de MASLD ou progressão para MASH e reduzir o risco cardiovascular. Embora uma redução no parâmetro de atenuação controlada não tenha sido observada, isso pode ser atribuído à esteatose hepática relativamente leve neste estudo. Em um estudo de 18 semanas, controlado por placebo, sobre MASH presumido e T2D e um conteúdo de gordura hepática de 10% ou mais, uma redução significativa de 4,8% (fração de gordura de densidade de prótons derivada de ressonância magnética) foi observada após o tratamento com HTD1801 1000 mg duas vezes ao dia.

Considerando os efeitos pleiotrópicos do HTD1801 em parâmetros hepáticos e cardiometabólicos, o HTD1801 é promissor para o tratamento de T2D juntamente com outras doenças metabólicas comórbidas.

O HTD1801 foi considerado seguro e bem tolerado com eventos adversos emergentes do tratamento que foram geralmente leves em gravidade. Houve excelente adesão ao tratamento sem descontinuações devido a eventos adversos. Em estudos anteriores do HTD1801, os eventos adversos emergentes do tratamento mais comuns foram eventos adversos gastrointestinais leves a moderados (principalmente diarreia e náusea), que aumentaram com doses mais altas.

Neste estudo, a ocorrência de náusea e diarreia foi infrequente. Hipoglicemia, um importante fator limitante no controle glicêmico intensivo, ocorreu em 1 paciente no grupo de 1000 mg.

Limitações

Este estudo tem algumas limitações. Teve apenas 12 semanas de duração, e uma duração de tratamento mais longa é necessária para avaliar melhor o benefício de longo prazo do HTD1801. Além disso, a população do estudo era etnicamente homogênea (97,3% dos pacientes se auto-relataram como chineses han); no entanto, estudos anteriores que incluíram outras etnias demonstraram benefícios semelhantes com o tratamento com HTD1801.

Conclusões

Este ensaio clínico randomizado controlado por placebo do HTD1801 descobriu que as melhorias nos principais parâmetros

glicêmicos, cardiometabólicos e relacionados ao fígado apoiam o HTD1801 como uma potencial nova opção de tratamento oral para T2D. O tratamento com HTD1801 fornece um espectro de efeitos terapêuticos que parecem abordar condições comórbidas que exacerbam a doença e pioram o prognóstico de pacientes com T2D. Essas descobertas estão sendo estudadas em ensaios em andamento sobre MASH e T2D.

02 - ESTUDO DESCOBRE REDUÇÃO DO RISCO DE CETOACIDOSE DIABÉTICA COM O USO DE BOMBA DE INSULINA NO DIABETES TIPO 1: UMA TENDÊNCIA DE QUATRO DÉCADAS

CANADÁ: Um estudo recente analisando tendências ao longo dos últimos 40 anos encontrou um declínio substancial no risco de cetoacidose diabética (DKA) associada à infusão subcutânea contínua de insulina (CSII) em pacientes com Diabetes tipo 1 (T1D).

As descobertas, publicadas na Diabetes Technology & Therapeutics, sugerem que, na última década, o risco associado à terapia com bomba de insulina se tornou mínimo, refletindo avanços no gerenciamento e na tecnologia do Diabetes.

"O risco de cetoacidose diabética associada à infusão subcutânea contínua de insulina no Diabetes tipo 1 diminuiu significativamente desde a década de 1980, com apenas um risco mínimo observado na última década", escreveram os pesquisadores.
DKA é uma complicação séria do DT1, ocorrendo quando a deficiência de insulina leva a níveis descontrolados de glicose no sangue, acúmulo de cetona e desequilíbrio metabólico. Embora as bombas de insulina tenham sido amplamente utilizadas para fornecer um controle mais preciso da glicose, houve preocupações sobre sua potencial associação com DKA, particularmente em anos anteriores, quando a tecnologia era menos avançada. Para avaliar tendências de longo prazo,
Bruce A. Perkins, Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, Mount Sinai Hospital, Toronto, Ontário, Canadá, e colegas buscaram avaliar mudanças de longo prazo no risco após a implementação do CSII na década de 1980.
Para esse propósito, os pesquisadores examinaram a relação entre o uso de CSII com variação temporal e eventos de DKA de 1983 a 2017, analisando dados por década para os 1441 participantes do Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. Eles empregaram modelos de riscos proporcionais de Cox brutos e ajustados em sua avaliação.

O estudo levou às seguintes conclusões:
A exposição ao CSII ao longo do tempo foi associada a um risco significativamente maior de CAD na década de 1980 (HR ajustado 5,81). Em contraste, o risco de CAD não foi significativamente elevado na década de 2010 (HR ajustado 1,24).
Em contraste, o risco de CAD não foi significativamente elevado na década de 2010 (HR ajustado 1,24).

Os pesquisadores reconhecem várias limitações do estudo, incluindo potencial seleção e viés voluntário. Embora isso possa influenciar o risco absoluto, as tendências seculares permaneceram consistentes, com riscos brutos e ajustados mostrando padrões semelhantes. A coorte, recrutada na década de 1980, não era dinâmica, excluindo indivíduos diagnosticados com Diabetes tipo 1 após esse período. Além disso, novas tecnologias para Diabetes, como

monitoramento contínuo de glicose e sistemas automatizados de administração de insulina, não foram avaliadas, pois se tornaram disponíveis após o período de acompanhamento do estudo. Apesar de um risco cinco vezes maior de DKA na década de 1980, esse risco diminuiu significativamente e permanece baixo desde o início dos anos 2000.

"Embora o uso de CSII na década de 1980 tenha sido associado a um risco de DKA mais de cinco vezes maior, esse risco foi reduzido significativamente e permanece baixo desde o início dos anos 2000. Como resultado, os médicos podem estar confiantes de que o risco de DKA não deve impedir o início de CSII em pacientes apropriados com Diabetes tipo 1", concluíram os pesquisadores.■

03 - CUIDADO EXTRA NECESSÁRIO PARA GLP-1S EM PESSOAS COM PROBLEMAS CRÔNICOS

Pessoas com deficiências e doenças crônicas podem achar mais difícil comer de forma saudável , controlar seu peso e permanecer ativas, devido a limitações físicas, sobremesas, falta de transporte e acesso a atividades ao ar livre e, como resultado, elas têm mais que o dobro de probabilidade de desenvolver obesidade do que o público em geral.

