



CURSO DE MEDICINA

VITÓRIA SILVA CÂNCIO

**REDUÇÃO DA MORBIMORTALIDADE POR EVENTOS CARDIOVASCULARES
COM O USO DE ANÁLOGOS DE GLP-1 EM PACIENTES COM DIABETES
MELLITUS TIPO 2: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**Salvador – BA
2022**

VITÓRIA SILVA CÂNCIO

**REDUÇÃO DA MORBIMORTALIDADE POR EVENTOS CARDIOVASCULARES
COM O USO DE ANÁLOGOS DE GLP-1 EM PACIENTES COM DIABETES
MELLITUS TIPO 2: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de graduação
em Medicina da Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública como
requisito parcial para ingresso no
internato médico.

Orientador: Ana Cristina Carneiro dos
Reis.

**Salvador – BA
2022**

AGRADECIMENTOS

A elaboração do presente estudo foi marcada pelo conceito de “superação”. As dificuldades enfrentadas, apesar de árduas, foram, por fim, superadas e trouxeram aprendizados dos quais serei eternamente grata. No entanto, não existe superação sem apoio e, por isso, devo agradecer aos que tanto me apoiaram.

Agradeço a Deus. Sem Ele, nada seria possível.

Agradeço a Aika, que, apesar de muitos não compreenderem, é quem está ao meu lado e quem abraça e acalenta o meu coração.

Agradeço a minha orientadora, professora Ana Cristina, que segurou em minhas mãos quando ninguém mais segurou e me guiou até o final dessa etapa.

Agradeço a minha professora, Alcina, que tanto se fez presente e humana.

Agradeço ao meu professor, Narciso, que iluminou o processo nos momentos mais sombrios e me mostrou o caminho por qual trilhar.

Agradeço a minha família, em especial, aos meus pais, Rejane e José, que dão sentido a tudo na vida e acreditam em mim mais do que eu mesma jamais serei capaz.

Agradeço aos meus amigos, em especial, Catarina e Laiane, que me acompanharam desde o início, sentiram tudo o que eu senti e assistiram de perto toda a minha evolução.

Fui muito feliz por vocês e, por isso, deixo registrada a minha mais genuína gratidão.

RESUMO

Câncio VS, Dos Reis ACC. **Redução da morbimortalidade por eventos cardiovasculares com o uso de análogos de GLP-1 em pacientes com diabetes mellitus tipo 2: uma revisão sistemática.** Trabalho de conclusão de curso, escola bahiana de medicina e Saúde Pública (Medicina). Salvador, Bahia, 2022.

INTRODUÇÃO: O DM2 é um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente com glicotoxicidade acompanhado por complicações micro e macrovasculares com aumento de morbimortalidade e redução da qualidade de vida com estresse oxidativo crônico ao nível tecidual. Após evidenciada a associação entre DM2 e eventos cardiovasculares, durante o manejo de pacientes adultos não gestantes, deve ser considerada a associação com os análogos de GLP-1 com benefício cardiovascular observado para a redução de possíveis eventos. **OBJETIVO:** Descrever o impacto do uso de análogos de GLP-1 na redução da morbimortalidade de eventos cardiovasculares, considerando o desfecho primário como morte por doenças cardiovasculares, IAM não fatal e AVC não fatal, em pacientes com DM2. **MÉTODOS:** utilizou-se as bases de dados eletrônicas Up to Date, PubMed, Scielo e nas buscas manuais no “The New England Journal of Medicine” e nas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes SBD, no período entre julho/2022 e setembro/2022. O PRISMA foi utilizado como roteiro nessa revisão. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados publicados em inglês, espanhol ou português, publicados de 2016 até setembro/2022, com pacientes com DM2 de qualquer sexo, com, no mínimo, 50 anos de idade e antecedentes médicos de doenças cardiovasculares clínicas ou subclínicas, e que avaliou o efeito da intervenção clínica com análogos de GLP-1 sobre os desfechos cardiovasculares. Os critérios de exclusão foram estudos realizados com pacientes com DM tipo 1 ou que não incluíram análogos de GLP-1 como intervenção clínica ou que não relataram desfechos cardiovasculares. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada utilizando o CONSORT. O risco de viés foi analisado como base a ferramenta disponibilizada pelo Cochrane Collaboration. **RESULTADOS:** Foram incluídos três estudos que demonstraram significativa redução de morbimortalidade secundária a eventos cardiovasculares no grupo dos análogos de GLP-1 (liraglutida, dulaglutida e semaglutida) quando comparado ao grupo placebo considerando o desfecho primário como morte por doenças cardiovasculares, IAM não fatal e AVC não fatal. **CONCLUSÃO:** foi observada a eficácia do uso de análogos de GLP-1 no tratamento de pacientes com DM2, idade avançada e doenças cardiovasculares clínicas ou subclínicas para a prevenção e redução da morbimortalidade por eventos cardiovasculares.

Palavras-Chave: Eventos Cardiovasculares. Diabetes Mellitus Tipo 2. Análogos de GLP-1.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Type 2 DM is a metabolic disorder characterized by persistent hyperglycemia with glucotoxicity accompanied by micro and macrovascular complications with increased morbidity and mortality and reduced quality of life with chronic oxidative stress at the tissue level. After evidence of the association between type 2 DM and cardiovascular events, during the management of non-pregnant adult patients, the association with GLP-1 analogues with observed cardiovascular benefit should be considered for the reduction of possible events. **OBJECTIVE:** To describe the impact of the use of GLP-1 analogues in reducing morbidity and mortality from cardiovascular events, considering the primary outcome as death from cardiovascular diseases, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke, in patients with type 2 DM. **METHODS:** The studies used were searched in the electronic databases Up to Date, PubMed, Scielo and in manual searches in "The New England Journal of Medicine" and in the Guidelines of the Brazilian Society of Diabetes SBD, in the period between July/2022 and September/2022. PRISMA was used as a roadmap for the preparation of this review. Randomized clinical trials published in English, Spanish or Portuguese, published from 2016 to September/2022, with patients with type 2 DM of any sex, at least 50 years of age and with a medical history of clinical or cardiovascular diseases were included. subclinical, where the effect of clinical intervention with GLP-1 analogues on cardiovascular outcomes was evaluated. Exclusion criteria were studies performed with patients with type 1 DM either that did not include GLP-1 analogues as a clinical intervention or that did not report cardiovascular outcomes. The methodological quality of the studies was assessed using the CONSORT. The risk of bias was analyzed based on the tool provided by the Cochrane Collaboration. **RESULTS:** Three studies were included that showed a significant reduction in morbidity and mortality secondary to cardiovascular events in the group of GLP-1 analogues (liraglutide, dulaglutide and semaglutide) when compared to the placebo group considering the primary outcome as death from cardiovascular diseases, myocardial infarction not fatal and non-fatal stroke. **CONCLUSION:** the efficacy of the use of GLP-1 analogues in the treatment of patients with type 2 DM, advanced age and clinical or subclinical cardiovascular diseases for the prevention and reduction of morbidity and mortality from cardiovascular events was observed.

Keywords: Cardiovascular Outcomes, Type 2 Diabetes Mellitus, GLP-1 Receptor Agonists.

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

AVC - Acidente vascular cerebral

DM - Diabetes Mellitus

DMG – Diabetes Mellitus Gestacional

DM2 - Diabetes Mellitus Tipo 2

IMC – Índice de massa corpórea

IAM - Infarto agudo do miocárdio

PAD – Pressão arterial diastólica

PAS – Pressão arterial sistólica

SBD - Sociedade Brasileira de Diabetes

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	3
1. INTRODUÇÃO	7
2. OBJETIVO	9
4. METODOLOGIA	20
4.1 Desenho de estudo	20
4.2 Fonte de dados e estratégia de busca	20
4.3 Critérios de inclusão	20
4.4 Critérios de exclusão	20
4.5 Identificação e seleção dos estudos	20
4.6 Extração de dados	21
4.7 Avaliação da qualidade metodológica	21
4.8 Análise de risco de viés	21
4.9 Considerações éticas	22
5. RESULTADOS	23
5.1 Seleção dos estudos	23
5.2 Características gerais dos estudos selecionados	24
5.3 Graduação da qualidade metodológica	27
5.4 Risco de viés dos estudos incluídos	27
5.5 Características das Intervenções	29
5.7 Desfecho	33
6. DISCUSSÃO	35
7. CONCLUSÃO	38
APÊNDICE A	39
REFERÊNCIAS	40

1. INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente com glicotoxicidade, secundárias à diminuição da secreção pancreática de insulina, à diminuição da ação da insulina ou à hiper-resistência à insulina nos órgãos periféricos¹. Apesar do mecanismo fisiopatológico conhecido, a doença não apresenta marcadores específicos¹ e os fatores causadores da fisiopatologia do quadro – poligênicos, biológicos e ambientais - ainda não foram completamente esclarecidos^{2,3}. Entretanto, estudos já evidenciaram que a obesidade, para a qual os hábitos dietéticos e o sedentarismo contribuem, é o principal fator. No entanto, a presença de componentes da síndrome metabólica – tais como hipertensão arterial e dislipidemia –, o diagnóstico prévio de pré-diabetes ou de diabetes mellitus gestacional (DMG) e a herança familiar também se destacam como importantes fatores de risco para o desenvolvimento da patologia¹.

