

Análise do impacto das intervenções que modificam o risco cardiovascular em pacientes com critérios de síndrome metabólica: uma revisão sistemática

Impact of interventions that modify cardiovascular risk in patients with metabolic syndrome criteria: a systematic review

DOI:10.34117/bjdv7n9-503

Recebimento dos originais: 07/08/2021

Aceitação para publicação: 28/09/2021

Leticia Pereira Gonzaga dos Santos

Médica

Instituição: Unicesumar - Centro Universitário de Maringá

Endereço: Avenida Guedner, 1163 – Jardim Aclimação, Maringá-PR, Brasil

E-mail: leticiapgs172@gmail.com

Paula Rosana de Oliveira Arana

Médica

Instituição: Unicesumar - Centro Universitário de Maringá

Endereço: Avenida Guedner, 1163 – Jardim Aclimação, Maringá-PR, Brasil

E-mail: paula.arana@hotmail.com

Filipe Alberto de Oliveira Rocco

Graduando em Medicina

Instituição: Unicesumar - Centro Universitário de Maringá

Endereço: Avenida Guedner, 1163 – Jardim Aclimação, Maringá-PR, Brasil

E-mail: filipe.rocco@hotmail.com

Braulio Henrique Magnani Branco

Doutor, Docente do Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde da UNICESUMAR e Pesquisador do Instituto Cesumar de Ciência, Tecnologia e Inovação - ICETI

Instituição: Unicesumar - Centro Universitário de Maringá e ICETI - Cesumar Institute of Science, Technology, and Innovation, Brazil

Endereço: Avenida Guedner, 1163 – Jardim Aclimação, Maringá-PR, Brasil

E-mail: brauliomagnani@live.com

Marcelo Picinin Bernuci

Graduado em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual de Maringá (UEM). Mestre e Doutor em Fisiologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) - Universidade de São Paulo (USP).

Instituição: Unicesumar - Centro Universitário de Maringá e ICETI - Cesumar Institute of Science, Technology, and Innovation, Brazil

Endereço: Avenida Guedner, 1163 – Jardim Aclimação, Maringá-PR, Brasil

E-mail: marcelo.bernuci@unicesumar.edu.br

RESUMO

Estudos epidemiológicos apontam relação direta entre os componentes da Síndrome Metabólica (SM) e o desenvolvimento de Doenças Cardiovasculares (DCV). O presente estudo visou avaliar as contribuições do arsenal terapêutico atual para SM com benefícios na modulação do perfil cardiovascular em longo prazo. O protocolo de revisão cumpriu as diretrizes do PRISMA-E 2012, com registro no PROSPERO (Nº CRD42020180215), os artigos foram coletados a partir de PUBMED e MEDLINE, priorizando ensaios clínicos randomizados publicados a partir do ano de 2010. O viés foi analisado pela ferramenta *Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias*. Os desfechos de interesse incluíram alterações no desfecho composto por mortalidade cardiovascular, Infarto Agudo do Miocárdio Não Fatal e Acidente Vascular Encefálico Não Fatal (MACE); mortalidade geral; arritmias; Insuficiência Cardíaca; Doenças Arteriais Coronarianas e alterações metabólicas que interferem em DCV. Em 32 ensaios clínicos randomizados elegíveis (215.936 participantes), com idade média de 60 anos e seguimento médio de 2,11 anos, verificou-se impacto entre as intervenções dos estudos com ao menos um desfecho de interesse. As estratégias denotaram eficácia em minimizar sintomas, progressão e/ou agravamento da SM e reduziram o risco de MACE (50%); mortalidade geral e hospitalização por IC (31,25%); com efeitos metabólicos em perda de peso (53,1%), pressão arterial (34,4%), perfil lipídico (47%), resultado composto renal (6,25%), Circunferência Abdominal (29%), proteína C reativa (6,25%), hemoglobina glicada (25%); efeitos benéficos em biomarcadores cardiovasculares (19%), disfunção endotelial (15,6%) e tromboembolismo venoso (3%). Concluímos que as terapias recentes para SM apontaram magnitude significativa em DCV, com melhora no prognóstico e sobrevida dos pacientes.

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares, Prognóstico, Síndrome Metabólica, Terapias Recentes.

ABSTRACT

Epidemiological studies indicate a direct relationship between the components of Metabolic Syndrome (MS) and the development of Cardiovascular Diseases (CVD). The present study aimed to evaluate the contributions of the current therapeutic arsenal for MS with benefits in the modulation of the cardiovascular profile in the long term. The review protocol complied with the guidelines of PRISMA-E 2012, registered with PROSPERO (Nº CRD42020180215), the essays were collected from PUBMED and MEDLINE, prioritizing randomized clinical trials published from the year 2010. The Bias was analyzed by "Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias". Outcomes of interest included changes in the outcome consisting of cardiovascular mortality, Non-Fatal Acute Myocardial Infarction, and Non-Fatal Stroke (MACE); overall mortality; arrhythmias; Heart Failure; Coronary Arterial Diseases and metabolic alterations that interfere with CVD. In 32 eligible randomized clinical trials (215,936 participants), with a mean age of 60 years and mean follow-up of 2.11 years, there was an impact between the interventions of the studies with at least one outcome of interest. The strategies denoted efficacy in minimizing symptoms, progression and/or worsening of MS and reduced the risk of MACE (50%); overall mortality and hospitalization due to HF (31.25%); with metabolic effects on weight loss (53.1%), blood pressure (34.4%), lipid profile (47%), renal compound result (6.25%), Abdominal Circumference (29%), C-reactive protein (6.25%), glycated hemoglobin (25%); beneficial effects on cardiovascular biomarkers (19%), endothelial dysfunction (15.6%) and venous

thromboembolism (3%). We conclude that recent therapies for MS showed significant magnitude in CVD, with improvement in patient prognosis and survival.

Keywords: Cardiovascular Diseases, Prognostic, Metabolic Syndrome, Recent Therapies.

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome Metabólica (SM) é um distúrbio composto por resistência insulínica, obesidade abdominal, dislipidemia e Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), que predispõe a múltiplas complicações relacionadas às Doenças Cardiovasculares (DCV), Diabetes Mellitus tipo 2 (DM II) e desordens cerebrovasculares¹. Demonstrou-se que o aumento progressivo do número de componentes da SM, que afeta um quarto da população mundial, está relacionado a desordens cardiovasculares, triplicando o risco por mortalidade secundária a Doença Arterial Coronariana (DAC), que representa a principal causa de mortalidade entre homens e mulheres, portanto, os encargos diretos e indiretos de suas consequências sobrecarregam o sistema de saúde, denotando custos significativos², o que torna a SM um sério problema de saúde pública global.

Os Fatores de Risco (FR) relacionados à SM são decisivos para o desenvolvimento de Doenças Cardiovasculares (DCV), principalmente por seus efeitos ateroscleróticos^{3,4}. Assim, a reversão da SM está associada a uma redução aproximada de 15% no risco de desenvolver eventos cardíacos, sendo as medidas mais eficazes e baseadas em evidências as Modificações do Estilo de Vida (MEV)⁵. A adoção de hábitos saudáveis, por sua vez, também é capaz de interferir positivamente em parâmetros fisiológicos como na função endotelial, estresse oxidativo⁶, aptidão física e nos níveis de lipídios sanguíneos⁷, que exercem significativa influência na incidência de desfechos cardiovasculares graves. Ademais, se reconhece que o tratamento farmacológico é considerado em casos de falha na redução modificável dos FR⁸, sendo, portanto, também indicado na terapia da SM.

Vale ressaltar ainda que a terapia individual de cada componente fornece benefícios mais relevantes, quando comparada à reversão de toda a síndrome, visto que a soma de cada critério acarreta risco semelhante de DCV⁹. Independentemente do método diagnóstico, é substancial investigar cada um dos FR identificados no paciente. Em adultos, as MEV são recomendadas como terapias primárias, com adoção de hábitos saudáveis que incluem dieta, atividade física regular e a busca do peso ideal¹⁰. A persistência de alterações em parâmetros metabólicos exige intervenção farmacológica com o objetivo de reduzir pressão arterial, resistência insulínica, dislipidemia, obesidade

e FR indicativos de aterosclerose⁵, para que os agravos decorrentes das concomitâncias desses distúrbios sejam evitados.

