

## Benefício cardiovascular da empaglifozina: podemos separar o fato da ficção?

### Empaglifozin cardiovascular benefit: can we separate fact from fiction?

**Robson Brandão Silva**

Pulsar Centro de Cardiologia. Pirapora, Minas Gerais, Brasil. ORCID: 0000-0003-0476-8159. robsonbrandao@yahoo.com.br

Após recente repercussão no meio médico científico a despeito dos resultados promissores relacionado o uso de empaglifozina, um inibidor do SGLT-2, diversas estratégias foram implementadas para a divulgação desses resultados com posterior estimulação da prescrição dessa medicação. Logo após o lançamento da Diretriz Brasileira Baseada em Evidências de Doenças Cardiovasculares em Pacientes com Diabetes, publicada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia e Endocrinologia, tivemos recentemente (agosto de 2018) uma nova audiência pública para a implantação desse medicamento no sistema único de saúde do Brasil (SUS), devido aos resultados encontrados com o uso da empaglifozina no EMPA REG Outcomes Trial, pedido esse que já havia sido negado pela CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS) em sua última decisão. Tomando este gatilho relatado acima como um momento para rediscutir esta questão interessante, meu objetivo será voltar ao seguinte questionamento: O resultado da redução da mortalidade cardiovascular no estudo EMPA REG realmente confirma o quê, eles (investigadores), encontraram ou ainda estamos no campo de resultados exploratórios?, onde precisamos de evidências mais robustas para garantir esse

benefício para a população. Vale lembrar que o custo dessa nova medicação, a empaglifozina, terá um importante impacto no orçamento do SUS e o objetivo deste artigo será de reavaliar esse ensaio clínico que mostrou um benefício, porém com foco na prova de conceito.

O estudo EMPA REG tem uma relevância importante na cardiologia, porque reduzir os desfechos cardiovasculares em pacientes diabéticos de alto risco é algo que converge em um interesse comum na prática médica, a empaglifozina reduziu a mortalidade cardiovascular (verdadeiro), mas devemos nos perguntar: Qual é a magnitude deste impacto na redução dos desfechos primários? Realmente existem evidências robustas que permitam a elaboração de uma diretriz sobre diabetes e redução do risco cardiovascular com a empaglifozina? Somente com este resultado alcançamos a "certeza" científica do benefício? Longe disso, ainda estamos na fase de um estudo exploratório e não-confirmatório, onde devemos esperar por mais resultados que fortaleçam essa informação ou a rejeitem, evitando assim decisões precipitadas que podem ser até promissoras, entretanto, ainda existe o risco de ser algo que não pode ser cumprido.

## Prova de conceito

Quando lemos um artigo científico, devemos examiná-lo com nossas habilidades de leitura investigativa e certificar-se de que o ensaio clínico provou o conceito testado, e a pergunta a respeito disso seria: Reduzir a glicemia previne desfechos ateroscleróticos?

Sabemos que as principais causas de morte devido à desfechos cardiovasculares ateroscleróticos são causadas por acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio, então como a empaglifozina mostrou redução de morte cardiovascular, pelo princípio da reversibilidade (reduzindo a aterosclerose reduz acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio) seria de se esperar que tanto a redução do infarto do miocárdio quanto o acidente vascular cerebral teriam impacto nessa redução da mortalidade cardiovascular, fato que demonstraria consistência na redução da mortalidade cardiovascular, mas não foi isso que aconteceu.

Quando olhamos para as categorias de morte cardiovascular no apêndice suplementar do artigo (secção L - tabela S5), notamos que não houve redução do infarto (8% nos grupos placebo e droga) e houve um ligeiro aumento nos resultados do AVC em o grupo empaglifozina (12%). Curiosamente, metade das mortes cardiovasculares foram devidas a morte por agravamento da insuficiência cardíaca e "outras" mortes cardiovasculares, que juntas representaram 53% e 49% das mortes cardiovasculares nos grupos placebo e droga, respectivamente.