O desenvolvimento e a perpetuação da hiperglicemia ocorrem associados à hiper glucagonemia, à resistência dos tecidos periféricos à ação da insulina cada vez mais exacerbada, ao aumento da produção hepática de glicose, à disfunção incretínica, ao aumento de lipólise e conseqüente aumento de ácidos graxos livres circulantes, ao aumento da reabsorção renal de glicose e a graus variados de deficiência na síntese e na secreção de insulina pela célula β pancreática^{4,5}. Uma vez estabelecida a insulinopenia também ocorrem, como conseqüência clínica do quadro, a poliúria, a polidipsia, a polifagia, o emagrecimento inexplicado e a cetoacidose diabética. Portanto, a doença está fortemente acompanhada por complicações micro e macrovasculares com aumento de morbimortalidade e redução da qualidade de vida com estresse oxidativo crônico ao nível tecidual⁶.

Após evidenciada a associação entre DM2 e eventos cardiovasculares, durante o manejo de pacientes adultos não gestantes, a Sociedade Brasileira de Diabetes SBD recomendou a associação do tratamento com os análogos de GLP-1 com benefício cardiovascular comprovado (liraglutida, semaglutida e dulaglutida) para a redução destes possíveis eventos⁷.

O GLP-1 é um hormônio humano nativo que atua no metabolismo anti-hiperglicemiante através da mediação por receptores GLP-1 nas células β -pancreáticas. A sua ligação nas células alvo promove o estímulo de AMP cíclico, com feedback positivo para liberação insulínica e negativo para a liberação de glucagon. A partir disso, a glicose

sérica se torna intracelular, o que reduz o quadro de hiperglicemia. No entanto, o GLP-1 humano nativo possui meia-vida de, aproximadamente, dois minutos, devido à sua alta taxa de degradação pela enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP-4). Diante dos benefícios sugeridos, a produção de análogos de GLP-1 que atuassem sob o mesmo mecanismo, entretanto com uma meia-vida muito mais longa que a do GLP-1 humano nativo, foi estudada como potencial intervenção para a doença⁸.

Considerando as complicações do diabetes mellitus (DM), como os distúrbios microvasculares e os macrovasculares – que resultam em retinopatia, nefropatia, neuropatia, doença coronariana (infarto agudo do miocárdio (IAM) fatal e não fatal), doença cerebrovascular (acidente vascular cerebral (AVC) fatal e não fatal e acidente isquêmico transitório) e doença arterial periférica¹ – e a abrangência epidemiológica da comorbidade, produções científicas que estudem as condutas protetivas, diagnósticas e terapêuticas para a doença e para as suas complicações crônicas são necessárias.

2. OBJETIVO

Descrever o impacto do uso de análogos de GLP-1 na redução da morbimortalidade de eventos cardiovasculares, considerando o desfecho primário como morte por doenças cardiovasculares, infarto agudo do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral não fatal, em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Epidemiologia de diabetes mellitus

A prevalência do DM tem crescido mundialmente, com estimativa atual de 425 milhões de pessoas portadoras da doença⁹. Atinge proporções epidêmicas e está associada a fatores causais poligenéticos, biológicos e ambientais e a complicações crônicas micro e macrovasculares^{2,3}. De todas as classificações, o DM2 se sobressai, estatisticamente, correspondendo entre 90 e 95% dos casos, com maior acometimento de indivíduos a partir da quarta década de vida e do sexo feminino, embora se descreva, em diversos países, o aumento de sua incidência em crianças e jovens e de sua prevalência no sexo masculino¹.

Alguns estudos epidemiológicos demonstram que, no Brasil, em 1990, a morte por DM ocupava a 11ª posição no rank de mortes por 100 mil habitantes de ambos os sexos⁹. Em 2017, ascendeu para a 3ª posição, o que demonstra, na prática, o aumento do número de casos⁹. À âmbito nacional, atualmente, é estimado que 16,8 milhões de pessoas sejam portadoras do DM, com prognóstico de manutenção do aumento do número de casos em 55% até 2045¹⁰.

3.2 Diabetes mellitus tipo 2

O DM2 é um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente com glicotoxicidade, secundárias à diminuição da secreção pancreática de insulina, à diminuição da ação da insulina ou à hiper-resistência à insulina nos órgãos periféricos¹. Apesar do mecanismo fisiopatológico conhecido, a doença não apresenta marcadores específicos¹ e os fatores causadores da fisiopatologia do quadro – poligênicos, biológicos e ambientais - ainda não foram completamente esclarecidos^{2,3}. Entretanto, estudos já evidenciaram que os hábitos dietéticos, a obesidade, o sedentarismo, a presença de componentes da síndrome metabólica - tais como hipertensão arterial e dislipidemia - , diagnóstico prévio de pré-diabetes ou de DMG e a herança familiar se destacam como os principais fatores de risco para o desenvolvimento da patologia¹. O desenvolvimento e a perpetuação da hiperglicemia ocorrem associados à hiper-glucagonemia, à resistência dos tecidos periféricos à ação da insulina cada vez mais exacerbada, ao aumento da produção hepática de glicose, à disfunção incretínica, ao aumento de lipólise e conseqüente aumento de ácidos graxos livres circulantes, ao aumento da reabsorção renal de glicose e a graus variados de deficiência na síntese e na secreção de insulina pela célula β pancreática^{4,5}; raramente, também ocorrem associados à poliúria, polidipsia, polifagia,

emagrecimento inexplicado e cetoacidose diabética. Portanto, a doença está fortemente acompanhada por complicações micro e macrovasculares com aumento de morbimortalidade e redução da qualidade de vida com estresse oxidativo crônico ao nível tecidual⁶. Na maior parte dos casos, o DM2 é, inicialmente, assintomático ou oligossintomático por longo período, o que posterga o diagnóstico e acelera o acometimento por complicações crônicas clássicas da doença¹¹. Destarte, é mandatório o rastreamento laboratorial e clínico para o diagnóstico da doença diante de pacientes que apresentam fator de risco ou manifestam alguma das diversas complicações crônicas¹. A repetição do rastreamento em intervalos de 3 anos ou mais frequentemente é sugerida se a investigação laboratorial for normal. A reavaliação anual é sugerida se a investigação laboratorial evidenciar um quadro de pré-diabetes².

3.3 Diagnóstico do diabetes mellitus tipo 2

Naturalmente, as alterações fisiopatológicas do DM2 precedem em muitos anos o diagnóstico da doença, desfavorecendo a intervenção precoce¹. Pré-diabetes é a condição na qual os valores glicêmicos ultrapassam os valores de referência, mas ainda não alcançam os valores diagnósticos². Nesse quadro, a hiperglicemia e a resistência insulínica já estão instauradas e, se não sofrerem intervenção baseada em mudança de estilo de vida e em combate aos fatores de risco modificáveis, evoluem com DM2 e favorecem o risco aumentado de doença cardiovascular e demais complicações clínicas². A partir disso, torna-se mandatório o rastreamento laboratorial e clínico de pacientes que apresentam fatores de risco – como: idade > 45 anos; sobrepeso ou obesidade; pré-diabetes; história familiar de DM em parente de primeiro grau; • raça/etnia de alto risco (negros, hispânicos ou índios Pima); mulheres com diagnóstico prévio de DMG; história de doença cardiovascular; hipertensão arterial; HDL-c < 35 mg/dL e/ou triglicérides > 250 mg/dL; síndrome de ovários policísticos; sedentarismo; acantose nigricans. –, mesmo que assintomáticos, e de pacientes sintomáticos¹ (Quadro 1):

Quadro 1: Indicação para rastreamento de DM2 em indivíduos assintomáticos adotada pela SBD.

Critérios para rastreamento do DM2
Indivíduos com idade < 45 anos; sugere-se rastreamento de DM2 em indivíduos com sobrepeso ou obesidade e que apresentem mais um fator de risco para DM dentre os seguintes:
<ul style="list-style-type: none"> • Pré-diabetes; • História familiar de DM (parente de primeiro grau); • Raça/etnia de alto risco para DM (negros, hispânicos ou índios Pima); • Mulheres com diagnóstico prévio de DMG; • História de doença cardiovascular; • Hipertensão arterial; • HDL-c < 35 mg/dL e/ou triglicérides > 250 mg/dL; • Síndrome de ovários policísticos; • Sedentarismo; • Acantose nigricans.

Fonte: SBD.