Até o momento, as revisões sistemáticas de literatura publicadas avaliaram cada critério da SM, e demonstraram intervenções que atuassem na mudança do risco cardiovascular em terapias individuais, como obesidade¹¹, DM II¹², HAS¹³ e Dislipidemia¹⁴. Contudo, existe a carência de um protocolo de estudos publicados que analise todas essas terapias em conjunto, atuando em todos os componentes da SM, independente dos critérios apresentados pelo paciente. Por conseguinte, a presente revisão sistemática tem como objetivo estimar as contribuições possíveis de todo o arsenal terapêutico atual para SM na modulação do perfil cardiovascular. Dessa forma, foram demonstradas terapias de maior impacto na mortalidade cardíaca nos últimos dez anos, incluindo dietas; protocolos de atividade física e medicamentos implicados no tratamento das comorbidades vinculadas à SM. As análises dos estudos fornecem subsídio para a formulação de um protocolo terapêutico instruído e adaptado a pacientes com SM, com objetivo de diminuir a morbimortalidade causada por alterações no perfil cardiometabólico e melhorar o prognóstico de pacientes com essa condição, por meio do tratamento precoce com terapias de impacto.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O protocolo de revisão sistemática foi desenvolvido com base nas diretrizes do guia de relato PRISMA-E 2012 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)¹⁵ e registrado no PROSPERO (Nº CRD42020180215).

2.1 PESQUISAS DE LITERATURA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

No período compreendido entre 03 de abril de 2020 e 30 de julho de 2020, foi realizada a busca na base de dados eletrônica *PUBMED* (*United States National Library of Medicine*) e *MEDLINE* (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*). Na pesquisa foram empregados os termos de indexação da base de dados Medical Subject Headings (MeSH), cujos descritores foram “metabolic syndrome/therapy”, “diet therapy”, “drug therapy” “Hypertension/drug therapy”, “Diabetes Mellitus, Type 2/drug therapy”, “Dyslipidemias/drug therapy”, “Obesity/drug therapy”

2.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

A abordagem sistemática PICOS (Patients, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design) foi empregada para definir os critérios de inclusão¹⁶.

- População: idade maior que 18 anos; homens e mulheres; FR cardiovasculares ou evento cardíaco anterior; Pacientes com um ou mais componentes da SM definida pela *National Cholesterol Program Adult Treatment Panel III* (NCEP/ATP III) 2001 como: obesidade verificada por meio da Circunferência Abdominal (CA); triglicerídeos (TAG) ≥ 150 mg/dL; colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidade (HDL) < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres; Pressão Arterial Sistólica (PAS) ≥ 130 mmHg ou Pressão Arterial Diastólica (PAD) ≥ 85 mmHg e/ou uso de medicação anti-hipertensiva; e glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL.

- Intervenção: Tratamento medicamentoso para HAS, DM II, Dislipidemia e Obesidade com benefícios cardiovasculares; Treinamento físico aeróbico ou de resistência com ênfase no sistema cardiovascular; Dietas com eficácia comprovada na prevenção de eventos cardioembólicos.

- Comparação: Os comparadores incluíram grupo controle, placebo ou medicamentos que não demonstraram benefícios no sistema cardiovascular.

- Desfechos:

- Primários: Mortalidade geral; Mortalidade cardiovascular; Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) não fatal; Acidente Vascular Encefálico (AVE) não fatal; Morte súbita; Insuficiência Cardíaca (IC); Alterações metabólicas que interferem no risco cardiovascular [peso corporal, Índice de Massa Corporal (IMC), CA, dislipidemia, Lipoproteína de Alta Densidade (LDL), HDL, Hemoglobina glicada (HbA1c), TAG e pressão arterial]; Aterosclerose; Espessura médio-intimal; Disfunção endotelial; DAC e Arritmias.

- Secundários: Biomarcadores cardíacos (troponina I ou T; troponina I ou T de alta sensibilidade; peptídeo natriurético cerebral); Efeitos renais (taxa de filtração glomerular, nefropatia, progressão da albuminúria); Retinopatia; Velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral; Deformação longitudinal do Ventrículo Esquerdo; Dilatação mediada por fluxo da artéria braquial; Índice de resistência à insulina; Proteína C reativa; Adiponectina; Fibrinogênio; Inibidor do ativador do plasminogênio 1; Marcadores inflamatórios (interleucinas e fator de necrose tumoral); VO₂ máximo e qualidade de vida.

- Características dos estudos: Ensaios clínicos randomizados publicados.

Os critérios de inclusão aplicados foram norteados por cinco perguntas: Quais são os medicamentos de maior impacto na redução do risco cardiovascular em pacientes com SM? Quais as terapias dietéticas mais associadas à redução da mortalidade cardiovascular em pacientes com SM? Quais protocolos de atividade física demonstraram um maior impacto na redução do risco cardiovascular em pacientes com SM? Como essas terapias estudadas modificaram o prognóstico do paciente em relação ao risco cardiovascular? A partir dessa perspectiva, foram selecionados artigos publicados a partir de janeiro do ano de 2010, devido as mudanças pertinentes e relevantes do arsenal terapêutico compreendido nesse período. Foram inclusos estudos realizados apenas em humanos, publicados em Inglês e/ou Português, de acordo com a fluência dos autores.

Os critérios de exclusão empregados foram: artigos duplicados, publicados antes de 2010, com protocolos de intervenção inferior a 12 semanas, com alto risco de viés, que não avaliaram o efeito cardiovascular nas intervenções, de revisão e ensaios clínicos não randomizados.

2.3 DADOS DA EXTRAÇÃO

A extração dos artigos foi realizada em duplicata pelos dois autores principais, e estes foram armazenados no *EndNote - Clarivate Analytics*. As divergências nos julgamentos dos autores foram resolvidas a partir de análises adicionais por um terceiro autor, excluindo estudos cuja baixa qualidade metodológica foi julgada conjuntamente.

2.4 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

Foi utilizada a ferramenta *Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias*, de acordo com as seguintes categorias: Geração da sequência aleatória; sigilo de alocação; cegamentos dos participantes, avaliadores e profissionais; desfechos incompletos; relatos seletivos e outras fontes potenciais de viés. O nível de risco de viés foi determinado para cada domínio: (1) alto risco, (2) risco incerto ou (3) baixo risco.