Esses pacientes podem se beneficiar de medicamentos de peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) tanto quanto ou mais do que aqueles sem comorbidades. Mas há algumas considerações adicionais que os médicos de atenção primária precisam considerar ao prescrever GLP-1s para pacientes com deficiências, bem como para aqueles com condições crônicas anteriores.

Evitando A Perda Muscular

Em pacientes cuja atividade é baixa devido a limitações físicas, pode ser necessária orientação extra devido ao risco de que esses medicamentos reduzam ainda mais a massa muscular enquanto ajudam na perda de peso, disse Sonal Haerter, MD, médica de clínica médica e medicina da obesidade no St. Joseph's Hospital and Medical Center, em Phoenix.

“Esses medicamentos podem causar perda de peso dramática e com essa perda de peso vem a perda de gordura e músculos”, disse Haerter. “Não podemos nos dar ao luxo de causar perda muscular que pode levar à fragilidade em alguns desses pacientes.”

Os médicos de atenção primária devem encorajar os pacientes a levantar pesos, beber bastante água e comer bastante proteína para reduzir a perda muscular. Naqueles com limitações físicas que podem ter alguém ajudando-os a tomar decisões nutricionais, transporte e outras escolhas de estilo de vida, os cuidadores precisam estar por dentro para que os pacientes sejam capazes de fazer as escolhas certas em sua jornada de perda de peso.

Em pacientes com deficiência intelectual, é preciso haver conscientização de um cuidador sobre como cuidar adequadamente de pacientes em medicamentos GLP-1. Alguns pacientes com deficiência podem ter dificuldade para engolir e podem precisar de ajuda para tomar esses medicamentos, que geralmente são administrados por injeção uma vez por semana, mas também vêm em forma de pílula , chamados Rybelsus.

Preparando Pacientes Com Deficiências Para Potenciais Efeitos Colaterais

Independentemente de um paciente ter uma deficiência, seu médico de atenção primária deve aconselhá-lo sobre os potenciais efeitos colaterais. Mas para pacientes com limitações físicas, isso pode ser ainda mais importante. Por exemplo, naqueles que usam cadeira de rodas, diarreia, vômito e

náusea que podem acompanhar esses medicamentos podem causar dificuldades adicionais.

Todos os pacientes, não importa as limitações, precisam ter um plano em vigor se sentirem alguns desses sintomas. Mas também é importante reconhecer que a maioria das pessoas não sente efeitos colaterais graves. Pesquisas mostram que 10%-20% das pessoas que tomam GLP-1s sentem sintomas gastrointestinais graves.

"Seria lamentável negar esses medicamentos a alguém só porque ele está em uma cadeira de rodas ou tem outra deficiência física, porque ele tem ainda menos opções de condicionamento físico do que o público em geral", disse Carolynn Francavilla, MD, uma médica especialista em obesidade reconhecida nacionalmente, dona e operadora da Green Mountain Partners for Health e da Colorado Weight Care, ambas em Denver.

Alguns pacientes com deficiências podem já ter problemas para obter os nutrientes de que precisam para se manterem saudáveis e, neste caso, aconselhamento nutricional adicional é essencial. Comer refeições pequenas e balanceadas com bastante proteína e garantir que os pacientes permaneçam hidratados durante o dia é importante para evitar sintomas e manter os pacientes no caminho certo para perder peso de forma saudável, especialmente em pacientes com deficiências intelectuais.

"Se os pacientes não tiverem suporte suficiente para obter nutrição de qualidade, eles poderão sofrer consequências significativas para a saúde", disse Francavilla.

Contraindicações Em Pacientes Com Condições Mentais E Físicas Crônicas

Medicamentos GLP-1 demonstraram em pesquisas recentes ajudar pacientes com algumas condições graves de saúde mental, como ideação suicida e esquizofrenia. Isso pode vir da redução da inflamação e neuroinflamação, que podem impactar muitos transtornos psicológicos.

No entanto, pacientes com transtornos de uso de álcool precisam ter cuidado especial, especialmente se correm o risco de beber álcool no lugar da maioria de suas calorias. Pesquisas mostram que esses medicamentos podem ser úteis para comportamentos viciantes, mas também podem dificultar a alimentação, o que causa desequilíbrios eletrolíticos e deficiências de nutrientes que podem ser muito sérios.

"Essa é uma população que realmente precisa ser observada com cuidado e não acho que haja compreensão suficiente sobre seus riscos", disse Francavilla.

Em indivíduos que podem estar em maior risco de contraindicações, é importante agendar visitas de acompanhamento mais frequentes com um profissional de saúde. Os pacientes não estão em contato com seus médicos, então os profissionais de saúde devem ser proativos.

"Uma enfermeira pode ligar para o paciente uma vez por semana, por exemplo, para garantir que ele esteja bem com a medicação e verificar se ele está apresentando certos sintomas", disse Silvana Pannain, MD, endocrinologista e diretora do Chicago Weight, um programa multidisciplinar de perda de peso na University of Chicago Medicine, Chicago. Ela acrescentou que check-ups adicionais devem ser agendados mensalmente antes

que os pacientes aumentem a dosagem.

Em algumas condições crônicas, como pancreatite não resolvida, e alguns problemas gastrointestinais, como gastroparesia — uma condição que ocorre quando os músculos do estômago ficam lentos para movimentar os alimentos pelo sistema gastrointestinal — os GLP-1s podem não ser uma boa opção.

“Nesse caso, os medicamentos podem causar deficiências nutricionais graves e outros problemas de saúde”, disse Haerter.