Ademais, a Associação Americana de Diabetes propõe um questionário de risco para DM2, em sua diretriz, que considera a idade, o sexo, a história prévia de DMG ou de hipertensão arterial, a história familiar de DM2 e o nível de atividade física do indivíduo. A partir dos dados coletados, uma pontuação é dada para cada fator de risco e a estratificação desse paciente é realizada, sendo score ≥ 5 associado a risco aumentado para DM2. Trata-se de instrumento de rastreamento útil, de baixo custo e de alta aplicabilidade no âmbito da saúde pública¹.

Para o rastreamento laboratorial, os seguintes exames definem as categorias de tolerância à glicose¹:

- Glicemia em jejum: deverá ser coletada, em sangue periférico, após jejum calórico (mínimo 8 horas);
- Teste oral de tolerância à glicose (TOTG): à princípio, deverá ser coletada uma amostra de sangue em jejum (mínimo 8 horas) para determinação da glicemia; em seguida, deverá ser ingerido 75 g de glicose dissolvida em água; após duas horas, deverá ser coletada uma amostra de sangue para avaliação da glicemia após sobrecarga oral. É válido ressaltar que alterações no teste oral de tolerância à

glicose podem ser as únicas detectáveis no início do DM2, por reflexo da perda de primeira fase da secreção de insulina;

- Hemoglobina glicada (HbA1c): deverá ser coletada em sangue periférico. É válido ressaltar que a hemoglobina glicada reflete níveis glicêmicos dos 3 meses que precederam o exame por sofrer menor variabilidade e independe do estado de jejum para sua determinação. Entretanto, pode sofrer interferência de condições sistêmicas, como anemias, hemoglobinopatias e uremia e de outros fatores, como idade e etnia. Atualmente, o método de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) por troca iônica é considerado o método-padrão do Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) e tem como vantagem a análise de diversas variantes de hemoglobina além de HbA1c e HbA total.

Para pacientes assintomáticos ou sintomáticos inespecíficos e com rastreamento laboratorial com valores diagnósticos, os exames alterados deverão ser repetidos. Para pacientes sintomáticos e com sintomas inequívocos e clássicos de hiperglicemia, tais como poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento inexplicado, já fecham o diagnóstico por meio da dosagem de glicemia ao caso e independente do jejum, dispensando confirmação por repetição dos exames alterados caso seja verificada glicemia aleatória ≥ 200 mg/Dl¹.

Como preconizado pela SBD, os valores de normalidade para os exames de rastreio laboratorial e os critérios diagnósticos para pré-diabetes e DM2 são (Quadro 2)¹:

Quadro 2: Critérios laboratoriais para diagnóstico de normoglicemia, pré-diabetes e DM adotados pela SBD.

	Glicose em jejum (mg/dL)	Glicose 2 horas após sobrecarga com 75 g de glicose (mg/dL)	Glicose ao acaso (mg/dL)	HbA1c (%)	Observações
Normoglicemia	< 100	< 140	–	< 5,7	OMS emprega valor de corte de 110 mg/dL para normalidade da glicose em jejum. ²
Pré-diabetes ou risco aumentado para DM	≥ 100 e < 126*	≥ 140 e < 200 ^a	–	≥ 5,7 e < 6,5	Positividade de qualquer dos parâmetros confirma diagnóstico de pré-diabetes.
Diabetes estabelecido	≥ 126	≥ 200	≥ 200 com sintomas inequívocos de hiperglicemia	≥ 6,5	Positividade de qualquer dos parâmetros confirma diagnóstico de DM. Método de HbA1c deve ser o padronizado. Na ausência de sintomas de hiperglicemia, é necessário confirmar o diagnóstico pela repetição de testes.

Fonte: SBD.

3.4 Tratamento do diabetes mellitus tipo 2

É mandatório que o tratamento para DM2 seja multidisciplinar e individualizado, no qual deverão incorporadas medidas de estilo de vida, incluindo controle do peso, alimentação saudável e implementação de atividade física, e condutas farmacológicas que abracem as condições clínica, social e financeira do paciente^{12,13}.

Para o manejo de pacientes portadores de DM2 sem doenças cardiológica e renal prévias, o seguinte plano farmacológico poderá ser traçado¹⁰ (Figura 1):

- Para paciente assintomático ou sintomático com HbA1c < 7,5%, deverá ser iniciada a monoterapia com metformina. Se, após três meses, HbA1c > 7%, deverá ser iniciada a terapia dupla com metformina e antidiabético. Se, após mais três meses, HbA1c acima da meta, deverá ser iniciada a terapia dupla com metformina e dois antidiabéticos ou a terapia baseada em insulina. Se, após mais três meses, HbA1c acima da meta, deverá ser iniciada terapia quádrupla com metformina e três antidiabéticos ou terapia baseada em insulina.
- Para paciente assintomático ou sintomático com HbA1c 7,5% - 9,0%, deverá ser iniciada a terapia dupla com metformina e antidiabético. Se, após três meses, HbA1c acima da meta, deverá ser iniciada a terapia dupla com metformina e dois antidiabéticos ou a terapia baseada em insulina. Se, após mais três meses, HbA1c

acima da meta, deverá ser iniciada terapia quádrupla com metformina e três antidiabéticos ou terapia baseada em insulina.

- Para paciente assintomático com HbA1c > 9,0%, deverá ser iniciada a terapia dupla com metformina e antidiabético. Se, após três meses, HbA1c acima da meta, deverá ser iniciada a terapia dupla com metformina e dois antidiabéticos ou a terapia baseada em insulina. Se, após mais três meses, HbA1c acima da meta, deverá ser iniciada terapia quádrupla com metformina e três antidiabéticos ou terapia baseada em insulina.
- Para paciente sintomático com HbA1c > 9,0%, deverá ser iniciada a terapia baseada em insulina com ou sem associação de metformina. Quando clinicamente estável, deverá ser considerada e iniciada a terapia dupla com metformina e antidiabético. Se, após três meses, HbA1c acima da meta, deverá ser iniciada a terapia dupla com metformina e dois antidiabéticos ou a terapia baseada em insulina. Se, após mais três meses, HbA1c acima da meta, deverá ser iniciada terapia quádrupla com metformina e três antidiabéticos ou terapia baseada em insulina.

Figura 1: Manejo da hiperglicemia em pacientes com DM2 sem doença cardiorenal

Fonte: SBD.

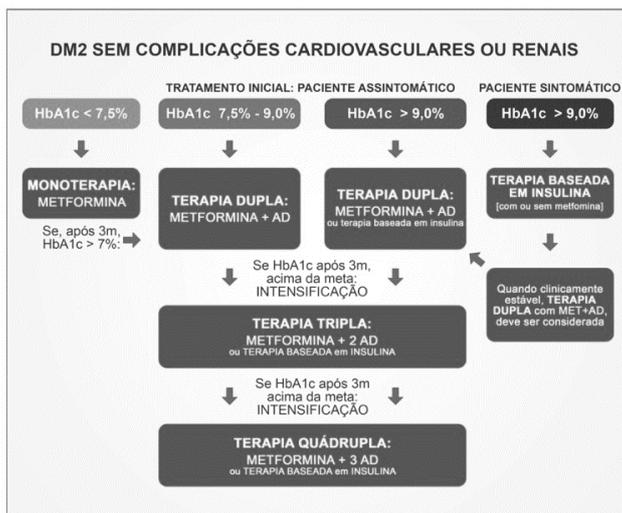


Figura 2: Prevenção cardiovascular com antidiabéticos em pacientes com DM2 com doença aterosclerótica.



Fonte: SBD.

Após evidenciada a associação entre DM2 e eventos cardiovasculares, durante o manejo de pacientes adultos não gestantes, deve ser considerada a associação com os análogos de GLP-1 com benefício cardiovascular observado (liraglutida, semaglutida e dulaglutida) para a redução de possíveis eventos⁷.

3.5 Análogos de GLP-1 com benefício cardiovascular

O GLP-1 é um hormônio humano nativo que atua no metabolismo anti-hiperglicemiante através da mediação por receptores GLP-1 nas células β -pancreáticas. A sua ligação nas células alvo promove o estímulo de AMP cíclico, com feedback positivo para liberação insulínica e negativo para a liberação de glucagon. A partir disso, a glicose sérica se torna intracelular, o que reduz o quadro de hiperglicemia. No entanto, o GLP-1 humano nativo possui meia-vida de, aproximadamente, dois minutos, devido à sua alta taxa de degradação pela enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP-4). Diante dos benefícios apresentados, a produção de análogos de GLP-1 que atuassem sob o mesmo mecanismo, entretanto com uma meia-vida muito mais longa que a do GLP-1 humano nativo foi sugerida⁸.