3 RESULTADOS

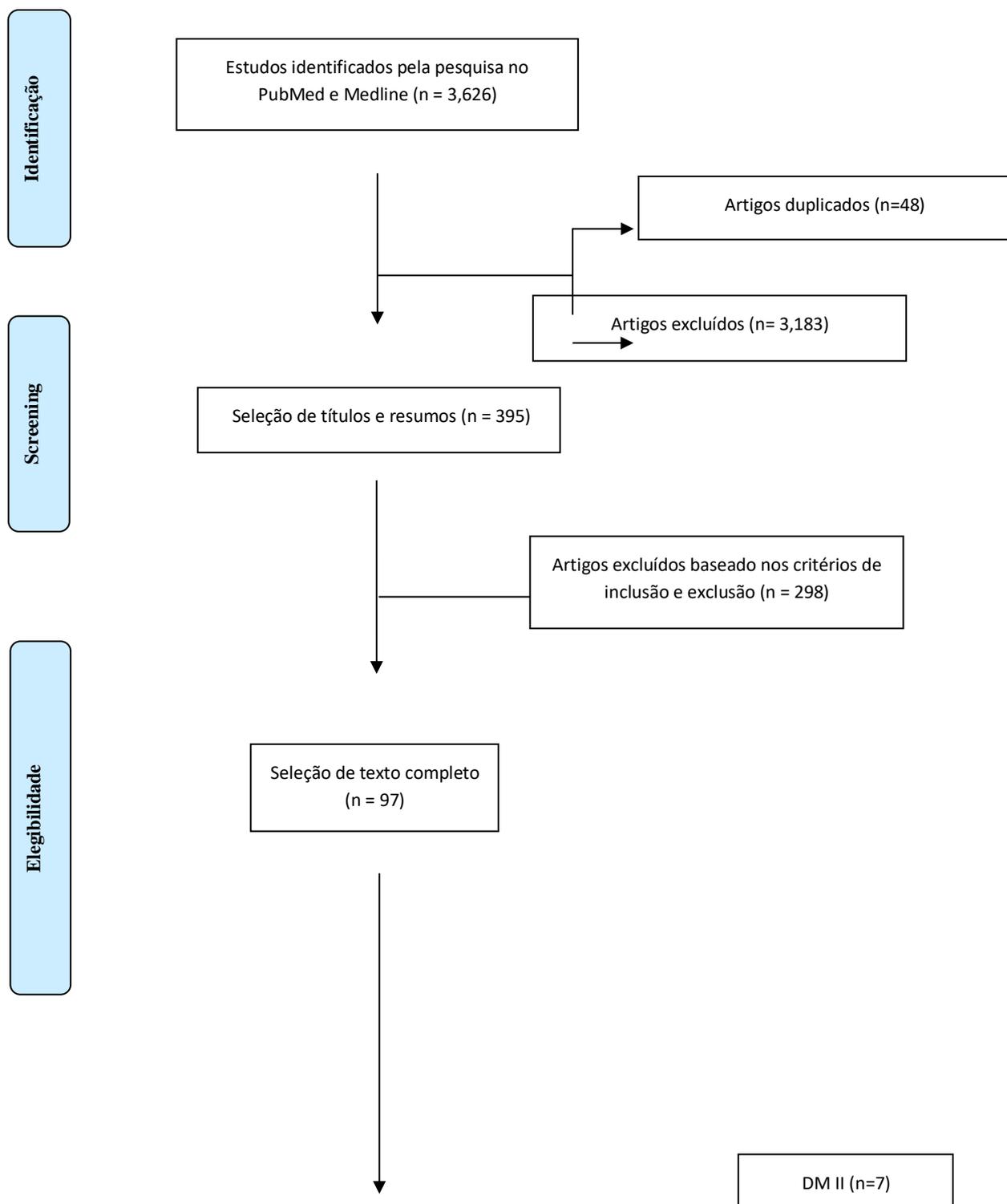
3.1 SELEÇÃO DO ESTUDO

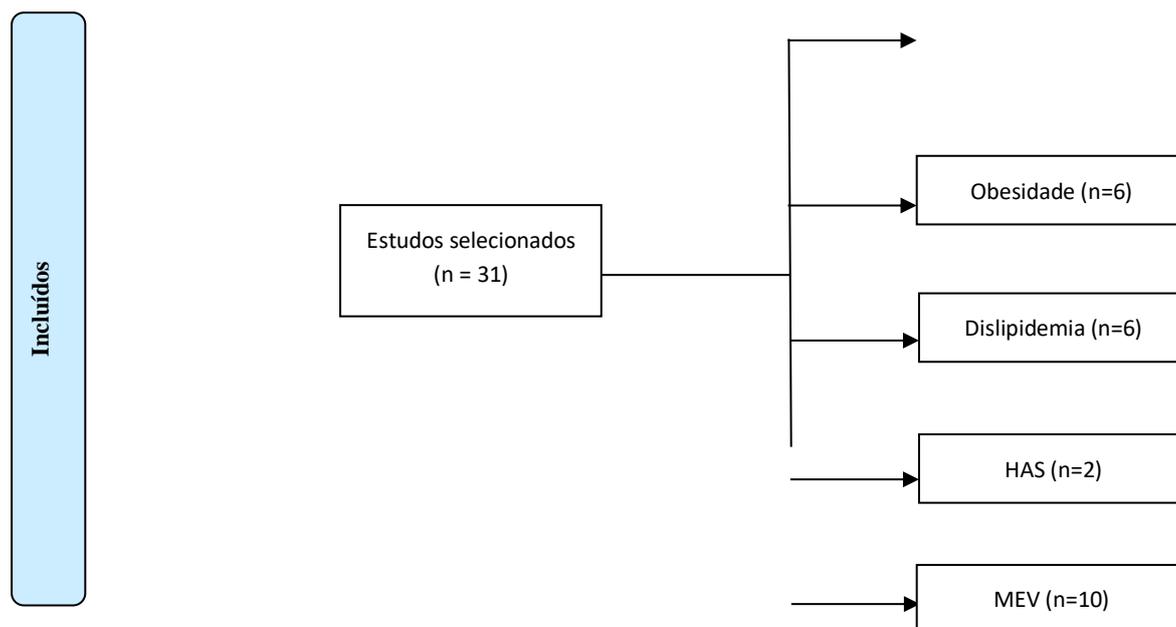
Como demonstrado na Figura 1, a busca eletrônica na base de dados resultou em 3.626 estudos potencialmente relevantes. A triagem de títulos e resumos resultou na leitura de 395 artigos, após a exclusão de 3.183 que não abordavam desfechos

cardiovasculares e 48 duplicados, resultando em 97 para leitura de texto completo. Após a análise das populações, intervenções e desfechos, foram excluídos 65 estudos e, portanto, 32 foram elegíveis para inclusão final.



Figura 1 – PRISMA 2012 Flow Diagram





Legenda: DM II (Diabetes Mellitus tipo 2), HAS (Hipertensão Arterial Sistêmica), MEV (Mudanças no Estilo de Vida).

Fonte: Autores (2020).

3.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Os ensaios envolveram uma média de 6.748 pacientes (variando de 60 a 27.564), com duração média de 2,11 anos (variando de 12 a 818,6 semanas). A idade média foi de 60 anos. Em relação aos parâmetros que constituem a SM, o IMC médio foi de 32,98 (variando de 27,5 a 42 kg / m²); a média basal da HbA1c foi de 8,05% (variando de 5,29 a 9,2); a média de PAS foi 144,74 (variando de 162 a 118 mmHg) e a PAD 88,48 (variando de 74 a 116,3 mmHg). A média relacionada ao perfil lipídico foi: TAG 186,82 (variando de 114 a 970,3 mg/dl); HDL 45,63 (variando de 28 a 59,9 mg/dl) e LDL 107,73 (variando de 67,5 a 146,9 mg/dl). As características individuais abordadas por cada estudo estão resumidas no Quadro 1.

Quadro 1 - Características de base dos estudos

Autor (ano)	Idade (anos)	IMC (kg/m ²)	HbA1c (%)	LDL (mg/dL)	HDL (mg/dL)	TAG (mg/dL)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Allison et al. (2011)	42.7	42	NA	119,8	49,8	114	122	77
Álvarez et al. (2018)	40	30,3	NA	NA	NA	NA	133	78
Apovian et al. (2013)	44.3	36,2	NA	119,8	51,4	119	118	76,8
Bohula et al. (2015)	64	28	NA	95	42	121	NA	NA
Byrkjeland et al. (2016)	63.1	29,2	7,4	77,34	43,31	122,5	139	79
Cannon et al. (2015)	63.6	28,3	NA	93,8	NA	NA	NA	NA
Conraads et al. (2014)	58.4	28,3	5,29	76,56	42,92	128,63	128	76,2
Davies et al. (2015)	55	37,1	7,9	86,4	45,2	162	128,9	79
Estruch et al. (2013)	67	29,9	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Fidler et al. (2011)	43.8	36	5,6	116,3	51,5	133,3	122,1	116,3
Gallego et al. (2016)	44	27,5	5,42	132	59,9	124	119	79,3
Ginsberg (2010)	62	32,4	8,3	101,7	38,2	NA	134	74
González et al. (2019)	65.2	32,6	6,1	122	49	150	139	81
Gupta et al. (2018)	64	28,9	5,6	146,9	50,27	140	162	92
Hernandez et al. (2018)	64.1	32,3	8,7	NA	NA	NA	135	77
Marso et al. (2016)	64.3	32,5	8,7	NA	NA	NA	140	77
Marso et al. (2016a)	64.6	32,8	8,7	82,3	43,7	NA	135,6	77
Martins et al. (2015)	57.5	29,82	NA	80,99	42,9	162,46	122	76,66
Neal et al. (2017)	63.3	31,9	8,2	88,94	46,4	175	134,4	77,6
Nicholls et al. (2016)	59.8	29,5	5,8	92,6	46,7	117	131,4	78
Nissen et al. (2016)	61	36,6	7	82	45	166	125,9	74,5
Ramos et al. (2017)	57	32	6,92	NA	43,69	154	135	83
Ridker et al. (2012)	66	30,7	5,8	109	46	132,13	NA	NA
Ring et al. (2015)	61	31,3	NA	NA	NA	NA	140	84
Robinson et al. (2015)	60.4	30,2	NA	122,7	49,8	132	NA	NA
Sabatine et al. (2017)	62.5	NA	NA	92	44	134	NA	NA
Schauer et al. (2017)	49	37	9,2	100,9	48,7	166	135,6	82
Stroes et al. (2017)	50.2	NA	NA	67,5	28	970,3	NA	NA
Wright et al. (2015)	67.9	29,9	NA	137,3	52,9	124,8	139,7	78,2
Zibaeenezhad et al. (2017)	55.5	27,6	7	144,1	48,3	194,5	137,1	81,6
Zinman et al. (2015)	63.1	30,6	8,5	85,9	44,6	170,5	140	90

Legenda: NA (not available); IMC (Índice de Massa Corporal); HbA1c (hemoglobina glicada); LDL (low-density lipoproteins); HDL (high-density lipoproteins); TAG (triglicerídeos); PAS (Pressão Arterial Sistólica); PAD (Pressão Arterial Diastólica).