Mas também vale a pena notar que esses medicamentos melhoram uma ampla gama de condições crônicas, como Diabetes, doenças cardiovasculares, doença de Alzheimer, demência, distúrbios de coagulação, doença pulmonar obstrutiva crônica e doenças hepáticas. A maioria dos pacientes com condições crônicas melhorará com GLP-1s e o número daqueles que se beneficiam está apenas aumentando.

Pannain disse que inicialmente pensamos que esses medicamentos poderiam ter um impacto negativo em problemas gastrointestinais como a doença de Crohn e a doença inflamatória intestinal mas pesquisas em evolução estão mostrando que o oposto pode ser verdade. Os GLP-1s parecem frear a inflamação que causa uma série de problemas de saúde intestinal.

“Eu não ficaria surpreso se esses medicamentos mostrassem um benefício para condições que inicialmente pensamos que poderiam ser uma contraindicação”, disse Pannain.

04 - O USO DE AGONISTA DO RECEPTOR DO PEPTÍDEO SEMELHANTE AO GLUCAGON-1 ESTÁ ASSOCIADO A UM MENOR RISCO DE RESULTADOS ADVERSOS IMPORTANTES RELACIONADOS AO FÍGADO: UMA META-ANÁLISE DE ESTUDOS DE COORTE OBSERVACIONAIS

Resumo

Agonistas do receptor de peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1RAs) mostraram efeitos promissores na histologia hepática em ensaios de fase 2 envolvendo pacientes com doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica. No entanto, o impacto dos GLP-1RAs no risco de longo prazo de grandes resultados adversos relacionados ao fígado (MALOs) permanece incerto.

Objetivo

Realizamos uma meta-análise de estudos de coorte observacionais para quantificar a magnitude e a direção da associação entre o uso de GLP-1RA e MALOs em pessoas com Diabetes tipo 2 (DT2).

Desenho

Buscamos sistematicamente estudos de coorte elegíveis comparando novos usuários de GLP-1RA versus usuários de outros medicamentos redutores de glicose. O desfecho primário foram as taxas de incidência cumulativa de MALOs. Os desfechos secundários incluíram eventos de descompensação hepática, carcinoma hepatocelular (CHC) e mortalidade relacionada ao fígado. Modelos de efeitos aleatórios foram usados para calcular as razões de taxas de incidência (IRRs).

Resultados

Foram incluídos 11 estudos de coorte retrospectivos com dados agregados de 1.467.220 pacientes com DT2 (647.903 novos usuários de GLP-1RA, 819.317 não usuários). O uso de GLP-1RA foi significativamente associado a um menor risco de MALOs (IRR 0,71, IC de 95% 0,57 a 0,88) e descompensação hepática (IRR 0,70, IC de 95% 0,52 a 0,94). Associação com risco reduzido de CHC também foi

observada (IRR 0,82, IC de 95% 0,61 a 1,11). Em comparação com outros medicamentos antidiabéticos, os GLP-1RAs mostraram eficácia superior aos inibidores de SGLT2 na prevenção de MALOs (IRR 0,93, IC de 95% 0,87 a 0,99), aos inibidores de DPP-4 na prevenção de descompensação hepática (IRR 0,74, IC de 95% 0,66 a 0,83) e à terapia com insulina na prevenção de CHC (IRR 0,32, IC de 95% 0,13 a 0,80).

Conclusões

O uso de GLP-1RA está associado a um menor risco de complicações relacionadas ao fígado e descompensação hepática em pessoas com DT2. Essas descobertas sugerem um papel dos GLP-1RAs na prevenção de complicações relacionadas ao fígado além de seus efeitos cardiometabólicos benéficos.■

05 - EFICÁCIA E SEGURANÇA DO INÍCIO PRECOCE DE INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR DE SÓDIO-GLICOSE-2 APÓS INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Visão Geral

Os inibidores do cotransportador de sódio - glicose-2 (SGLT2i) são os agentes preferidos para o tratamento do Diabetes tipo 2 em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida e para reduzir a hospitalização por insuficiência cardíaca (HHF) em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e preservada. Realizamos esta meta-análise, pois, até o momento, nenhuma meta-análise analisou holisticamente os benefícios e a segurança potenciais do SGLT2i em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IM).

Métodos

Bancos de dados eletrônicos foram pesquisados para ensaios clínicos randomizados (RCTs) envolvendo pacientes com IM que receberam SGLT2i no braço de intervenção (iniciado dentro de 2 semanas do evento índice) e placebo/comparador ativo no braço de controle. O desfecho primário foi avaliar o impacto na morte cardiovascular, morte por todas as causas e HHF. Os desfechos secundários foram avaliar o impacto nos parâmetros ecocardiográficos,
peptídeo natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP), proteína C-reativa de alta sensibilidade, IM, acidente vascular cerebral, hospitalização por todas as causas e questões de segurança.

Resultados

Dos 8.922 artigos inicialmente selecionados, dados de 6 ECRs foram analisados (7.409 pacientes). O início precoce de SGLT2i após IM foi associado a HHF futura significativamente menor (razão de chances [OR]: 0,75; intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,62–0,90; p=0,002; I^2 =0%) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo significativamente maior (diferença média [DM]: 1,65%; IC 95%: 0,34–2,96;

p=0,01; I^2 =0%) comparado com placebo. Comparado com placebo, SGLT2i após IM não teve impacto benéfico em mortes cardiovasculares (OR: 1,04; IC 95%: 0,83–1,30; p=0,76; I^2 =0%), mortalidade por todas as causas (OR: 1,00; IC 95%: 0,82–1,21; p=0,98; I^2 =0%), acidente vascular cerebral (OR: 0,58; IC 95%: 0,26–1,27; p=0,17), hospitalização por todas as causas (OR: 1,13; IC 95%: 0,97–1,32; p=0,11; I^2 =0%) e variação percentual no NT-proBNP (MD: 1,18%; IC 95%: -9,78 a 12,14; p=0,83; I^2 =52%). SGLT2i foram bem tolerados sem aumento de cetoacidose, insuficiência renal aguda ou lesão hepática.

O início precoce de SGLT2i no IM agudo é seguro, bem tolerado e associado a uma

redução na HHF.