3.5.1 Dulaglutida

A dulaglutida é um análogo de GLP-1, cuja molécula é 90% homóloga à molécula da GLP-1 humana nativa. Entretanto, apesar da semelhança entre ambas, a dulaglutida

possui maior peso molecular, o que provoca resistência à degradação por DPP-4 e à filtração renal. A partir desse mecanismo, a proteção do análogo ao metabolismo de degradação é gerada e permite o prolongamento da sua meia-vida para, aproximadamente, quatro dias e do seu mecanismo de ação anti-hiperglicemiante no organismo humano¹⁴. A dulaglutida atua, em resposta à elevada concentração de glicose sérica, estimulando o AMP cíclico intracelular (cAMP) nas células beta pancreáticas e acarretando uma maior liberação de insulina e, conseqüentemente, uma menor liberação de glucagon e uma menor concentração glicêmica¹⁴.

3.5.2 Semaglutida

A semaglutida é um análogo de GLP-1, cuja molécula é 94% homóloga à molécula da GLP-1 humana nativa. Entretanto, apesar da semelhança entre ambas, a semaglutida possui afinidade e posterior vinculação com a albumina, o que provoca resistência à degradação por DPP-4 e à filtração renal. A partir desse mecanismo, a proteção do análogo ao metabolismo de degradação é gerada e permite o prolongamento da sua meia-vida para, aproximadamente, quatro dias e do seu mecanismo de ação anti-hiperglicemiante no organismo humano¹⁵.

3.5.3 Liraglutida

A liraglutida é um análogo de GLP-1, cuja molécula é 97% homóloga à molécula da GLP-1 humana nativa. Entretanto, apesar da semelhança entre ambas, a liraglutida possui substituições de aminoácidos em sua cadeia que provoca resistência à degradação por DPP-4 e à filtração renal. A partir desse mecanismo, a proteção do análogo ao metabolismo de degradação é gerada e permite o prolongamento da sua meia-vida para, aproximadamente, treze horas, e do seu mecanismo de ação anti-hiperglicemiante no organismo humano⁸.

O mecanismo de ação dos análogos de GLP-1 supracitados é semelhante e se inicia em resposta à elevada concentração de glicose sérica, estimulando o AMP cíclico intracelular (cAMP) nas células beta pancreáticas e acarretando uma maior liberação de insulina e, conseqüentemente, uma menor liberação de glucagon e uma menor concentração glicêmica^{8,14,15}.

3.6 Eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos

O risco médio de desenvolvimento de doença coronariana, como IAM fatal e não fatal, em pacientes com DM2, é 2 a 4 vezes maior comparado a indivíduos sem diabetes. Além disso, a doença também é fator de risco para complicações micro e

macrovasculares, como AVC, reduzindo a qualidade e a expectativa de vida, de 4 a 8 anos, dos indivíduos afetados. Diante disso, é recomendada a estratificação de risco cardiovascular dos pacientes com DM2, para que as condutas profilática, diagnóstica e terapêutica sejam traçadas de acordo com o grau de necessidade de proteção cardiovascular do indivíduo portador da doença¹.

A estratificação de risco é organizada em quatro categorias (risco baixo, risco intermediário, risco alto e risco muito alto) e tem como base os fatores de risco tradicionais, na presença de marcadores de aterosclerose subclínica e na história de doença coronariana em 10 anos¹ (Figura 3):

- Risco baixo ou intermediário: único fator estratificador é a idade. Isto é, não há fatores de estratificação (Figura 4), marcadores de aterosclerose subclínica (Figura 5) e doença aterosclerótica clínica (Figura 6). Homens < 38 anos e mulheres < 46 anos serão considerados de risco baixo. O risco será intermediário em homens > 38 e < 49 anos e em mulheres > 46 e < 56 anos. Ademais, é estimado que a taxa de eventos cardiovasculares para os riscos baixo e intermediário seja de, respectivamente, < 1% ao ano e 1 a 2% ao ano.
- Risco alto: os fatores estratificadores são a idade isoladamente (homens > 49 anos e mulheres > 56 anos) ou a presença de fatores de estratificação ou de marcadores de aterosclerose subclínica em qualquer idade sem doença aterosclerótica clínica. Ademais, é estimado que a taxa de eventos cardiovasculares seja de 2 a 3% ao ano.
- Risco muito alto: único fator estratificador é a presença de doença aterosclerótica clínica independentemente da idade, dos fatores de estratificação e dos marcadores de aterosclerose subclínica. Ademais, é estimado que a taxa de eventos cardiovasculares seja de > 3% ao ano.

Figura 3: Definição das categorias de risco em pacientes com DM.

Categorias de risco	Eventos coronarianos em 10 anos (%)	Idade (anos)	Condição
Baixo	< 10	Homens: < 38 Mulheres: < 46	Sem fatores de estratificação Sem marcadores de aterosclerose subclínica Sem doença aterosclerótica clínica
Intermediário	10 a 20	Homens: 38 a 49 Mulheres: 46 a 56	Sem fatores de estratificação Sem marcadores de aterosclerose subclínica Sem doença aterosclerótica clínica
Alto	20 a 30	Qualquer idade	Com fatores de estratificação ou com marcadores de aterosclerose subclínica Sem doença aterosclerótica clínica
Muito alto	> 30	Qualquer idade	Com doença aterosclerótica clínica História de eventos cardiovasculares (IAM/AVC) Presença de estenose > 50% em qualquer artéria

Fonte: SBD.

Figura 4: Fatores de estratificação para pacientes com DM.

- Idade > 49 anos para homens e > 56 anos para mulheres;
- Diabetes *mellitus* com duração superior a 10 anos^a;
- História familiar prematura de doença cardiovascular^b;
- Presença de síndrome metabólica (critérios da IDF)^c;
- Hipertensão arterial sistêmica tratada ou não tratada;
- Tabagismo atual^d;
- Taxa de filtração glomerular estimada < 60 mL/min;
- Albuminúria > 30 mg/g de creatinina;
- Neuropatia autonômica cardiovascular;
- Retinopatia diabética.

IDF: *International Diabetes Federation* (Federação Internacional de Diabetes).

^a Válido para indivíduos com diabetes iniciado após os 18 anos de idade.

^b Presença de doença cardiovascular em familiar de primeiro grau (pai, mãe ou irmãos) antes dos 55 anos para homens e antes dos 65 anos para mulheres.

^c Critérios da IDF: cintura > 90 cm para homens e > 80 cm para mulheres em associação a pelo menos dois dos seguintes critérios: triglicérides > 150 mg/dL, glicose > 100 mg/dL, pressão arterial ≥ 130/85 mmHg e colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres.

^d Pelo menos 1 ano sem consumo de cigarros ou similares.

Fonte: SBD.

Figura 5: Marcadores de aterosclerose subclínica.

- Escore de cálcio coronário > 10 Agatston^a;
- Placa na carótida (espessura íntima-média > 1,5 mm)^b;
- Angiotomografia de coronárias com presença de placa^c;
- Índice tornozelo-braquial < 0,9;
- Presença de aneurisma de aorta abdominal.

Fonte: SBD.

Figura 6: Doença aterosclerótica clínica.

- Síndrome coronariana aguda;
- Angina estável ou infarto agudo do miocárdio prévio;
- AVC isquêmico ou ataque isquêmico transitório;
- Insuficiência vascular periférica (úlceras isquêmicas);
- Revascularização de qualquer artéria por aterosclerose: carótidas, coronárias, renais e de membros inferiores;
- Amputação não traumática de membros inferiores;
- Doença aterosclerótica grave com obstrução > 50% em qualquer artéria.

Fonte: SBD.

4. METODOLOGIA

4.1 Desenho de estudo

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática construída com base na sistematização do protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) como guia.

4.2 Fonte de dados e estratégia de busca

Para o presente estudo, foram buscados artigos nas bases de dados eletrônicas Up to Date, PubMed (Public Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), Scielo (Scientific Electronic Library Online), no jornal “The New England Journal of Medicine” e nas Diretrizes da SBD no período entre julho/2022 e setembro/2022. A busca utilizou diferentes descritores obtidos através do Medical Subject Headings (MeSH) e dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs), a fim de abranger um maior número de artigos sobre o tema. Os descritores utilizados na busca foram: cardiovascular outcomes, type 2 diabetes mellitus, GLP-1 receptor agonists. A combinação de descritores foi: (Cardiovascular Outcomes) AND (Type 2 Diabetes Mellitus, Type 2 Diabetes, Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus) AND (GLP-1 Receptor Agonist, Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist). Visto que todos os descritores são necessários à busca, o indicador booleano “AND” foi escolhido.

4.3 Critérios de inclusão

O desenho de estudo dos artigos analisados foi ensaio clínico randomizado. Foram incluídos estudos publicados, em inglês, espanhol ou português, a partir de 2016 até setembro/2022 realizados em pacientes com DM2, de qualquer sexo e idade, com antecedentes médicos de doenças cardiovasculares clínicas ou subclínicas, onde se avaliou o efeito da intervenção clínica com análogos de GLP-1 sobre os desfechos cardiovasculares.

4.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos os estudos realizados em pacientes com DM tipo 1, os estudos que não incluíram análogos de GLP-1 como intervenção clínica para a DM2 ou os estudos que não relataram os desfechos cardiovasculares propostos.