Fonte: Autores (2020).

3.3 DESCRIÇÃO DAS INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS DOS ESTUDOS

3.3.1 Estudos de intervenção em pacientes diabéticos

Dos trinta e dois estudos analisados, sete eram destinados a análise dos efeitos de terapias específicas para DM II. A Tabela 1 demonstra as suas características e principais achados. Todos os ensaios apontaram impacto significativo nos parâmetros cardiovasculares e metabólicos e foram unânimes em seus principais achados, sendo que apenas seis estudos avaliaram com alta precisão a superioridade ou não inferioridade do desfecho combinado de Mortalidade Cardiovascular, IAM Não Fatal e AVE Não Fatal (MACE), indicando segurança dos medicamentos quanto ao risco de eventos cardíacos. Ademais, denotaram eficácia em minimizar os sintomas, progressão e/ou agravamento da SM, bem como melhora na sensibilidade à insulina e no peso corporal. Dentre os achados

mais específicos, foram descritos diminuição na mortalidade cardiovascular específica (43%); morte por qualquer causa (14%); hospitalização por IC (29%); IAM (14%); AVE não fatal (14%); rigidez arterial e disfunção endotelial (14%). Em relação aos parâmetros metabólicos, houve decréscimo nas taxas de alterações renais (43%), pressão arterial (29%), lipídios (14%) e frequência cardíaca (14%).

Tabela 1 – Diabetes

Autor (ano)	Amostra	Duração	Intervenção	Principais achados
Hernandez <i>et al.</i> (2018)	9.643	1,6 anos	Albiglutide 50 mg vs Placebo	O Albiglutide comprovou superioridade em relação ao placebo no desfecho primário composto por MACE ($p=0,0006$ para superioridade; IC 95% 0,68-0,90), sendo que o principal desfecho evitado entre os pacientes foi o IAM. Ademais, houve redução na mortalidade por todas as causas, HbA1c, peso corporal e PAS. Nessa perspectiva, 50 pacientes precisariam ser tratados com Albiglutide para evitar um evento com duração média de 1,6 anos.
Lambadiari <i>et al.</i> (2018)	60	6 meses	Liraglutide 1,8 mg vs Metformina 1.000 mg	O tratamento com Liraglutide resultou em maior diminuição de parâmetros cardiometabólicos, como perda de peso, redução do IMC, CA, PAS e HbA1c em comparação à Metformina ($p<0,05$). Nessa perspectiva, houve também melhores efeitos do tratamento na rigidez arterial, deformação miocárdica do Ventrículo esquerdo, estresse oxidativo e função endotelial ($p<0,04$ para todas as comparações).
Marso <i>et al.</i> (2016)	9.340	3,8 anos	Liraglutide 1,8 mg subcutâneo vs Placebo	Demonstrou que o Liraglutide é superior ao placebo na melhoria do controle glicêmico e na redução dos eventos CV em pacientes com diabetes tipo 2 e alto risco CV. O desfecho primário composto por MACE teve diminuição significativa ($p<0,01$); IC 0,78-0,97), com destaque para redução de mortalidade cardiovascular (taxa de risco de 0,78; IC 95%, 0,66-0,93; $p=0,007$). Além disso, houve um decréscimo nas taxas de nefropatia, peso, pressão arterial, frequência cardíaca e internações por IC.
Marso <i>et al.</i> (2016a)	3.297	104 semanas	Semaglutide 0,5 mg vs Semaglutide 1 mg vs Placebo	A terapia com Semaglutide levou a uma redução significativa risco do <i>endpoint</i> combinado MACE ($p=0,02$ para superioridade; IC 95% 0,58-0,95), com destaque para os benefícios relacionados ao AVC não-fatal. Ademais, os parâmetros cardiometabólicos compostos por peso corporal, HbA1c e pressão arterial reduziram a um nível de significância expressivo ($p<0,001$). Houve benefício dose-dependente.
Neal <i>et al.</i> (2017)	10.142	6,5 anos	Canaglifozin 100 mg vs Canaglifozin 300 mg vs Placebo	Os pacientes atribuídos à Canaglifozin mostraram uma redução significativa no <i>endpoint</i> primário composto por MACE (taxa de risco de 0,86; IC95%, 0,75 a 0,97; $p < 0,02$ para superioridade) e nas hospitalizações por IC. Além disso, experimentaram uma redução na progressão da albuminúria, com otimização na taxa de filtração glomerular e na terapia de substituição renal. Em relação aos parâmetros cardiometabólicos, houve diminuição ($p < 0,001$) para todas as comparações (HbA1c, PAS e colesterol LDL), com aumento significativo de HDL. Houve benefício dose-dependente.

Nicholls <i>et al.</i> (2016)	17.160	4,2 anos	Dapagliflozin 10 mg vs Placebo	Os dois principais resultados de eficácia foram MACE ($p < 0,001$ para não inferioridade) e um composto de morte cardiovascular ou hospitalização por IC (taxa de risco de 0,83; IC95%, 0,73-0,95; $p = 0,005$), com semelhança entre os subgrupos do estudo. Além disso, houve diminuição no resultado composto renal (taxa de risco de 0,76; IC 95%, 0,67-0,87), morte por qualquer causa e HbA1c.
Zinman <i>et al.</i> (2015)	7.020	3,1 anos	Empagliflozin 10 ou 20 mg vs Placebo adicionados a terapia padrão	O grupo Empagliflozin alcançou uma redução significativamente menor no resultado primário, composto por MACE ($p < 0,04$ para superioridade e IC 95%, 0,74-0,99). Além disso, resultou em risco menor de morte por causas cardiovasculares ($p < 0,001$), morte por qualquer causa ($p < 0,001$) e hospitalização por IC ($p = 0,002$).

Fonte: os autores (2020).

3.3.2 Estudos de intervenção em pacientes obesos

Foram seis estudos com análise específica para os fármacos que atuam na obesidade (Tabela 2). Os principais achados estimaram alterações nos parâmetros metabólicos (perda de peso, redução da CA e otimização do perfil lipídico) e comprovaram que não estão relacionados ao aumento do risco cardiovascular, o que evidencia segurança da terapia. Além disso, foram constatadas melhorias no índice de resistência insulínica (33%); pressão arterial (33%); biomarcadores cardiovasculares (17%); proporção albumina/creatinina (17%); apoproteína B (17%) e qualidade de vida (33%). Todavia, apenas uma terapia demonstrou benefício na perda de peso em longo prazo, sem ganho de peso adicional após a finalização do tratamento.