Artigo

Destaques do artigo

O uso precoce de inibidores do cotransportador de sódio - glicose-2 após infarto do miocárdio foi associado aos seguintes fatores:

- Menor hospitalização por insuficiência cardíaca (razão de chances [OR]: 0,75; intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,62–0,90; p=0,002).
- Mortes cardiovasculares semelhantes (OR: 1,04; IC 95%: 0,83–1,30; p=0,76).
- Mortalidade por todas as causas semelhante (OR: 1,00; IC 95%: 0,82–1,21; p=0,98).
- Riscos semelhantes de cetoacidose, insuficiência renal aguda ou lesão hepática.

Terapias de intervenção coronária percutânea (ICP) precoces e oportunas, terapia antiplaquetária eficaz juntamente com redução agressiva precoce de lipídios com estatinas de alta intensidade e outras mediações lipídicas são os pilares atuais para melhorar os resultados de curto e longo prazo em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM). Expandir Referência No entanto, apesar desses avanços, uma quantidade significativa de risco cardiovascular (CV) residual permanece nesses pacientes para um evento CV recorrente, especialmente nas primeiras semanas do evento índice. Os inibidores do cotransportador de sódio - glicose-2 (SGLT2i) são considerados os agentes preferidos para o tratamento do Diabetes tipo 2 (DT2) em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) estabelecida e aqueles com múltiplos fatores de risco para DCVA. Além disso, os SGLT2i se estabeleceram como agentes preferenciais para reduzir a hospitalização por insuficiência cardíaca (HHF) em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e preservada, independentemente de seu estado glicêmico subjacente. Os SGLT2i demonstraram melhorar uma ampla gama de resultados CV, especialmente morte CV e HHF em diferentes ensaios clínicos randomizados (RCTs) e meta-análises.

Recentemente, vários ECRs foram publicados avaliando o papel do SGLT2i no infarto do miocárdio (IM). Tradicionalmente, o uso de SGLT2i, em geral, tem sido evitado durante doenças agudas (infecções, cirurgias ou eventos agudos como IAM) devido a preocupações de segurança relacionadas principalmente ao risco aumentado de cetose euglicêmica. Além disso, a eficácia de um medicamento em melhorar os resultados CV e de mortalidade em pacientes com ASCVD estável e insuficiência cardíaca crônica não garante sua eficácia em IAM. Um exemplo primordial é o sacubitril-valsartana, que reduz as mortes CV e HHF em pacientes com insuficiência cardíaca crônica com fração de ejeção reduzida, mas não quando usado no contexto de IAM (Prospective ARNI versus ACE Inhibitor Trial to Determine Superiority in Reducing Heart Failure Events after MI [PARADISE-MI trial]; ClinicalTrials.gov). Isso torna ainda mais importante estudar SGLT2i em IAM, apesar de sua eficácia comprovada em insuficiência cardíaca crônica. Uma revisão da literatura revelou que não há nenhuma meta-análise disponível que tenha analisado e resumido holisticamente a eficácia clínica e a segurança de SGLT2i após IM. Portanto, o objetivo desta revisão sistemática e meta-análise (SRM) foi avaliar a eficácia e a segurança de SGLT2i em IM.

Metodologia

Esta meta-análise seguiu as listas de verificação de Itens de Relato Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-Análises e os procedimentos descritos no Manual Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenções. O SRM foi registrado no

PROSPERO), e o resumo do protocolo está acessível online. Todos os RCTs publicados até março de 2024 foram considerados para esta meta-análise. Como a aprovação ética já existe para os estudos individuais incluídos na meta-análise, nenhuma aprovação separada foi necessária para este estudo.

População, Intervenção, Comparação, Resultados e Desenho do Estudo foram usados como uma estrutura para formular critérios de elegibilidade para os ensaios clínicos neste SRM. A população de pacientes (P) consistiu em pacientes com IM; a intervenção (I) foi o uso de SGLT2i juntamente com a terapia padrão para controlar o IM; a comparação ou controle (C) envolveu pacientes em placebo ou qualquer outro medicamento sobre a terapia padrão de base para IM; os resultados (O) avaliados incluíram morte/mortalidade por todas as causas, morte CV, HHF, acidente vascular cerebral, recorrência de IM, alterações no peptídeo natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP), peso, parâmetros de ecocardiografia e quaisquer efeitos adversos observados; e os RCTs foram considerados como o tipo de estudo (S) para inclusão. Este estudo compreendeu RCTs com indivíduos do estudo com pelo menos 18 anos de idade. Apenas os RCTs foram considerados para esta meta-análise em que o SGLT2i foi iniciado dentro de 2 semanas do evento índice de IM.

O desfecho primário foi avaliar as alterações na morte CV, morte/mortalidade por todas as causas e HHF. Os desfechos secundários deste estudo foram avaliar as alterações nos parâmetros ecocardiográficos (fração de ejeção do ventrículo esquerdo [FEVE]), NT-proBNP, proteína C-reativa de alta sensibilidade (hs-CRP), ocorrência de acidente vascular cerebral, recorrência de IM, hospitalização por todas as causas e questões de segurança, como alterações no peso, ocorrência de cetoacidose, insuficiência renal aguda e lesão hepática. A análise de subgrupos foi realizada com base em se o grupo de controle recebeu um comparador ativo (grupo de controle ativo) ou um placebo (grupo de controle passivo).

Método De Busca Para Identificação De Estudos

Vários bancos de dados e registros, incluindo MEDLINE (via PubMed), Scopus, Cochrane Central Register e ClinicalTrials.gov, foram sistematicamente pesquisados. A pesquisa cobriu essas fontes desde o início até 30 de março de 2024. Os termos de pesquisa foram aplicados apenas aos títulos; a técnica de pesquisa seguiu uma abordagem booleana usando os termos 'SGLT2' OU 'inibidor do cotransportador de glicose de sódio-2' OU 'dapagliflozina' OU 'empagliflozina' OU 'canagliflozina' OU 'ertugliflozina' OU 'sotagliflozina' E 'infarto do miocárdio'.