4.5 Identificação e seleção dos estudos

Os estudos analisados foram identificados e selecionados por dois autores independentes que os leram integralmente e discutiram a elegibilidade de cada um deles. Dessa forma, as corretas identificação e seleção dos estudos foram realizadas

com uma maior margem de segurança. Ressalta-se que o processo de organização dos artigos foi realizado através do Mendeley Reference Manager.

4.6 Extração de dados

A extração de dados foi realizada após a identificação e a seleção dos estudos, de acordo com um protocolo de coleta pré-definido. Os seguintes aspectos foram extraídos e avaliados: autores, país e ano de publicação, duração do estudo, desenho do estudo, tamanho da amostra, bem como a proporção por sexo e idade média, presença de grupo placebo, quadro clínico prévio dos pacientes, análogo de GLP-1 administrado, conduta terapêutica inicial, conduta terapêutica de manutenção, via de administração da droga estudada, tempo de tratamento, acompanhamento clínico, desfechos cardiovasculares e efeitos adversos. Para a tabulação dos dados coletados, foram utilizadas as plataformas eletrônicas Microsoft Excel® e Microsoft Word®.

4.7 Avaliação da qualidade metodológica

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada através da aplicação de um “check list”, utilizando como base os itens preconizados pelo CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*). No processo, os ensaios clínicos randomizados incluídos no estudo foram submetidos à análise e receberam uma pontuação que variou entre “item integralmente contemplado pelo artigo”, com pontuação 1,0, “item parcialmente contemplado pelo artigo”, com pontuação 0,5, “item não contemplado pelo artigo” com pontuação 0,0 e “não se aplica”, o que retirou o item do cálculo da avaliação da qualidade metodológica. Dessa forma, a pontuação final foi dada através da soma das pontuações obtidas em cada item dividida pela quantidade de itens que foi aplicada à avaliação. Para que a qualidade metodológica dos estudos fosse atestada, a pontuação mínima utilizada foi 70%.

4.8 Análise de risco de viés

O risco de viés foi analisado através do julgamento dos desfechos dos artigos estudados, utilizando como base a ferramenta para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados disponibilizada pela Cochrane Collaboration. No processo, os estudos foram classificados, de acordo com o risco apresentado, em “baixo risco de viés”, “risco de viés incerto” e “alto risco de viés”, considerando os seguintes vieses: viés de seleção (geração da sequência aleatória e ocultação de alocação), viés de performance (cegamento de participantes e profissionais), viés de detecção (cegamento de avaliadores de desfecho), viés de atrito (desfechos

incompletos), viés de relato (relato de desfecho seletivo) e outros vieses (outras fontes de viés). Por fim, a análise final do risco de viés foi apresentada em formato de gráfico.

4.9 Considerações éticas

Por tratar-se de uma Revisão Sistemática, não foi necessário submeter o estudo ao Comitê de Ética em Pesquisa.

5. RESULTADOS

5.1 Seleção dos estudos

Na fase de busca dessa revisão 29 registros foram identificados nos bancos de dados e 4 através de busca manual, totalizando 33 registros pré-selecionados, dos quais 26 registros foram excluídos por não contemplarem o tema proposto pelo presente estudo. Dessa forma, 7 registros foram avaliados para elegibilidade, dos quais 1 registro foi excluído por apresentar intervenção incompatível à estabelecida nos critérios de inclusão do presente estudo e 3 registros foram excluídos por apresentarem desenho de estudo incompatível ao estabelecido nos critérios de inclusão do presente estudo. Por fim, 3 registros foram incluídos na revisão sistemática (Figura 7).

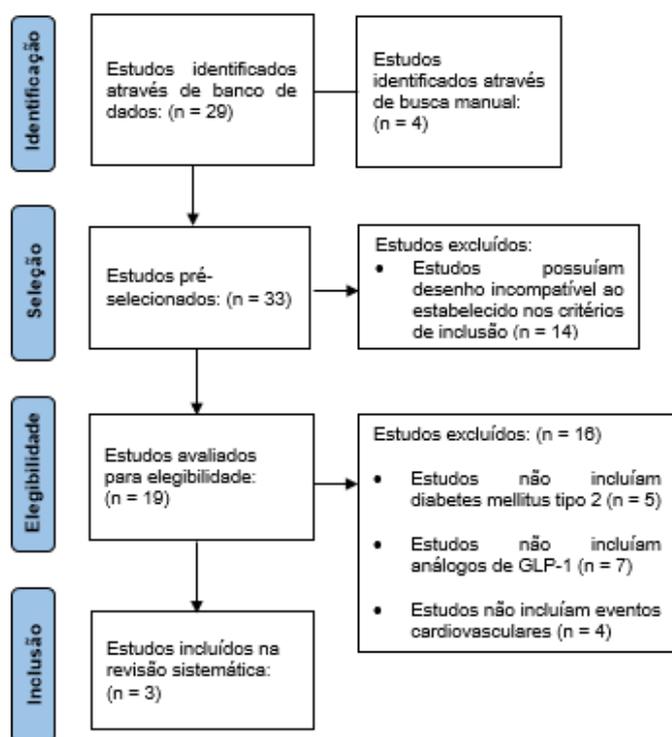


Figura 7: Fluxograma de seleção de artigos para a revisão sistemática.

5.2 Características gerais dos estudos selecionados

O país de publicação foi a Inglaterra^{17,18,19} e os anos de publicação variaram entre 2016^{17,19} e 2019¹⁸. As pontuações CONSORT, em porcentagem (%), variaram entre 97^{17,19} e 100¹⁸. As durações do estudo, em meses, foram, em média, de 45,6¹⁷, 64,8¹⁸ e 27,25¹⁹. Os desenhos de estudo variaram entre ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo^{17,18} e ensaio clínico paralelo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo¹⁹. O tamanho das amostras randomizadas foram 9.340¹⁷, 9.901¹⁸ e 3.297¹⁹, bem como as proporções de sexo apresentadas, em porcentagem (%), foram de 35,73¹⁷, 46,3¹⁸ e 29,3¹⁹ para o gênero feminino e de 64,27¹⁷, 53,7¹⁸, 60,7¹⁹ para o gênero masculino. A média de idade, em anos, variou entre 64,2 ± 7,2¹⁷, 66,2¹⁸ e 64,6 ± 7,4¹⁹. Por fim, os três estudos cursaram com a presença do grupo placebo^{17,18,19}. Após o cálculo realizado para a obtenção da pontuação final resultado da aplicação do CONSORT (Apêndice A), foi verificado que os três estudos^{17,18,19} atenderam à mais de 70% dos critérios e, portanto, possuíam boa qualidade metodológica (Tabela 1).

Tabela 1: Características gerais dos estudos selecionados.

Aspectos genéricos	LEADER	REWIND	SUSTAIN
Autores	Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.	Rewind Investigators	Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.
País, ano de publicação	Inglaterra, 2016	Inglaterra, 2019	Inglaterra, 2016
Pontuação CONSORT (%)	97	100	97
Duração do estudo (meses)	média de 45,6 (mínimo: 42 e máximo: 60)	média de 64,8	média de 27,25
Desenho do estudo	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Ensaio clínico paralelo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo
Tamanho da amostra	9.340	9.901	3.297
Sexo feminino (%):	35,73	46,30	29,30
Sexo masculino (%):	64,27	53,70	60,70
Idade média (anos):	64,2 +7,2	média de 66,2	64,6 +/- 7,4
Presença de grupo placebo	Sim	Sim	Sim

5.3 Graduação da qualidade metodológica

Após o cálculo realizado para a obtenção da pontuação final, foi verificado que os três estudos^{17,18,19} atenderam à mais de 70% da pontuação máxima e, portanto, possuem boa qualidade metodológica.

5.4 Risco de viés dos estudos incluídos

Quanto ao viés de seleção por geração da sequência aleatória, os estudos LEADER e REWIND apresentaram baixo risco de viés por geração de números randômicos por computador e o estudo SUSTAIN apresentou risco de viés incerto por informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento. Quanto ao viés de seleção por ocultação de alocação, o estudo REWIND apresentou baixo risco de viés por recipientes de drogas numerados de forma sequencial com aparência idêntica e os estudos LEADER e SUSTAIN apresentaram risco de viés incerto por informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento. Quanto ao viés de performance por cegamento de participantes e profissionais, os estudos LEADER, REWIND e SUSTAIN apresentaram baixo risco de viés por cegamento de participantes e profissionais assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado. Quanto ao viés de detecção por cegamento de avaliadores de desfecho, os estudos LEADER, REWIND e SUSTAIN apresentaram baixo risco de viés por não cegamento da avaliação dos desfechos, sem que o desfecho fosse influenciado pela falta de cegamento, ou cegamento da avaliação dos desfechos realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado. Quanto ao viés de atrito por desfechos incompletos, os estudos LEADER, REWIND e SUSTAIN apresentaram baixo risco de viés por perda de dados balanceada entre os grupos, com razões semelhantes para perda dos dados entre os grupos. Quanto ao viés de relato por relato de desfecho seletivo, os estudos LEADER, REWIND e SUSTAIN apresentaram baixo risco de viés por disponibilidade do protocolo do estudo e de todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse de acordo com o que foi proposto ou indisponibilidade do protocolo do estudo, mas o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados. Quanto a outros vieses, os estudos LEADER, REWIND e SUSTAIN apresentaram baixo risco por estarem, aparentemente, livres de outras fontes (Tabela 2).