Tabela 2 – Obesidade

Autor (ano)	Amostra	Duração	Intervenção	Principais achados
Allison <i>et al.</i> (2011)	1.267	46 semanas	Phentermine 15 mg + Topiramate 92 mg vs Placebo	A terapia combinada estabeleceu uma redução significativa no <i>endpoint</i> primário de perda de peso ($p < 0,001$). Em relação aos parâmetros cardiometabólicos, houve diminuição ($p < 0,0001$) para todas as comparações (CA, HbA1c, Pressão arterial e colesterol LDL), com aumento significativo de HDL.
Apovian <i>et al.</i> (2013)	1.496	56 semanas	Naltrexone 32 mg + Bupropion 360 mg vs Placebo	Obteve alta significância na perda de peso como <i>endpoint</i> primário ($p < 0,001$). Houve redução significativa nos marcadores cardiometabólicos estudados, como CA, TAG, colesterol LDL e índice de resistência insulínica ($p < 0,0001$ para todas as comparações).
Davies <i>et al.</i> (2015)	843	68 semanas	Liraglutide 3 mg vs Liraglutide 1,8 mg adicionados ao déficit alimentar de 500kcal/dia e aumento da	Houve impacto significativo na perda de peso como <i>endpoint</i> primário ($p < 0,001$). Houve comprovação alta eficácia em parâmetros cardiometabólicos como CA, HbA1c, Índice de resistência à insulina, pressão arterial, níveis de HDL, LDL, colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL-C), ácidos graxos livres e TAG. Também demonstrou evidências em níveis de biomarcadores

			atividade física (15min/sem)	cardiovasculares (proteína C reativa de alta sensibilidade, adiponectina, fibrinogênio e inibidor do ativador do plasminogênio 1).
Fidler <i>et al.</i> (2011)	4.008	1 ano	Lorcaserin 10mg duas vezes ao dia vs Locarserin 10mg uma vez ao dia vs Placebo	Foi eficaz na perda de peso corporal, através do IMC e CA, como <i>endpoint</i> primário (p<0,001). Ademais, houve redução significativa nos marcadores cardiometabólicos estudados, TAG, colesterol LDL, PAS e PAD (p<0,001 para todas as comparações), bem como diminuição na apoproteína B (p<0,0001) e qualidade de vida (p<0,0057).
Nissen <i>et al.</i> (2016)	8.910	1,4 anos	Naltrexone 32 mg + Bupropion 360 mg vs Placebo	Apesar de não alcançar de forma significativa o <i>endpoint</i> primário composto por MACE (IC 95% 0,57-1,34), a terapia comprovou superioridade em relação a perda de peso e redução da CA (p<0,001) e que o medicamento não está relacionado a duplicação de risco cardiovascular.
Schauer <i>et al.</i> (2017)	150	5 anos	Comparação de terapia médica vs <i>By-pass</i> vs Gastrectomia vertical / STAMPEDE	O tratamento com <i>by-pass</i> foi superior no <i>endpoint</i> primário determinado pela HbA1c (p=0,03), com significativa redução de peso corporal (p<0,001). Além disso, foi eficaz na melhora de parâmetros cardiometabólicos como TAG, LDL, proporção de albumina creatinina (p<0,05), bem como na qualidade de vida dos participantes (p<0,05). A cirurgia foi efetiva em perda de peso a longo prazo, sem ganhos após a terapia (p<0,001).

Fonte: os autores (2020).

3.3.3 Estudos com intervenção em pacientes dislipidêmicos

Sete estudos demonstraram eficácia cardiovascular em pacientes com dislipidemia (Tabela 3). Os principais achados envolveram a otimização do perfil lipídico, que esteve presente em todas as intervenções, tais como desfechos cardiovasculares, com expressiva redução do desfecho composto por MACE em 58%. Ademais, foram observados decréscimos específicos em tromboembolismo venoso (14%); níveis de proteína C reativa (29%); hipertrigliceridemia (14%); hospitalização por angina estável e revascularização coronariana (29%). Todos as intervenções foram consideradas eficazes, com benefícios em longo prazo, mesmo após a descontinuação da terapia.

Tabela 3 – Dislipidemia

Autor (ano)	Amostra	Duração	Intervenção	Principais achados
Bohula <i>et al.</i> (2015)	18.144	86 meses	Sinvastatina 40mg vs Sinvastatina 40mg + Ezetimibe 10mg vs Placebo	A terapia combinada de sinvastatina com Ezetimibe foi associada a uma melhoria significativa do <i>endpoint</i> primário composto por MACE ($p<0,001$), com diminuição de impacto no LDL duplo e Proteína C reativa ($p<0,001$). Para todos esses efeitos, houve uma redução compatível na diminuição de 22% em eventos cardiovasculares para cada 1 mmol de LDL.
Ginsberg <i>et al.</i> (2010)	5.518	4,7 anos	Fenofibrato 160mg + Sinvastatina 40mg vs Placebo plus Sinvastatina 40mg	Constatou-se que a adição de Fenofibrato à sinvastatina não reduziu os resultados cardiovasculares no desfecho primário composto por MACE ($p=0,32$), sendo seu efeito limitado apenas a redução da hipertrigliceridemia. Portanto, os fibratos não podem ser rotineiramente recomendados para redução do risco cardiovascular em pacientes com DM II na ausência de hipertrigliceridemia.
Nicholls <i>et al.</i> (2016)	968	78 semanas	Evolocumab 420mg vs Placebo	Foi identificado que o Evolocumab é superior ao placebo na redução dos eventos cardiovasculares, com alta significância no desfecho primário composto por MACE, hospitalização por angina instável e taxas de revascularização coronariana ($p<0,0001$). Todos esses efeitos estão concatenados a reduções de 59% em LDL e Proteína C reativa ($p<0,0001$).
Ridker <i>et al.</i> (2012)	17.603	5 anos	Rosuvastatina 20mg vs Placebo	A Rosuvastatina foi associada a 52% de redução no <i>endpoint</i> primário composto por MACE ($p=0,0001$) e 53% no tromboembolismo venoso ($p=0,05$), com redução na mortalidade.
Robinson <i>et al.</i> (2015)	2341	78 semanas	Alirocumabe 150mg vs Placebo, adicionados a terapia hipolipemiante.	Examinou o efeito do Alirocumabe em pacientes com LDL-C acima de 70mg/dl e com alto risco cardiovascular, com redução média do LDL-C em 62% ($p<0,001$), que foi associado a uma redução no composto MACE, hospitalização por angina instável e morte por doenças coronarianas (IC 95% 0,31 a 0,9; $p=0,02$).
Sabatine <i>et al.</i> (2017)	27.564	2,2 anos	Evolocumab 420 mg por mês vs Placebo	A utilização do Evolocumab foi associada a redução no <i>endpoint</i> primário composto por MACE, hospitalização por angina estável e revascularização coronariana ($p<0,001$; IC 95% 0,79 a 0,92), sob uma redução percentual de LDL de 59% ($p<0,001$).

Fonte: os autores (2020).

3.3.4 Estudos de intervenção em pacientes hipertensos

Apenas dois estudos, no período compreendido pela revisão, demonstraram a eficácia dos agentes anti-hipertensivos nos eventos cardiovasculares, a partir de todos os critérios de inclusão e exclusão (Tabela 4). Seus efeitos benéficos envolveram impacto no composto MACE, com destaque para o componente de mortalidade cardiovascular e mortalidade por AVC (100%), bem como síndrome coronariana aguda e hospitalização por IC com a terapia intensiva para HAS (50%). Ademais, um estudo comprovou que o tratamento para redução da pressão arterial é potencializado pela adição de agentes hipolipemiantes, sendo que a atorvastatina elevou a eficácia de prevenção da mortalidade cardíaca e DAC.

Tabela 4 – Hipertensão

Autor (ano)	Amostra	Duração	Intervenção	Principais achados
Gupta et al. (2018)	8.580	15,7 anos	Anlodipina vs Atenolol, em 2 braços (Atorvastatina vs placebo).	Mostrou benefícios adicionais na terapia com Anlodipino, quando comparado com Atenolol, tanto na incidência de mortalidade cardiovascular (p=0,08) quanto por mortalidade por AVC (p=0,0305), independente dos níveis de pressão arterial atingidos. O braço hipolipemiante com atorvastatina demonstrou diminuição tanto na mortalidade geral por causas cardiovasculares (p=0,0395), quanto específica por DAC.
Wright et al. (2015)	9.361	3,26 anos	Tratamento padrão (PAS < 140mmHg) vs Tratamento intensivo (PAS <120mmHg).	A terapia intensiva obteve maior relevância na redução do desfecho primário composto por MACE, outras síndromes coronárias agudas, AVC, IC ou morte por causas cardiovasculares (IC 95% 0,60-0,90, p<0,001), bem como a mortalidade por todas as causas (p=0,003).

Fonte: os autores (2020).

3.4 DESCRIÇÃO DAS INTERVENÇÕES NÃO FARMACOLÓGICAS DOS ESTUDOS

3.4.1 Estudos com intervenções em modificação do estilo de vida

Dez estudos priorizaram a terapia não medicamentosa (Tabela 5). Todas as intervenções apresentaram resultados de melhoria em parâmetros metabólicos, como perda de peso corporal e diminuição da CA. Os destaques particulares de cada mediação envolveram reduções significativas de eventos cardíacos e vasculares, como composto MACE (10%); biomarcadores cardiovasculares (10%); AVC Não Fatal (10%); redução da progressão da placa carotídea (10%) e índices de função vascular periférica (10%). Além disso, é substancial enfatizar os resultados de impacto expressivo em parâmetros cardíacos e metabólicos (70%). Tais evidências demonstram o quanto as modificações de estilo de vida apresentam magnitude, sendo um pilar essencial de tratamento em pacientes com SM, para prevenir eventos cardíacos.