Cada estudo clínico publicado recentemente ou não publicado em inglês foi pesquisado exaustiva e cuidadosamente. Essa pesquisa envolveu a busca por publicações e referências pertinentes encontradas nos ensaios clínicos incluídos no presente trabalho.

Extração De Dados, Seleção De Estudos, Medição Dos Efeitos Do Tratamento E Síntese De Dados

Quatro autores da revisão conduziram a extração de dados de forma independente usando formulários padronizados de extração de dados, com detalhes fornecidos em outro lugar. O tratamento de dados ausentes também foi elaborado na mesma fonte. A versão RevMan Web 2024 foi usada para comparar a diferença média (MD) dos diferentes resultados primários e secundários entre os grupos SGLT2i e controle dos estudos incluídos. Modelos de análise de efeitos aleatórios foram escolhidos para abordar a heterogeneidade

antecipada devido a variações nas características da população e na duração dos ensaios. O método estatístico de variância inversa foi aplicado para todas as instâncias. A meta-análise abrangeu gráficos de floresta que integraram dados de um mínimo de dois ensaios. Um nível de significância de $p<0,05$ foi usado.

Avaliação Do Risco De Viés Nos Estudos Incluídos

Três autores avaliaram independentemente o risco de viés (ROB) usando a ferramenta de avaliação ROB no software Review Manager (Rev Man) Web Version 2024 (The Cochrane Collaboration, Oxford, Reino Unido, 2024). A avaliação ROB foi realizada sob os seguintes títulos: geração de sequência adequada (viés de seleção); ocultação de alocação adequada (viés de seleção); prevenção adequada do conhecimento de intervenções alocadas durante o estudo; cegamento de participantes e pessoal (viés de desempenho); cegamento de avaliadores de resultados (viés de detecção); dados de resultados incompletos (viés de atrito); e ausência de relatórios de resultados seletivos (viés de relatório). O envolvimento de organizações farmacêuticas no financiamento, condução do estudo e preparação do rascunho foi considerado alto ROB sob outros subtítulos de viés.

Avaliação Da Heterogeneidade

A avaliação da heterogeneidade foi inicialmente conduzida pelo estudo de parcelas florestais. Posteriormente, um teste χ^2 foi realizado usando N-1 graus de liberdade e um nível de significância de 0,05 para determinar a significância estatística. O teste I^2 também foi usado na análise subsequente. Expandir Referência As especificidades da compreensão dos valores I^2 já foram explicadas em profundidade em outro lugar.

Classificação Dos Resultados

A metodologia de Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação de Classificação de Recomendações foi usada para determinar a qualidade da evidência sobre cada resultado da meta-análise. Os detalhes da geração da tabela de resumo dos resultados (SoF) e do julgamento da qualidade da evidência como 'alta', 'moderada', 'baixa' ou 'muito baixa' foram relatados anteriormente.

Resultados

Este SRM foi feito de acordo com o protocolo pré-registrado com PROSPERO sem qualquer desvio. Um total de 8.922 artigos foram encontrados após a busca inicial. Quatrocentos e oitenta duplicatas foram removidas após a triagem dos títulos, e a busca foi reduzida para 106 artigos. Após revisão adicional desses 106 resumos, a busca foi reduzida para 12 estudos, que foram então avaliados em detalhes para inclusão nesta meta-análise. Oito artigos apresentando dados de seis RCTs diferentes (7.409 pacientes) que preencheram todos os critérios foram analisados nesta meta-análise.

(a) Morte cardiovascular; (b) morte/mortalidade por todas as causas; (c) hospitalização por insuficiência cardíaca; (d) FEVE; (e) NT-proBNP e (f) alteração percentual no NT-proBNP em relação ao valor basal.

IC = intervalo de confiança; df = graus de liberdade; IV = variância inversa; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; NT-proBNP = peptídeo natriurético tipo B N-terminal; DP = desvio padrão; SGLT2i = inibidores do cotransportador de sódio - glicose-2.

O estudo de James et al . foi um RCT duplo-cego comparando os resultados de 1 ano de

dapagliflozina 10 mg/dia com placebo iniciado em pacientes com IAM dentro de 10 dias do evento índice (Dapaglifozin Effects on Cradiometabolic Outcomes in Patients with an Acute Heart Attack [DAPA-MI]; Identificador ClinicalTrials.gov:

O estudo de Butler et al . foi um RCT duplo-cego comparando resultados em pacientes recebendo empagliflozina 10 mg/dia com placebo quando iniciado com 14 dias de IAM, tendo um acompanhamento médio de cerca de 18 meses (Empagliflozina após Infarto Agudo do Miocárdio [EMPACT-MI]: Um Estudo para Testar Se a Empagliflozina Pode Reduzir o Risco de Insuficiência Cardíaca e Morte em Pessoas que Tiveram um Ataque Cardíaco [Infarto do Miocárdio] ; Identificador ClinicalTrials.gov: NCT04509674). O estudo de Dayem et al . foi um RCT duplo-cego comparando os resultados de 12 semanas do impacto sobre os parâmetros de NT-proBNP e ecocardiografia após o início de dapagliflozina 10 mg/dia com placebo em pacientes com IAM (Impacto da Dapagliflozina na Função Cardíaca Após Infarto do Miocárdio Anterior em Pacientes Não Diabéticos [ensaio DACAMI]; identificador ClinicalTrials.gov:

No estudo DACAMI, a dapagliflozina foi iniciada dentro de 72 horas do infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST . O estudo de von Lewinski et al . foi um RCT duplo-cego que avaliou os resultados de 26 semanas do impacto no NT-proBNP e nos parâmetros ecocardiográficos após o início da empagliflozina 10 mg/dia com placebo, iniciado dentro de 72 horas da ICP em pacientes com IAM (Empagliflozina no Infarto Agudo do Miocárdio [ensaio EMMY]; identificador ClinicalTrials.gov:

Benedikt et al . estudaram alterações em marcadores inflamatórios com terapia com empagliflozina na mesma coorte de pacientes com IM do estudo EMMY.