Tabela 2: Risco de viés dos estudos selecionados

	LEADER	REWIND	SUSTAIN
Geração de sequência aleatória			
Ocultação de alocação			
Cegamento de participantes/profissionais			
Cegamento de avaliadores de desfecho			
Desfechos incompletos			
Relato de desfecho seletivo			
Outras fontes de viés			

Legenda:

-  Baixo risco de viés
-  Risco de viés incerto
-  Alto risco de viés

5.5 Características das Intervenções

Quanto aos quadro clínicos prévios dos pacientes incluídos nos estudos, houve pacientes com quadro de DM2, com HbA1c $\geq 7.0\%$, ou não tratados ou tratados com anti-hiperglicemiante ou insulina, com idade ≥ 50 anos com, ao menos, uma doença cardiovascular estabelecida (IAM; acidente vascular e isquêmico cerebral; revascularização coronariana, carotídea ou periférica; estenose coronariana, carotídea ou de artérias de MMII $>50\%$; doença arterial coronariana sintomática e documentada por teste de esforço ou exames de imagem; angina instável documentada por alterações em ECG; isquemia cardíaca assintomática e doença cardíaca crônica com classes II e III do NYHA) ou com doença renal crônica (eGFR < 60 mL/min/1.73m² (Modification of Diet in Renal Disease formula) ou eGRF < 60 mL/min (Cockcroft-Gault formula)) ou com idade ≥ 60 anos com, ao menos, um fator de risco para doença cardiovascular (microalbuminúria; proteinúria; hipertensão arterial sistêmica; hipertrofia do ventrículo esquerdo; disfunção sistólica ou diastólica do ventrículo esquerdo e índice tornozelo-braço $< 0,9$)^{17,19} e houve pacientes com quadro de DM2, com idade ≥ 50 anos com, ao menos, uma doença cardiovascular estabelecida (endocardite infecciosa; IAM; acidente vascular isquêmico; revascularização; admissão hospitalar por angina instável; estenose coronariana, carotídea e de artérias de MMII $> 50\%$; hipertrofia do ventrículo esquerdo) ou com, ao menos, um fator de risco para doença cardiovascular (microalbuminúria; proteinúria; dislipidemia; tabagismo; hipertensão arterial sistêmica; obesidade central)¹⁸. Quanto aos análogos de GLP-1 administrados como intervenção clínica, foram utilizadas a liraglutida¹⁷, a dulaglutida¹⁸ e a semaglutida¹⁹. Quanto às condutas terapêuticas iniciais, foram vistas uma aplicação de placebo diariamente por 2 semanas¹⁷, uma aplicação de 0.25 mg de semaglutida semanalmente por 4 semanas com seguimento para uma aplicação de 0.5 mg de semaglutida semanalmente por 4 semanas¹⁹ e ausência de conduta terapêutica inicial¹⁸. Quanto às condutas terapêuticas de manutenção, foram vistas uma aplicação de 0,6-1.8 mg de liraglutida diariamente + protocolo de cuidado OU uma aplicação de placebo diariamente + protocolo de cuidado¹⁷, uma aplicação de 1-5 mg de dulaglutida semanalmente OU uma aplicação de placebo semanalmente¹⁸ e uma aplicação de ou 0,5 mg ou de 1 mg de semaglutida semanalmente OU uma aplicação de ou 0,5 mg ou de 1 mg de placebo semanalmente¹⁹. Quanto a via de administração das drogas estudadas, foi vista a injeção subcutânea^{17,18,19}. Quanto às médias do tempo de tratamento, em meses,

foram observadas 45,6¹⁷, 64,8¹⁸, 27,25¹⁹. Quanto às frequências dos acompanhamentos clínicos das amostras estudadas, foram relatadas 3 consultas iniciais (aos 1, 3 e 6 meses) procedidas por 1 consulta adicional a cada 6 meses¹⁷, consulta a cada 6 meses¹⁸ e ausência de acompanhamento clínico¹⁹. Por fim, os três estudos cursaram com eventos adversos gastrointestinal ao uso dos análogos de GLP-1 e não foi observada nenhuma associação com eventos cardiovasculares^{17,18,19} (Tabela 3).

Tabela 3: Característica das intervenções dos estudos selecionados.

VARIÁVEIS	LEADER	REWIND	SUSTAIN
Quadro clínico prévio:	*DM2; * HbA1c \geq 7.0%; *Ou não tratados ou tratados com anti-hiperglicemiante ou insulina. *Idade \geq 50 anos com, ao menos, uma doença cardiovascular estabelecida ou com doença renal crônica; *Idade \geq 60 anos com, ao menos, um fator de risco para doença cardiovascular	*DM2; *Idade \geq 50 anos com, ao menos, uma doença cardiovascular estabelecida ou com, ao menos, um fator de risco para doença cardiovascular	*DM2; * HbA1c \geq 7.0%; *Ou não tratados ou tratados com anti-hiperglicemiante ou insulina. *Idade \geq 50 anos com, ao menos, uma doença cardiovascular estabelecida ou com doença renal crônica; *Idade \geq 60 anos com, ao menos, um fator de risco para doença cardiovascular
Análogo de GLP-1	Liraglutida	Dulaglutida	Semaglutida
Conduta terapêutica inicial:	Uma aplicação de placebo diariamente por 2 semanas	Não se aplica	Uma aplicação de 0.25 mg de semaglutida semanalmente por 4 semanas com seguimento para uma aplicação de 0.5 mg de semaglutida semanalmente por 4 semanas
Conduta terapêutica de manutenção:	Uma aplicação de 0,6-1,8 mg de liraglutida diariamente + protocolo de cuidado OU uma aplicação de placebo diariamente + protocolo de cuidado	Uma aplicação de 1-5 mg de dulaglutida semanalmente OU uma aplicação de placebo semanalmente	Uma aplicação de ou 0,5 mg ou de 1 mg de semaglutida semanalmente OU uma aplicação de ou 0,5 mg ou de 1 mg de placebo semanalmente
Via de administração:	Injeção subcutânea	Injeção subcutânea	Injeção subcutânea
Tempo de tratamento (meses):	Média de 45,6 (mínimo: 42 e máximo: 60)	64,8	27,25
Acompanhamento clínico (frequência):	3 consultas iniciais (aos 1, 3 e 6 meses) procedidas por 1 consulta adicional a cada 6 meses	Consulta a cada 6 meses	Não descrito
Efeitos Adversos	Sim	Sim	Sim

5.6 Efeito das Intervenções

Comentado [D1]: Acho que estes resultados, que são dos mais importantes da revisão, deveriam estar sumarizados em uma tabela!!

O estudo LEADER estabeleceu, como primeira hipótese, a não inferioridade da liraglutida ao placebo considerando o desfecho primário como morte por causas cardiovasculares, IAM não fatal e AVC não fatal. Como resultado, demonstrou que o desfecho primário ocorreu significativamente em menos pacientes no grupo análogo de GLP-1 (608 de 4668 pacientes [13%]) quando comparado ao grupo placebo (694 de 4672 pacientes [14,9%]) ([HR], 0,87; 95% [CI], 0,78 to 0,97; $P < 0,001$ para não inferioridade; $P = 0,01$ para superioridade): morte por causas cardiovasculares ocorreu menos no grupo análogo de GLP-1 (219 pacientes [4,7%]) quando comparado ao grupo placebo (278 pacientes [6%]) ([HR], 0,78; 95% CI, 0,66 to 0,93; $P = 0,007$). IAM não fatal e AVC não fatal ocorreram menos no grupo análogo de GLP-1 quando comparado ao grupo placebo apesar das diferenças variáveis analisadas associadas ao acontecimento de eventos cardiovasculares não serem estatisticamente significantes. Além do desfecho primário, outras também apresentaram diferenças entre os grupos análogo de GLP-1 e placebo: em média, perda de peso 2,3 kg maior no grupo análogo de GLP-1; em média, pressão arterial sistólica (PAS) 1,2 mmHg menor no grupo análogo de GLP-1; em média, pressão arterial diastólica (PAD) 0,6 mmHg maior no grupo análogo de GLP-1; em média, frequência cardiovascular 3 bpm maior no grupo análogo de GLP-1; hospitalização por doenças cardiovasculares ocorreu menos no grupo análogo de GLP-1 apesar das diferenças não serem estatisticamente significantes.