Tabela 5 - Modificações de Estilo de vida

Estudo	Amostra	Duração	Intervenção	Principais achados
Álvarez et al. (2018)	96	12 semanas	Treinamento resistido, com intensidade de 20-50% em uma repetição máxima, seguido por um projeto intervalado de alta intensidade, com repetições aumentadas. Europeus vs ameríndios	A intervenção induziu reduções significativas em ambos os grupos étnicos que receberam treinamento específico de exercícios de resistência, adquirindo uma relevante mudança na massa corporal, gordura corporal, massa muscular e colesterol total (p<0,0001 para todas as comparações). Todavia, a CA diminuiu significativamente apenas no grupo Europeu (p<0,0001), denotando mais benefícios cardiometabólicos.

Byrkjel and <i>et al.</i> (2016)	137	1 ano	Treinamento aeróbico e resistido combinados (duas vezes por semana, 60 minutos por sessão); escala de esforço percebido de Borg (EPR \geq 15) vs Grupo controle.	Comprovou uma interação significativa entre o efeito do treinamento físico e a presença de placas carotídeas ($p=0,013$). Nesse sentido, houve redução da progressão placa carotídea no grupo do exercício, principalmente em pacientes com fatores de risco ($p = 0,010$; IC95% 0,011-0,038).
Conraads <i>et al.</i> (2014)	200	12 semanas	Treinamento intervalado aeróbico (90-95% do pico da frequência cardíaca) vs Treinamento contínuo aeróbico (pelo menos 70-75% do pico da frequência cardíaca).	Constatou impacto significativo no pico de VO ₂ máximo e dilatação mediada por fluxo nos dois grupos ($p<0,001$). O treinamento intervalado aeróbico e o treinamento contínuo melhoram igualmente o pico de VO ₂ e a função vascular periférica, sendo seguros em pacientes com doenças coronarianas. Além disso, a PAD em repouso e HDL melhoraram significativamente após o treinamento ($p<0,01$).
Estruch <i>et al.</i> (2013)	7447	4.8 anos	Dieta mediterrânea com azeite extravirgem 1L vs dieta mediterrânea suplementada com nozes mistas (7,5g de avelã, 7,5g de amêndoas) vs dieta controle	Os indivíduos que aderiram à dieta alcançaram uma redução significativa no resultado primário, composto por MACE ($p<0,009$ no subgrupo azeite e $p<0,02$ no subgrupo nozes), com destaque para a diminuição do AVE não fatal ($p<0,003$).
Gallego <i>et al.</i> (2016)	91	6 meses	Dietas com redução de energia proteína 20% vs 27% vs 35%.	A intervenção com dieta composta com 35% proteína resultou em maior diminuição de parâmetros cardiometabólicos, ocorrendo reduções significativas de adiposidade visceral, lipídios e resistência à insulina ($p<0,05$).
González <i>et al.</i> (2019)	5373	12 meses	Grupo controle vs Grupo dieta mediterrâneo	O grupo sujeito a dieta do mediterrâneo resultou em significativa diminuição dos parâmetros cardiometabólicos como PAS, TAG, peso, CA, glicemia de jejum e HbA1c ($p< 0,001$ para todas as comparações).
Ramos <i>et al.</i> (2017)	99	16 semanas	Treino de intervalado de moderada intensidade (MICT) vs Treino de intervalado de alta intensidade e alto volume (4 HIIT) vs Treino de intervalado de alta intensidade e baixo volume (1HIIT)	Verificou que o HIIT de baixo volume (51min / semana) foi tão eficaz quanto o HIIT de alto volume (114min / semana) e MICT (150 min / semana) na melhoria da gravidade da SM ($p= 0,08$). Todavia HIIT de menor volume (1HIIT) foi mais eficaz que o HIT de maior volume e MICT na magnitude de modificação dos parâmetros cardiometabólicos (HDL, frequência cardíaca, PAS, PAD e CA).
Ring <i>et al.</i> (2015)	212	4 meses	Caminhada nórdica (com bastões) por 5 horas semanais durante 4 meses vs Grupo controle.	Apesar da ausência de significância dos resultados nos parâmetros bioquímicos, o programa de caminhada foi associado a melhora de inúmeros parâmetros cardiometabólicos, como peso, PAS, PAD e espessura da parede arterial ($p<0,001$ para todas as comparações).
Stroes <i>et al.</i> (2017)	162	12 semanas	Ômega-3 2 g vs azeite 2 g por dia	Comprovou a superioridade do Ômega-3, com uma redução significativa no <i>endpoint</i> primário composto por diminuição de biomarcadores de risco cardiovascular, como TAG e colesterol não-HDL ($p<0,001$).
Zibaeenezhad <i>et al.</i> (2017)	100	90 dias	Óleo de nozes vs Placebo	Demostrou que o consumo de óleo de nozes resultou em uma diminuição significativa de parâmetros cardiometabólicos como colesterol total e nível de LDL ($p<0,001$ para todas as comparações).

Fonte: os autores (2020).

4 DISCUSSÃO

A proposta da presente revisão sistemática envolve contribuir com a literatura em diferentes perspectivas, incluindo o papel das principais terapias que modulam os parâmetros cardiovasculares em diferentes estratégias, de forma a estabelecer a eficácia e segurança dos programas aplicados em pacientes com SM. Em síntese, os principais achados, conforme questionado nas perguntas iniciais, demonstraram a possibilidade de evitar agravamentos e melhorar o prognóstico dos pacientes com SM, por meio de terapias de impacto na morbimortalidade cardiovascular, principalmente se instituídas precocemente. As diretrizes recomendam que o tratamento da SM seja realizado de forma isolada, intervindo em cada componente, como HAS, obesidade, controle glicêmico e redução do colesterol sérico¹⁷.

4.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

A média dos ensaios envolveu um número considerável de pacientes, e a maioria dos estudos forneceu benefícios a partir de um acompanhamento em longo prazo. Na linha de base, as características demográficas e clínicas apresentaram um padrão diferente em relação às faixas etárias, uma vez que tal doença remete uma maior prevalência com o avançar da idade, possivelmente por fatores ateroscleróticos acumulados¹⁸. Além disso, houve unanimidade nas alterações do perfil metabólico independentemente do tratamento avaliado, sendo a maioria dos pacientes obesos, intolerantes à glicose, hipertensos ou pré-hipertensos e dislipidêmicos. Isso também é elucidado em outro estudo, que verificou que a presença de um critério da SM pode agravar outros fatores metabólicos, acrescentando inúmeros agravos, que em conjunto, podem contribuir para um risco aumentado de DCV². Tais achados conferem a morbidade dos FR da SM e denotam a necessidade de investigar cada FR da SM, independente do critério apresentado pelo paciente.

4.2 ESTUDOS DE INTERVENÇÃO EM PACIENTES DIABÉTICOS

Foi constatado que a presença de DM II é um dos preditores mais fortes de DCV¹⁹. Nos últimos dez anos, inúmeros estudos sugeriram benefícios de classes específicas para DM II, independente do efeito glicêmico. Os análogos do glucagon-like peptide-1 (GLP-1) e os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) exercem efeitos na via fisiológica das incretinas e apesar de os inibidores da DPP-4 não demonstrarem redução de DCV²⁰, os agonistas GLP-1 (Liraglutide, Semiglutide e Albiglutide) apresentam alta segurança para prevenção do composto MACE e aperfeiçoamento de marcadores prognósticos de

integridade vascular²¹. Além disso, são efetivos na diminuição dos FR metabólicos, como peso corporal, resistência à insulina, progressão para albuminúria, perfil lipídico e pressão arterial, sem causar hipoglicemia²¹⁻²³. Seus eventos adversos graves são raros e envolvem retinopatia²⁴, pancreatite aguda, carcinoma pancreático^{22,23}, aumento de amilase e lipase²⁴. Nesse sentido, os agonistas GLP-1 são altamente relevantes para diabéticos com risco de DCV, por atrasar ou reverter sua progressão.