Portanto, os resultados deste artigo foram analisados sob von Lewinski et al . neste SRM. Sourij et al . analisaram as diferenças de gênero em resposta à terapia com empagliflozina após IAM na coorte de pacientes do estudo EMMY. O estudo de Mozawa et al . foi um RCT duplo-cego que avaliou o impacto da empagliflozina 10 mg/dia em comparação com placebo iniciado dentro de 2 semanas de IAM em pacientes japoneses (Efeitos da empagliflozina versus placebo na atividade simpática cardíaca em pacientes com infarto agudo do miocárdio com Diabetes mellitus tipo 2 [ensaio EMBODY]: UMIN000030158]). O artigo de Hoshika et al . era da mesma coorte de pacientes no estudo EMBODY. Expandir Referência Portanto, os resultados deste estudo foram apresentados sob Mozawa et al . neste SRM. O estudo de Adel et al . avaliou o impacto da empagliflozina 10 mg/dia em comparação com placebo na melhora dos resultados CV em pacientes com Diabetes com síndrome coronariana aguda (SCA) após ICP.Expandir Referência Os detalhes dos estudos incluídos neste SRM foram elaborados

Todas as variáveis contínuas foram expressas como média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil).

SCA = síndrome coronária aguda ; FA = fibrilação atrial ; IMC = índice de massa corporal ; CK = creatina quinase ; DKA = cetoacidose diabética ; ECG = eletrocardiograma ; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada ; GLP1RA = agonista do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 ; HbA1C = hemoglobina A1C ; IC = insuficiência cardíaca ; HT = hipertensão ; VE = ventrículo esquerdo ; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo ; IM = infarto do miocárdio ; IAMSSST = infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST ; NYHA = New York Heart Association ; DAP = doença arterial periférica ; ICPp = intervenção coronária percutânea primária ; PAS = pressão arterial sistólica ; SGLT2i =

inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 ; IAMSSST = infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST ; DT1 = Diabetes tipo 1 ; DT2 = Diabetes tipo 2 ; ITU = infecção do trato urinário .

A inibição do transportador de CO de sódio-glicose em pacientes com anormalidades de glicose recentemente detectadas e um infarto do miocárdio recente (SOCOGAMI , número EudraCT: 2015-004571-73) foi um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que foi excluído deste SRM, pois envolveu pacientes com IAM ou angina de peito instável nos últimos 6 meses. O estudo de Khiali et al . foi excluído desta análise, embora tenham iniciado empagliflozina isoladamente ou em combinação com colchicina, dentro de 72 h do IM, pois não avaliaram os desfechos primários e secundários avaliados neste SRM. Eles observaram alterações nos parâmetros ecocardiográficos e marcadores inflamatórios sistêmicos após 12 semanas de uso de empagliflozina e/ou colchicina após IAM. O RCT de Karetnikova et al . avaliou o papel da empagliflozina em pacientes submetidos a ICP para doença arterial coronária (DAC). Expandir Referência Entretanto, este RCT foi excluído de nossa análise porque a ICP eletiva foi realizada em pacientes estáveis com DAC e não no cenário de IAM. Expandir Referência Além disso, a empagliflozina foi iniciada 1 mês antes da ICP eletiva. Portanto, este ECR não atendeu aos nossos critérios de inclusão e exclusão.

Risco De Viés Nos Estudos Incluídos

Os resumos de ROB dos seis RCTs incluídos neste SRM foram elaborados no *Material Suplementar 2 a e b .* Geração de sequência aleatória, ocultação de alocação (viés de seleção), cegamento de participantes e pessoal (viés de desempenho), cegamento de avaliação de resultados (viés de detecção), viés de atrito e viés de relato foram julgados como sendo de baixo ROB em todos os seis estudos (100%).

Fonte de Financiamento

Especialmente farmacêutica, autores de organizações farmacêuticas e conflito de interesses foram analisados na seção 'outro viés'. Outro viés foi julgado como sendo de baixo risco em dois de seis RCTs (33,33%) (*Material Suplementar 2 a e b*).

Efeito Dos Inibidores Do Co-transportador De Sódio-glicose-2 Nos Resultados Primários

Morte Cardiovascular, Morte/mortalidade Por Todas As Causas E Hospitalização Por Insuficiência Cardíaca

Dados de quatro estudos envolvendo 11.108 pacientes com IAM foram analisados para descobrir o impacto do início precoce de SGLT2i após IM na morte CV, morte por todas as causas e HHF. As mortes CV após IAM foram semelhantes em pacientes iniciados com SGLT2i em comparação com placebo (razão de chances [OR]: 1,04; intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,83–1,30; p=0,76; I^2 =0% [baixa heterogeneidade]; *Figura 1a*). A mortalidade por todas as causas também foi semelhante em pacientes recebendo SGLT2i em comparação com placebo, após IAM (OR: 1,00; IC de 95%: 0,82–1,21; p=0,98; I^2 =0% [baixa heterogeneidade]; *Figura 1b*). A HHF foi significativamente menor em pacientes que tiveram início precoce de SGLT2i após IM em comparação com placebo (OR: 0,75; IC 95%: 0,62–0,90; p=0,002; I^2 =0% [baixa heterogeneidade]; *Figura 1c*).