O estudo REWIND estabeleceu, como primeira hipótese, a superioridade da dulaglutida ao placebo considerando o desfecho primário como morte por causas cardiovasculares, IAM não fatal e AVC não fatal. Como resultado, demonstrou que o desfecho primário ocorreu significativamente em menos pacientes no grupo análogo de GLP-1 (594 pacientes [12%]) quando comparado ao grupo placebo (663 pacientes [13,4%]) ([HR] 0,88; 95% CI 0,79–0,99; $p = 0,026$): AVC não fatal ocorreu menos no grupo análogo de GLP-1 quando comparado ao grupo placebo ([HR] 0,76, 95% CI 0,61–0,95; $p = 0,017$). Morte por causas cardiovasculares ([HR] 0,91; 95% CI 0,78–1,06; $p = 0,21$) e IAM não fatal ([HR] 0,96, 95% CI 0,79–1,16; $p = 0,65$) ocorreram menos no grupo análogo de GLP-1 quando comparado ao grupo placebo apesar das diferenças não serem estatisticamente significantes. É válido ressaltar que a análise dos subgrupos do grupo dulaglutida demonstrou que a intervenção com análogo de GLP-1 no desfecho primário foi semelhante entre os pacientes de baixo e de alto risco para eventos cardiovasculares. Além do desfecho primário, outras variáveis

analisadas associadas ao acontecimento de eventos cardiovasculares também apresentaram diferenças entre os grupos análogo de GLP-1 e placebo: em média, perda de peso 1,46 kg maior no grupo análogo de GLP-1; em média, índice de massa corpórea (IMC) 0,53 kg/m² menor no grupo análogo de GLP-1; em média, PAS 1,7 mmHg menor no grupo análogo de GLP-1; em média, PAD 0,49 mmHg menor no grupo análogo de GLP-1; em média, frequência cardiovascular 1,87 bpm maior no grupo análogo de GLP-1; em média, colesterol total 0,05 mmol/L menor no grupo análogo de GLP-1; hospitalização por doenças cardiovasculares ocorreu menos no grupo análogo de GLP-1 apesar das diferenças não serem estatisticamente significantes.

O estudo SUSTAIN estabeleceu, como primeira hipótese, a não inferioridade da semaglutida ao placebo considerando o desfecho primário como morte por causas cardiovasculares, IAM não fatal e AVC não fatal. Como resultado, demonstrou que o desfecho primário ocorreu significativamente em menos pacientes no grupo análogo de GLP-1 (108 de 1648 pacientes [6,6%]) quando comparado ao grupo placebo (146 de 1649 pacientes [8,9%]) ([HR] 0.74; 95% CI 0.58 - 0.95; P<0.001 para não inferioridade e P=0.02 para superioridade): AVC não fatal ocorreu menos no grupo análogo de GLP-1 (27 pacientes (1,6%) comparado ao grupo placebo (44 pacientes (2,7%))([HR] 0.61; 95% CI, 0.38 – 0.99; P=0.04). Morte por causas cardiovasculares e IAM não fatal ocorreram estaticamente similares em ambos os grupos (([HR], 0.74; 95% CI, 0.51 – 1.08; P=0.12) e ([HR], 0.98; 95% CI, 0.65-1.48; P=0.92) respectivamente). É válido ressaltar que os resultados analisados considerando o desfecho primário foram válidos para ambas as doses de semaglutida administradas durante o estudo. Além do desfecho primário, outras variáveis analisadas associadas ao acontecimento de eventos cardiovasculares também apresentaram diferenças entre os grupos análogo de GLP-1 e placebo: em média, perda de peso 2,9 kg (subgrupo 0,5 mg) e 4,3 kg (subgrupo 1,0 mg) maior no grupo análogo de GLP-1; em média, PAS 1,3 mmHg (subgrupo 0,5 mg) e 2,6 mmHg (subgrupo 1 mg) menor no grupo análogo de GLP-1; em média, frequência cardiovascular 2 bpm (subgrupo 0,5 mg) e 2,5 bpm (subgrupo 1 mg) maior no grupo análogo de GLP-1; mudanças na PAD não foram significantes. Dessa forma, a primeira hipótese foi comprovada.

5.7 Desfecho

Os estudos LEADER, REWIND e SUSTAIN demonstraram redução estatisticamente significativa das taxas do desfecho primário e de outras variáveis associadas ao

acontecimento de eventos cardiovasculares no grupo dos análogos de GLP-1 (liraglutida, dulaglutida e semaglutida respectivamente) quando comparado ao grupo placebo. O estudo LEADER demonstrou, com a liraglutida, o menor acometimento por desfecho primário em pacientes no grupo análogo de GLP-1 (608 de 4668 pacientes [13%]) quando comparado ao grupo placebo (694 de 4672 pacientes [14,9%]) ([HR], 0.87; 95% [CI], 0.78 to 0.97; $P < 0.001$ para não inferioridade; $P = 0.01$ para superioridade): morte por causas cardiovasculares ocorreu menos no grupo análogo de GLP-1 (219 pacientes [4,7%]) quando comparado ao grupo placebo (278 pacientes [6%]) ([HR], 0.78; 95% CI, 0.66 to 0.93; $P = 0.007$). O estudo REWIND demonstrou, com a dulaglutida, o menor acometimento por desfecho primário em pacientes no grupo análogo de GLP-1 (594 pacientes [12%]) quando comparado ao grupo placebo (663 pacientes [13,4%]) ([HR] 0.88; 95% CI 0.79–0.99; $p = 0.026$): AVC não fatal ocorreu menos no grupo análogo de GLP-1 quando comparado ao grupo placebo ([HR] 0.76, 95% CI 0.61–0.95; $p = 0.017$). O estudo SUSTAIN demonstrou, com a semaglutida, o menor acometimento por desfecho primário em pacientes no grupo análogo de GLP-1 (108 de 1648 pacientes [6,6%]) quando comparado ao grupo placebo (146 de 1649 pacientes [8,9%]) ([HR] 0.74; 95% CI 0.58 - 0.95; $P < 0.001$ para não inferioridade e $P = 0.02$ para superioridade): AVC não fatal ocorreu menos no grupo análogo de GLP-1 (27 pacientes (1,6%) comparado ao grupo placebo (44 pacientes (2,7%)) ([HR] 0.61; 95% CI, 0.38 – 0.99; $P = 0.04$).

Dessa forma, foram comprovadas as hipóteses de não inferioridade dos análogos de GLP-1 liraglutida e semaglutida ao placebo considerando o desfecho primário como morte por causas cardiovasculares, IAM não fatal e AVC não fatal^{17,19} e a superioridade do análogo de GLP-1 dulaglutida ao placebo considerando o desfecho primário como morte por causas cardiovasculares, IAM não fatal e AVC não fatal¹⁸.

6. DISCUSSÃO

Na presente revisão sistemática, foi possível evidenciar algum grau de proteção cardiovascular por parte do uso de determinados análogos de GLP-1, principalmente, no que tange ao AVC não fatal. No entanto, quase não foi evidenciada a diminuição de morte por causas cardiovasculares e não foi evidenciado nenhum tipo de proteção ao IAM não fatal. Em suma, não há evidências de forte relação de efeito no impacto da intervenção dos análogos de GFLP-1 para a redução de eventos cardiovasculares, tampouco há concordância quanto ao evento do qual as drogas utilizadas protegem os pacientes com DM2. Apesar de ainda não estar completamente esclarecido o porquê de diferentes proteções serem geradas por diferentes análogos de GLP-1, alguns estudos sugerem que o mecanismo protetor está diretamente relacionado à estrutura molecular e à meia-vida próprias de cada droga²⁰. É válido argumentar que o estudo ELIXA, ensaio clínico randomizado referência com lixisenatida, não evidenciou benefícios quanto à proteção cardiovascular²¹. O análogo de GLP-1 em questão apresenta baixo peso e a menor meia-vida descrita, o que sustenta a hipótese de que a proteção cardiovascular, de fato, está diretamente associada à molécula e às suas propriedades.

Quanto às variáveis analisadas associadas ao acontecimento de eventos cardiovasculares, verificou-se que o impacto benéfico da intervenção com os análogos de GLP-1 ultrapassa o desfecho primário e atinge outras instâncias também relacionadas ao acometimento por doenças cardiovasculares, seja como fatores de risco ou como fatores agravantes do quadro. Com isso, se evidencia a concordância entre os estudos no que tange à proteção para eventos cardiovasculares além do desfecho primário. Para essa finalidade clínica, portanto, o uso de determinados análogos de GLP-1 é, estatisticamente, comprovado.

Quanto à segurança dos análogos de GLP-1 descrita nos estudos analisados, foi evidenciada maior descontinuação das pesquisas do grupo análogos de GLP-1 quando comparado ao grupo placebo, devido a eventos adversos da utilização dos fármacos, principalmente, gastrointestinais. No entanto, os efeitos colaterais não foram associados a sinais de gravidade.