Os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT-2), que atuam no túbulo proximal do néfron inibindo o transporte glicose, foram eficazes na redução de fatores metabólicos e DCV com os agentes Empaglifozin, Dapaglifozin e Canaglifozin, a partir de mecanismos multidimensionais, como melhorias na rigidez arterial, função cardíaca, demanda de oxigênio²⁵, fatores cardiorrenais²⁶, redução de ácido úrico, hiperglicemia, peso corporal, adiposidade visceral e pressão arterial²⁷. Todos os fármacos foram capazes de reduzir o conjunto MACE e a hospitalização por IC, com destaques específicos em redução absoluta do risco de mortalidade geral e mortalidade cardiovascular²⁸; progressão da albuminúria e otimização na taxa de filtração glomerular^{29,30}. É válido ressaltar que o estudo DAPA-HF verificou redução de mortalidade de 26% com o uso da Dapaglifozin em portadores de IC com fração de ejeção reduzida, independentemente de ser ou não diabético do tipo³¹. Os efeitos adversos mais comuns dessa classe envolvem as infecções genitais e o risco aumentado de amputações e fraturas que foi observado em apenas um ensaio²⁹. Evidências mais antigas também relataram vantagens da Metformina no perfil metabólico³² e DCV, sendo que o Estudo UKPDS, em um seguimento médio de 10,7 anos referiu uma redução absoluta de 7,1% na mortalidade por todas as causas³³. Em vista disso, os inibidores da SGLT-2 demonstraram ser a escolha terapêutica de maior impacto, por reduzirem riscos cardiovasculares, renais e metabólicos, com interferências até mesmo em pacientes não diabéticos.

4.3 ESTUDOS DE INTERVENÇÃO EM PACIENTES OBESOS

Nessa perspectiva, estudos com intervenção em pacientes obesos também foram efetivos, principalmente pela redução unânime no peso corporal e CA, com efeito dose-dependente³⁴. O Liraglutide, no estudo The SCALE, destacou-se por alta relevância na constatação de efeitos combinados no IMC, HbA1c, nível de insulina, nível de peptídeo C, nível de pró-insulina, índice de resistência insulínica, pressão arterial, perfil lipídico e biomarcadores cardiovasculares (proteína C reativa, adiponectina, fibrinogênio e inibidor do ativador do plasminogênio)³⁴, sendo tais achados ratificados pelo estudo LEADER²².

Apesar de comprovada eficácia na redução de peso corporal, CA e parâmetros metabólicos^{35,36}, o estudo LIGHT, cujo julgamento final foi interrompido, demonstrou que a combinação Naltrexona-Bupropiona obteve efeitos inconsistentes na redução do conjunto MACE e hospitalização por angina instável, com aumento pressão arterial e frequência cardíaca³⁵. Tais achados, combinados com efeitos colaterais no trato gastrointestinal e Sistema Nervoso Central (SNC)³⁵, denotam que essa combinação precisa ser utilizada com cautela.

Mediante a essas constatações, o estudo EQUIP, estimado para demonstrar a eficácia da combinação Phentermine/Topiramate forneceu melhorias em todos os parâmetros metabólicos, mas seus efeitos adversos no SNC (depressão, irritabilidade, parestesias e ideação suicida) e o aumento da frequência cardíaca limitam seu uso³⁷. O estudo BLOSSOM, com Lorcaserin, um novo agonista seletivo do receptor de serotonina 5HT_{2C}, determinou segurança na utilização do fármaco, com benefícios em todos os parâmetros metabólicos, qualidade de vida e, principalmente, conseguiu comprovar que a sua utilização não aumentou a incidência de valvopatias, que poderia ocorrer com agentes não seletivos serotoninérgicos³⁸. Ademais, o Estudo STAMPEDE confirmou que a cirurgia bariátrica, quando comparada com o tratamento medicamentoso, apresentou alto impacto com capacidade de normalizar os parâmetros de HbA_{1c} na maioria dos pacientes, aprimorar inúmeros marcadores metabólicos e melhorar a qualidade de vida³⁹. Destaca-se ainda, que o *by-pass* não teve ganhos adicionais de peso, o que contrasta com 19% dos medicamentos comparados, cuja finalização do tratamento resultou em perda de seus efeitos³⁹. Estudos mais antigos com o Orlistat, um inibidor da lipase, evidenciaram diminuição no LDL e HDL, o que pode ser desfavorável do ponto de vista cardiometabólico^{40,41}. Por sua vez, o Liraglutide é o medicamento mais promissor no tratamento para obesidade, demonstrando efeitos em todos os biomarcadores metabólicos e cardiovasculares, às custas de raros efeitos colaterais.

4.4 ESTUDOS DE INTERVENÇÃO EM PACIENTES DISLIPIDÊMICOS

As estatinas agem como inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA redutase), que aumenta a expressão hepática dos receptores LDL da superfície celular, reduzindo assim as partículas circulantes dessa lipoproteína⁴². Além das alterações no metabolismo do colesterol, elas apresentam propriedades anti-inflamatórias, estabilizam e retraem placas ateroscleróticas e melhoram a disfunção endotelial⁴³, o que implica em reduções significativas no risco cardiovascular, como

corroborado por todos os ensaios desta revisão. Análises recentes denotam que tanto a Rosuvastatina, quanto Sinvastatina isolada ou combinada ao Ezetimibe, através dos ajustes consideráveis nos níveis de LDL, reduziu significativamente o composto MACE⁴⁴, sendo substanciais para prevenção primária e secundária, com tendência à redução da mortalidade por todas as causas^{44,45} tromboembolismo venoso⁴⁴; níveis de proteína C reativa⁴⁵ e eventos vasculares⁴⁶. Atualmente, os fibratos não são rotineiramente recomendados para redução do risco cardiovascular, pois não certificaram benefícios na ausência de hipertrigliceridemia⁴⁷. Em recente estimativa, os inibidores da proproteína convertase subtilisina/cexina tipo 9 (PCSK9), como Evolocumab e Alirocumab, comprovaram alto impacto⁴⁸, principalmente em pacientes que não alcançaram as metas de LDL na terapia com estatinas, uma vez que ao regularem os níveis de LDL e proteína C^{30,49}, reduzem expressivamente o MACE, hospitalização por angina instável e revascularização coronariana^{30,49,50}, sendo uma ótima alternativa para pacientes refratários, apesar de seu alto custo. A partir dessas constatações, recomenda-se que a terapia inicial com estatinas seja realizada em todos os pacientes que demonstrem risco cardiovascular intermediário e alto, com evidências consistentes de benefícios durante a terapia e após o término e em caso de refratariedade, a administração conjunta dos inibidores da PCSK9 também é aconselhada.

4.5 ESTUDOS DE INTERVENÇÃO EM PACIENTES HIPERTENSOS

Considerando a terapia anti-hipertensiva, apenas dois ensaios clínicos recentes da busca corresponderam aos critérios aplicados por essa revisão e foram significativamente benéficos em eventos macrovasculares. O estudo ASCOT evidenciou o papel da terapia com Anlodipino na redução das mortalidades cardiovascular, por AVC e por doenças coronarianas, principalmente com associação às estatinas⁵¹. Enquanto o estudo SPRINT demonstrou redução significativa no composto MACE e na mortalidade, a partir do controle intensivo da pressão arterial, com níveis de PAS < 120 mmHg⁵². Por outro lado, um estudo mais antigo e observacional, UKPDS 36, com 8,4 anos de acompanhamento, constatou que uma redução de 10 mmHg da PAS diminuiu em 12% a mortalidade cardiovascular e IC, bem como 19% o risco de AVC⁵³. O HOPE foi um estudo randomizado antigo, que estimou os benefícios do uso de inibidores da enzima conversora da angiotensinogênio (IECA) em populações com alto risco cardíaco, com redução absoluta de 3,8% para o resultado composto por MACE e 1,8% na mortalidade geral⁵⁴. O Losartan, representante da classe dos bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA),

no estudo LIFE, também foi eficaz na redução absoluta de 5,2% no conjunto MACE, quando comparado com Atenolol, em 4,7 anos⁵⁵. É válido ressaltar, conforme descrito em uma metanálise de rede, que inúmeras classes medicamentosas comprovaram diminuição de sobrevida em pacientes com IC, sendo que a combinação IECA, Beta-bloqueadores e Antagonistas dos Receptores Mineralocorticoides forneceu redução de mortalidade de 56% nesse grupo específico⁵⁶. Dessa forma, é possível perceber que diversos agentes possuem efeitos benéficos, desde que a pressão arterial seja controlada de forma intensiva, com destaques recentes para a terapia com Anlodipino, que comprovou alta relevância na redução de DCV.