Efeito Dos Inibidores Do Co-transportador De Sódio-glicose-2 Em Resultados Secundários

Fração De Ejeção Do Ventrículo Esquerdo

Dados de três estudos envolvendo 669 pacientes com IAM foram analisados para descobrir o impacto do início precoce de

SGLT2i após IM na FEVE na ecocardiografia. Pacientes iniciados em SGLT2i tiveram FEVE significativamente maior em comparação com aqueles em placebo (MD: 1,65%; IC 95%: 0,34–2,96; p=0,01; I^2 =0% [baixa heterogeneidade];

Peptídeo Natriurético Tipo B N-terminal

Dados de dois estudos (165 pacientes) sobre IAM foram analisados para descobrir o impacto do SGLT2i nos níveis circulantes de NT-proBNP. Alterações no valor absoluto de NT-proBNP (MD: -42,96 ng/L; IC de 95%: -122,28 a 36,37; p=0,29; I^2 =0% [baixa heterogeneidade]; *Figura 1e*) foram semelhantes em pacientes recebendo SGLT2i em comparação com aqueles recebendo placebo. Dados de dois estudos (576 pacientes) sobre IAM foram analisados para descobrir o impacto do SGLT2i na alteração percentual nos níveis circulantes de NT-proBNP em comparação com a linha de base. A alteração percentual no NT-proBNP foi semelhante em pacientes recebendo SGLT2i em comparação com placebo (MD: 1,18%; IC 95%: -9,78 a 12,14; p=0,83; I^2 =52% [heterogeneidade moderada];

Proteína C-reativa De Alta Sensibilidade

Dados de dois estudos com 533 pacientes com IAM foram analisados para descobrir o impacto do SGLT2i no marcador inflamatório circulante hs-CRP. Os níveis de hs-CRP foram semelhantes em pacientes que receberam

(a) PCR-as; (b) acidente vascular cerebral e (c) hospitalização por todas as causas.

IC = intervalo de confiança ; df = graus de liberdade ; hs-CRP = proteína C-reativa de alta sensibilidade; IV = variância inversa; DP = desvio padrão; SGLT2i = inibidores do co-transportador de sódio-glicose-2 .

Acidente Vascular Cerebral, Hospitalização Por Todas As Causas E Infarto Do Miocárdio

Dados de dois estudos envolvendo 4.110 pacientes com IAM foram analisados para descobrir o impacto do início precoce de SGLT2i após IM na ocorrência de AVC e hospitalização por todas as causas. AVC (OR: 0,58; IC 95%: 0,26–1,27; p=0,17; e hospitalização por todas as causas (OR: 1,13; IC 95%: 0,97–1,32; p=0,11; I^2 =0% [baixa heterogeneidade];) após IAM foram semelhantes em pacientes em SGLT2i em comparação com placebo. Dados de um estudo estavam disponíveis analisando a ocorrência de um evento recorrente de IM após o uso de SGLT2i após um IAM índice. A recorrência de IM após IAM foi semelhante em pacientes em SGLT2i em comparação com placebo (OR: 1,12; IC 95%: 0,72–1,73; p=0,61; *Eu* =0%; Ensaio DAPA-MI).

Segurança Peso

Dados de três estudos envolvendo 4.206 pacientes com IAM foram analisados para descobrir o impacto do início precoce de SGLT2i após IM no peso corporal. Pacientes recebendo SGLT2i tiveram peso corporal significativamente menor em comparação com placebo (MD: -1,76 kg; IC de 95%: -2,19 a -1,32]; p<0,001; I^2 =0% [baixa heterogeneidade];

(a) Peso corporal; (b) cetoacidose; (c) lesão renal aguda e (d) lesão hepática.

IC = intervalo de confiança ; df = graus de liberdade ; IV = variância inversa; DP = desvio padrão; SGLT2i = inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 .

Cetoacidose, Insuficiência Renal Aguda E Lesão Hepática

Dados de dois estudos envolvendo 6.939 pacientes com IAM foram analisados para descobrir o impacto do início precoce de SGLT2i após IM na ocorrência de cetoacidose, insuficiência renal aguda e

lesão hepática. A ocorrência de cetoacidose (OR: 2,00; IC 95%: 0,18–22,04; p=0,57;), insuficiência renal aguda (OR: 0,72; IC 95%: 0,49–1,08; p=0,11;) e lesão hepática (OR: 2,88; IC 95%: 0,74–11,17; p=0,13; I^2 =0% [baixa heterogeneidade];) foi semelhante em pacientes que receberam SGLT2i em comparação com placebo.

Gráficos de funil foram plotados para avaliar a presença de viés de publicação e foram elaborados no *Material Suplementar 3. Todos* os principais resultados tiveram baixo viés de publicação. O SoF de alguns dos principais resultados deste SRM foi elaborado na *Tabela 2.* Todos os principais resultados deste SRM tiveram um alto grau de evidência.

Resumo Dos Achados Dos Principais Resultados Desta Revisão Sistemática E Meta-análise Avaliando O Papel Dos Inibidores Do Cotransportador De Sódio - Glicose-2 No Infarto Agudo Do Miocárdio

** O risco no grupo de intervenção (e seu IC de 95%) é baseado no risco assumido no grupo de comparação e no efeito relativo da intervenção (e seu IC de 95%).*

Graus de evidência do GRADE Working Group – alta certeza: estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro está próximo daquele da estimativa do efeito. Certeza moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente está próximo da estimativa do efeito, mas há uma possibilidade de que seja substancialmente diferente. Baixa certeza: nossa confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito verdadeiro pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito. Certeza muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito.

IC = intervalo de confiança ; CV = cardiovascular ; GRADE = Classificação de Recomendações de Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação ; MI = infarto do miocárdio ; OR = razão de chances ; RCT = ensaio clínico randomizado ; SGLT2i = inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 .

Nos diferentes ensaios de desfechos cardiovasculares (CVOTs) em pacientes com DT2, apenas a empagliflozina e a canagliflozina demonstraram superioridade na redução de eventos CV adversos maiores de 3 pontos (3P MACE; mortalidade CV, IM não fatal e AVC não fatal) em comparação com o placebo. O mesmo não foi observado em CVOTs com dapagliflozina, ertugliflozina e sotagliflozina, destacando a heterogeneidade nos resultados entre diferentes SGLT2i. A heterogeneidade observada com SGLT2is em termos de resultados de CVOT pode estar relacionada a populações de ensaios e desenhos de estudo em vez de moléculas individuais. Em uma meta-análise de CVOTs de diferentes SGLT2i em T2D, uma redução significativa na morte CV e mortalidade por todas as causas foi documentada. Os dados relativos à redução de mortes relacionadas com HHF e insuficiência cardíaca com o uso de SGLT2i em pacientes com ou sem Diabetes são mais homogêneos e robustos entre os diferentes SGLT2i.