Algumas outras limitações foram encontradas nos estudos selecionados para a revisão sistemática. Quanto à duração dos estudos, o estudo REWIND, difere dos demais analisados ao estabelecer um tempo de duração mais longo, assegurando a análise da segurança e dos benefícios cardiovasculares da dulaglutida por um maior

período¹⁸. Por outro lado, os estudos LEADER¹⁷ e SUSTAIN¹⁹ foram limitados por uma baixa amplitude temporal que restringiu a análise da segurança e dos benefícios cardiovasculares da liraglutida e da semaglutida, respectivamente, a um curto período^{17,19}. Entretanto, apesar da diferença nos períodos de duração, os três estudos, de maneira geral, não descrevem o impacto do uso de análogos de GLP-1 à longo prazo, o que gera uma lacuna científica temporal.

Além disso, quanto aos indivíduos contemplados pelos resultados das intervenções dos estudos LEADER, REWIND e SUSTAIN, limitações foram evidenciadas no que tange à diversidade dos pacientes com DM2 que estão sujeitos ao impacto da intervenção dos análogos de GLP-1 em relação ao desfecho primário. Nos três estudos, os critérios de inclusão utilizados restringiram a análise à indivíduos de idade avançada e de risco para doenças cardiovasculares. Enquanto o estudo REWIND englobou os pacientes ≥ 50 anos, com DM2 e com baixo ou alto risco para doenças cardiovasculares, os estudos LEADER e SUSTAIN limitaram ainda mais a aplicabilidade dos resultados para pacientes ≥ 50 anos, com DM2 e com apenas alto risco para doenças cardiovasculares. Dessa forma, não são geradas evidências aplicáveis aos pacientes com DM2 < 50 anos e sem risco para doenças cardiovasculares no que tange ao impacto da intervenção com análogo de GLP-1 para a redução da morbimortalidade por eventos cardiovasculares. Recentemente, foi publicada uma revisão sistemática acerca da administração de semaglutida em adolescentes com obesidade, na qual foi evidenciada maior redução de IMC em pacientes usuários do análogo de GLP-1 associado à mudança de estilo de vida quando comparados aos pacientes não usuários do fármaco, cuja abordagem terapêutica foi baseada apenas em mudança de estilo de vida²². Dessa forma, foi preenchida uma lacuna literária acerca do tema. Entretanto, a produção de mais evidências científicas, principalmente, com o uso de liraglutida e dulaglutida ainda são necessárias para que o impacto do uso de análogos de GLP-1 seja amplamente compreendido.

Quanto à presente revisão sistemática, algumas limitações foram observadas. À princípio, a descrição de três diferentes estudos, com três diferentes análogos de GLP-1 e suas respectivas posologias e diferentes planos de acompanhamento clínico foram desafiadoras. No entanto, o desfecho primário em comum e uma estruturada metodologia de pesquisa possibilitaram o alcance dos resultados. Portanto, o objetivo

de descrever o impacto da intervenção dos análogos de GLP-1 na redução da morbimortalidade por eventos cardiovasculares em pacientes com DM2 foi atingido. Por fim, reitera-se que, apesar da concordância dos estudos no que tange à proteção cardiovascular pelos análogos de GLP-1, os mecanismos protetores e o grau de eficácia ainda não foram completamente esclarecidos. Associado ao exposto, foram evidenciadas algumas limitações quanto à duração dos ensaios clínicos randomizados e ao restrito grupo populacional estudado. Portanto, considerando os aparentes benefícios dos análogos de GLP-1 estudados, faz-se imperativa a necessidade de novas evidências científicas que se aprofundem acerca dos mecanismos protetores e do grau de eficácia das drogas usadas, bem como que analisem a segurança e a eficácia do uso de análogos de GLP-1 à longo prazo e em indivíduos portadores de DM2 jovens e de baixo ou nenhum risco cardiovascular.

7. CONCLUSÃO

Na presente revisão sistemática, a redução de morte por doenças cardiovasculares e de AVC não fatal, em pacientes com DM2 usuários de análogos de GLP-1, foi identificada nos três estudos analisados. No entanto, apesar das repercussões benéficas dos fármacos para a proteção cardiovascular supracitada, a proteção cardiovascular para IAM não fatal não pode ser confirmada. Ademais, o tempo de duração dos atuais estudos acerca do tema é, relativamente, curto, o que gera incertezas acerca do impacto do uso de análogos de GLP-1 à longo prazo.

APÊNDICE A

	Leader	Rewind	Sustain
1a	N	S	N
1b	S	S	S
2a	S	S	S
2b	S	S	S
3a	S	S	S
3b	S	S	S
4a	S	S	S
4b	S	S	S
5	S	S	S
6a	S	S	S
6b	S	S	S
7a	S	S	S
7b	NA	S	NA
8a	S	S	S
8b	S	S	S
9	S	S	S
10	S	S	S
11a	S	S	S
11b	S	S	S
12a	S	S	S
12b	S	S	S
13a	S	S	S
13b	S	S	S
14a	S	S	S
14b	S	S	S
15	S	S	S
16	S	S	S
17a	S	S	S
17b	NA	NA	NA
18	S	S	S
19	S	S	S
20	S	S	S
21	S	S	S
22	S	S	S
23	S	S	S
24	S	S	S
25	S	S	S

Legenda:

S: item integralmente contemplado pelo artigo

P: item parcialmente contemplado pelo artigo

N: item não contemplado pelo artigo

NA: não se aplica

REFERÊNCIAS

1. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes. SBD. 2019-2020. Volume: 11-42. [cited 2022 Oct 2]. Available from: <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>
2. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 Oct 2];42(Supplement_1):S1–2. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/42/Supplement_1/S1/31271/Introduction-Standards-of-Medical-Care-in-Diabetes
3. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Immunol Metab Endocrinol* [Internet]. 2017;66:10–2. Available from: <http://www.diabetesjournals>
4. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. 2009; Available from: <http://diabetes.diabetesjournals.org/>
5. Solis-Herrera C, Triplitt C, Cersosimo E, DeFronzo RA. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. 2021 Sep 27 [cited 2022 Oct 5]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279115/>
6. José Antonio Miguel Marcondes. Diabete melito: fisiopatologia e tratamento [Internet]. [cited 2022 Oct 5]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/277751831_Diabete_melito_fisiopatologia_e_tratamento
7. Silva Filho RL da, Albuquerque JL de F, Silva SC da, Tambascia MA, Valente F, Bertoluci MC. Tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM2. *Dir da Soc Bras Diabetes*. 2021;
8. Fda. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. [cited 2022 Oct 5]; Available from: www.fda.gov/medwatch.
9. de Almeida Pititto Bianca, Bahia Luciana. Dados Epidemiológicos do diabetes mellitus no Brasil. *Dep Epidemiol Econ e Saúde* [Internet]. 2019 [cited 2022 Oct 5]; Available from: https://diabetes.org.br/wp-content/uploads/2021/06/SBD-Dados_Epidemiologicos_do_Diabetes_-_High_Fidelity.pdf
10. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>

11. Jennifer M Trujillo, Wesley Nuffer, Brooke A Smith, et al. GLP-1 receptor agonists: an updated review of head-to-head clinical studies. National Library of Medicine. 2021 Mar 9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33767808/#:~:text=The%20GLP%2D1%20RA%20head,receptor%20agonist%3B%20type%20%20diabetes.>
12. Association AD. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Oct 5];44(Supplement_1):S111–24. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/44/Supplement_1/S111/31020/9-Pharmacologic-Approaches-to-Glycemic-Treatment
13. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2020 executive summary. *Endocr Pract.* 2020;26(1):107–39.
14. TRULICITY 0.75mg 1.5mg 3mg 4.5mg solution for injection in pre-filled pen - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [Internet]. [cited 2022 Oct 5]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/29747#gref>
15. Prescribing Information | Ozempic® (semaglutide) injection 0.5 mg or 1 mg [Internet]. [cited 2022 Oct 5]. Available from: <https://www.ozempic.com/prescribing-information.html>
16. Type 1 Diabetes Through the Life Span: A Position Statement of the American Diabetes Association. 2014; Available from: <http://diabetesjournals.org/care/article-pdf/37/7/2034/486769/2034.pdf>
17. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *Drug Ther Bull* [Internet]. 2016 Jul 28 [cited 2022 Oct 2];54(9):101. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1603827>
18. Hertzel C Gerstein, Helen M Colhoun, Gilles R Dagenais, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 394(10193), 121–130 | 10.1016/s0140-6736(19)31149-3 [Internet]. [cited 2022 Oct 2]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31189511/>
19. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl*

J Med [Internet]. 2016 Nov 10 [cited 2022 Oct 2];375(19):1834–44. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1607141>

20. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10157):1519–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30015066/>

21. Marc A. Pfeffer, M.D., Ph.D., Brian Claggett, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373:2247-2257. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1509225>

22. Daniel Weghuber, Timothy Barrett, Margarita Barrientos-Perez et al. Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. *N Engl J Med* [Internet]. 2022 Nov 2 [cited 2022 Nov 18]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2208601>