Essas "outras" mortes cardiovasculares foram mortes que os autores não tiveram informações precisas sobre a causa da morte, mas concordaram como morte cardiovascular. É no mínimo curioso que quase metade das mortes classificadas como mortes por doenças cardiovasculares tenham sido mortes que os autores desconhecem sua verdadeira causa e, se olharmos apenas para a morte por insuficiência cardíaca (IC), a empaglifozina reduziu esse resultado em 54%. Em outras palavras, o resultado da redução da mortalidade cardiovascular encontrada no estudo (veracidade) pode ter sido impulsionado por essas reduções descritas acima e não como

uma redução do AVC e infarto do miocárdio, já que estamos testando o conceito de que a redução da glicemia reduz aterosclerose.

Em resumo, é verdade que o estudo mostrou que a droga reduz morte cardiovascular, mas o resultado no desfecho infarto do miocárdio não contribuiu em nada e o desfecho AVC aumentou discretamente com o tratamento. É algo assim, o tratamento faz o ótimo (reduz morte cardiovascular) sem fazer o bom (reduzir o AVC e infarto). Seria algo parecido com um jogador de futebol que perde todos os pênaltis mas sempre faz o gol do meio de campo. Este estudo não conseguiu provar o conceito para o qual foi concebido, onde controlar melhor a glicemia (desfecho substituto) não reduz os desfechos cardiovasculares relacionados à aterosclerose. Este resultado tem sido perseguido por anos em vários outros ensaios clínicos com comprimidos antidiabéticos, e eles nunca conseguiram provar essa hipótese, mesmo com tantas tentativas. De fato, isso demonstra uma baixa probabilidade condicional pré-teste do estudo (baixo valor preditivo positivo), em que o resultado precisa ser consistente para elevar a probabilidade pós-teste deste estudo, aumentando seu valor preditivo positivo.

No entanto, como analisar o excelente impacto na insuficiência cardíaca desse novo antidiabético? Esse medicamento possui um efeito diurético osmótico inicial que, além de reduzir um pouco a pressão arterial, reduz o volume sanguíneo, onde essa redução de volume pode ter causado um grande efeito inicial na redução da internação por IC, uma vez que esses pacientes são mais graves e talvez (incerteza) seja essa a razão para a abertura precoce das curvas no gráfico dos desfechos (A, B, C e D). Não é porque a droga tem um efeito rápido na mortalidade, mas porque reduz os desfechos relacionados à insuficiência cardíaca, levando ao efeito de diurese osmótica, e por ser uma análise de Hazard ratio (desfecho/tempo), aqueles que não usaram a medicação tiveram um aumento da hospitalização por insuficiência cardíaca. Isso seria plausível, pois sabemos que o aumento da diurese diminui o agravamento da insuficiência cardíaca.

Outra questão importante é: a redução da pressão arterial deve ter sido um efeito mínimo ou irrelevante no tratamento com empaglifozina, menciono isso porque sabemos que a partir do princípio da reversibilidade já comprovada em outros ensaios clínicos, o principal desfecho cardiovascular que reduz quando melhor o controlamos os níveis pressóricos é o desfecho AVC, que neste estudo seguiu o caminho oposto, o grupo que utilizou empaglifozina (aumento de 12%) apresentou maior incidência de AVC.

O estudo EMPA REG mostrou uma redução na mortalidade cardiovascular promovida pela empaglifozina, mas essa redução foi imprecisa e não nos deixa confortáveis em adotar esse tratamento para essa finalidade. Em outras palavras, o estudo não conseguiu provar o conceito de que a redução da glicemia previne a aterosclerose e apenas mostrou que, por seu efeito diurético, reduziu as internações por insuficiência cardíaca. Em outras palavras, os autores miraram num alvo específico, mas acertaram outro.

Talvez esta seja a mensagem deste estudo em particular, mas alguém ainda tem dúvida que o aumento da diurese reduz as hospitalizações por insuficiência cardíaca? Por que devemos usar empaglifozina em vez aumentar a dose do diurético em nossos pacientes com insuficiência cardíaca? Após essa discussão, devemos manter a hipótese nula no momento em relação à empaglifozina e sua promessa de redução da mortalidade cardiovascular, porque essa hipótese é apenas uma promessa incerta até agora, e sem a devida prova de conceito.

### **Conflitos de interesses**

Nenhum conflito financeiro, legal ou político envolvendo terceiros (governo, empresas e fundações privadas, etc.) foi declarado para nenhum aspecto do trabalho submetido (incluindo mas não limitando a subvenções e financiamentos, participação em conselho consultivo, desenho de estudo, preparação de manuscrito, análise estatística, etc.).