Os inibidores de SGLT2 podem ter algum benefício protetor na redução de eventos de lesão renal aguda induzida por contraste em pacientes com SCA submetidos a ICP. Pacientes com IAM tendem a estar em uma condição mais crítica e têm um meio metabólico diferente em comparação com pacientes estáveis vivendo com DT2 vistos nos departamentos ambulatoriais. Não se sabe se o SGLT2i pode replicar os mesmos benefícios CV em pacientes com IM como foi visto em pacientes vivendo com DT2.

Este é o primeiro SRM a destacar a eficácia e a segurança do início precoce de SGLT2i após IAM. O início de SGLT2i dentro de 2 semanas de IAM foi associado a um risco futuro significativamente reduzido de HHF, sem qualquer impacto benéfico adicional na mortalidade CV, mortalidade por todas as causas, acidente vascular cerebral e hospitalização por todas as causas. Nenhuma melhora significativa nos níveis circulantes de NT-pro-BNP foi observada. Além disso, nenhuma melhora na inflamação sistemática (hs-CRP) foi observada. O uso de SGLT2i após IM foi bem tolerado, sem qualquer aumento na ocorrência de cetoacidose, insuficiência renal aguda e lesão hepática. Uma redução leve, mas estatisticamente significativa, no peso corporal foi observada.

Este SRM destaca que os benefícios do uso de SGLT2i em pacientes com IM são restritos à melhora dos resultados de insuficiência cardíaca, sem qualquer impacto na ASCVD e mortalidade. Portanto, os resultados são muito mais moderados em comparação com aqueles observados em pacientes com DT2 com ASCVD. Mukhopadhyay et al ., em sua meta-análise de CVOTs de SGLT2i em DT2, destacaram que SGLT2i reduz MACE sem reduzir significativamente a incidência de IM ou acidente vascular cerebral (fatal e não fatal), provavelmente implicando mecanismos não relacionados aos efeitos antiaterogênicos. Atualmente, considera-se cada vez mais que a redução da mortalidade cardiovascular e da mortalidade por todas as causas com o uso de SGLT2i em DT2, sem qualquer redução significativa de IM e acidente vascular cerebral, pode ser devida a mecanismos não ateroscleróticos, como a redução de eventos relacionados com insuficiência cardíaca, morte cardíaca súbita e arritmias. Expandir Referência Os resultados deste SRM em pacientes com IM sincronizam com a compreensão em evolução do mecanismo de ação predominantemente vascular não aterosclerótico do SGLT2i na melhora dos resultados cardíacos. Em pacientes com IM, o uso precoce do SGLT2i resulta em benefícios predominantemente vasculares de redução em internações hospitalares por insuficiência cardíaca, sem qualquer impacto benéfico no AVC, mortalidade CV e mortalidade por todas as causas. Outra razão para os resultados moderados com o uso do SGLT2i no IAM, como visto neste SRM, pode ser porque a insuficiência cardíaca vista no cenário do IAM é frequentemente transitória. Ela resulta de atordoamento miocárdico, ativação neuro-humoral e inflamação sistêmica, que são revertidas em grande parte após a revascularização imediata.

Outra classe de medicamentos, que desempenhou um papel importante na melhoria dos resultados CV em pacientes com Diabetes e ASCVD estável estabelecida, são os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP1RAs). Em uma meta-análise de dados de seis ECRs envolvendo pacientes com IAM submetidos à ICP, o tratamento com GLP1RA foi associado à melhora da FEVE juntamente com uma redução no tamanho do infarto, sem qualquer redução significativa nos eventos CV. Portanto, os resultados do uso de GLP1RAs no cenário de IAM podem ser considerados mais moderados em comparação com o uso em pacientes estáveis com ASCVD. Conforme sugerido por Karakasis et al . , um motivo pode ser a falta de CVOTs dedicados com GLP1RA no cenário de SCA; portanto, nenhuma evidência sólida sobre sua verdadeira eficácia CV em desfechos substitutos pode ser gerada.Assim, continua a haver uma necessidade urgente de estudos dedicados que avaliem a terapia combinada de SGLT2i e GLP1RAs em pacientes com SCA, angina instável e IM com coronárias não obstrutivas. Esta terapia combinada oferece um impacto

benéfico duplo na inflamação, bem como na disfunção endotelial.

A partir deste SRM, é interessante considerar que a redução em HHF com o uso de SGLT2i em IM não foi associada a uma redução significativa nos níveis circulantes de NT-proBNP, uma medida sorológica comumente aceita de insuficiência cardíaca. Isso pode ser devido principalmente ao pequeno número de pacientes avaliados com dados disponíveis apenas de três RCTs diferentes. Uma limitação do SRM atual é que a análise foi feita em dados resumidos extraídos dos RCTs publicados, em vez de dados individuais de pacientes. Apenas dapagliflozina e empagliflozina foram avaliadas em IAM. Dados de outros SGLT2i não estão disponíveis. O número real de diferentes tipos de eventos CV nos diferentes RCTs foi relativamente pequeno. A duração do acompanhamento foi curta em três dos seis RCTs analisados. Além disso, os dados de resultados de todas as variáveis analisadas não estavam disponíveis em todos os RCTs analisados.

Nosso SRM fornece dados tranquilizadores sobre a segurança do uso de SGLT2i em IAM. O SGLT2i deve ser usado especialmente no cenário de IAM quando há histórico de insuficiência cardíaca crônica, DT2 ou doença renal crônica. Este SRM apoia o início precoce de SGLT2i em pacientes com IAM durante sua estadia no hospital ou alta do hospital. O início tardio de SGLT2i pós-IAM tem o risco de os pacientes serem perdidos no acompanhamento e, portanto, perderem os benefícios desta classe de medicamentos. Em conclusão, pode-se dizer que o uso precoce de SGLT2i em IAM é seguro, bem tolerado e associado a uma redução na HHF. ■