4.6 ESTUDOS DE INTERVENÇÃO NÃO FARMACOLÓGICA EM MODIFICAÇÃO DO ESTILO DE VIDA

4.6.1 Dieta

Em relação à MEV, a restrição energética através da dieta é substancial para benefícios cardiovasculares. Dentre os ensaios clínicos incluídos nesta revisão, a perda ponderal de pelo menos 5% do peso inicial foi obtida por restrição no total de energia ingerida, independentemente da composição de macronutrientes^{57,58}, sendo que essa perda ponderal isolada é capaz de reduzir inúmeros fatores de risco relacionados a DCV. Ademais, repercussões benéficas cardiovasculares são atribuídas à dieta do tipo mediterrâneo, principalmente quando constituída por azeite e nozes, devido a riqueza em antioxidantes e anti-inflamatórios, que gera diminuição acentuada no desfecho composto por MACE, nas taxas de eventos coronarianos e na mortalidade por outras causas⁵⁹, além de diminuir de forma expressiva parâmetros cardiometabólicos^{58,60}. Outros ensaios também resultaram em reduções significativas de perda de gordura visceral e resistência insulínica⁵⁷, assim como melhorias no perfil lipídico^{57,61}. É fundamental o entendimento de que a influência de outros fatores ambientais, como o nível de atividade física dos indivíduos também aperfeiçoam essa terapia.

4.6.2 Atividade Física

Nesse contexto, as intervenções relacionadas à atividade física ofereceram alterações em relação ao peso corporal, CA e resistência à insulina^{62,63}. Houve relatos de perda gordura corporal, ganho de força muscular e aperfeiçoamento do perfil lipídico^{62,63}, com redução de inúmeros parâmetros cardiometabólicos como pressão arterial e frequência cardíaca⁶³⁻⁶⁵, o que corrobora para diminuir os riscos de DCV. Além disso,

evidências mais singulares foram observadas, como o resultado da caminhada nórdica por 4 meses que diminuiu a espessura da parede arterial⁶⁴; a combinação de treinamento aeróbico com resistido que resultou em redução da progressão da placa carotídea em pacientes com FR⁶⁶ e o treinamento com elevação de frequência cardíaca que impactou no pico de VO₂ máximo e dilatação mediada por fluxo nas artérias, denotando melhora da função vascular periférica em pacientes com DAC⁶⁵. Um estudo experimental, não relatado na revisão, demonstrou ainda que o treinamento resistido implica em níveis circulantes mais baixos de citocinas prejudiciais, envolvendo diminuição de DCV, através da modulação o perfil inflamatório⁶⁷. Os desfechos atingidos denotam que tanto o programa de treinamento aeróbico quanto resistido são benéficos na consolidação da perda de peso e parâmetros metabólicos, sendo estratégias promissoras para a prevenção e o tratamento da SM. No entanto, o tipo de atividade, bem como a duração desses programas de intervenções depende da preferência e comorbidades de cada paciente.

Em suma, os achados dos ensaios devem ser interpretados à luz de algumas limitações. O uso de critérios rigorosos de inclusão e exclusão evidenciou heterogeneidade estatística e conceitual nas terapias, principalmente pelas diferenças na linha de base entre os estudos, o que inviabilizou a unificação dos dados para construção de uma meta-análise. O relato limitado de intervenções impediu uma avaliação mais aprofundada das diferenças nas terapias modificadoras de risco, como observado em alguns ensaios que priorizaram o tratamento farmacológico para hipertensão e obesidade. Finalmente, a maioria dos estudos incluídos não demonstrou se os benefícios permanecem mesmo após a suspensão da intervenção e determinadas classes medicamentosas de relevância no risco cardiovascular ainda possuem uso limitado ao setor privado, pelo menor custo-benefício atribuído.

Em síntese, terapias e estratégias recentes começaram a demonstrar promessas que mitigam o risco cardiovascular em pacientes com SM. Os dados descritos nesta revisão devem lembrar abordagens para prevenção primária e secundária nesta coorte, além de estratégias bem estabelecidas de modificação e reorganização do estilo de vida. Espera-se que pesquisas futuras continuem a lançar luz sobre novas maneiras de melhorar a saúde cardiovascular para esse grupo crescente de pacientes em risco.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SM apresenta incidência crescente nas taxas mundiais e acarreta um risco dramaticamente aumentado de eventos cardiovasculares. As terapias e estratégias de

gerenciamento comprovaram contribuição na redução desse risco, sendo considerada primordial a aderência às MEV. Embora a redução agressiva da hemoglobina A1c por si só não demonstre reduzir as complicações macrovasculares, o uso de Metformina, inibidores da SGLT-2 e agonistas do GLP-1 podem reduzir individualmente o risco cardiovascular. Em relação à farmacologia para a obesidade, o Liraglutide destacou-se por comprovar eficácia em todos os desfechos de interesse, sendo que as outras opções como Naltrexona/Bupropiona; Phentermine/Topiramate e Locarserin devem ser individualizados por conta de seus efeitos colaterais. Vale ressaltar que a cirurgia bariátrica é considerada um procedimento seguro e com efeitos em longo prazo para pacientes com indicações.

As estatinas são a base da terapia hipolipemiante, principalmente risco cardíaco elevado, com efeitos cardiovasculares benéficos secundários à redução do LDL-C e aos seus efeitos pleiotrópicos, que são potencializados pela adição do Ezetimibe. Em caso de refratariedade, os inibidores da PCSK9 reduzem os eventos LDL-C e eventos cardiovasculares além da terapia com estatina com dose máxima. Nesse sentido, a maioria das evidências sugere que a redução da pressão arterial melhora os desfechos cardiovasculares, e inúmeras classes são implicadas em redução de mortalidade e de hospitalização por insuficiência cardíaca pela ação nesse componente metabólico. Em conclusão, apesar da ausência da estatística de meta-análise que indique a melhor evidência entre todos os estudos, acreditamos que esses dados reforcem a necessidade de investigação de todos os componentes da SM para que abordagens na prevenção primária e secundária sejam realizadas, a fim de reduzir a morbimortalidade por fatores passíveis de modificação pelas terapias aqui descritas.

REFERÊNCIAS

Ramírez-Vélez R, Saavedra JM, Lobelo F, Celis-Morales CA, Del Pozo-Cruz B, et al. Ideal Cardiovascular Health and Incident Cardiovascular Disease Among Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2018; 93:1589. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30274906/> Acesso em: 28 jun. 2020.

Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139:e56. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30700139/> Acesso em: 27 jun. 2020.

Chen Q, Zhang Y, Ding D, Li D, Xia M, Li X, et al. Metabolic syndrome and its individual components with mortality among patients with coronary heart disease, *Int J Cardiol*, Philadelphia, 2016; 224:1 8-14, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27599384> Acesso em: 02 mai. 2020.

Martin A, Neale EP, Batterham M, Tapsell LC. Identifying metabolic syndrome in a clinical cohort: Implications for prevention of chronic disease, *Prevent Med Reports*, 4:502-506, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5045945/> Acesso em: 30 jun 2020.

Park S, Lee S, Kim Y, Lee Y, Kang MW, Han K, et al. Altered Risk for Cardiovascular Events With Changes in the Metabolic Syndrome Status: A Nationwide Population-Based Study of Approximately 10 Million Persons. *Ann Intern Med* 2019; 171:875. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31766057/> Acesso em: 28. jun. 2020.

Silva SM, Luiz RR, Pereira RA. Fatores de risco e proteção para doenças cardiovasculares em adultos de Cuiabá, Mato Grosso, Brasil. *Rev bras epidemiol*, 2015; 18(2): 425-38. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1415-790X2015000200425&script=sci_arttext&tlng=pt Acesso em: 18 abr. 2020.

Yuksel HS, Şahin FN, Maksimovic N, Drid P, Bianco A. School-Based Intervention Programs for Preventing Obesity and Promoting Physical Activity and Fitness: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(1):347. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31947891/> Acesso em: 03 jun. 2020.

Rask Larsen J, Dima L, Correll CU, Manu P. The pharmacological management of metabolic syndrome. *Rev Clin Pharmacol*. 2018; 11 (4): 397–410. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29345505/> Acesso em: 04 jun. 2020.

López-Suárez A, Bascuñana-Quirell A, Beltrán-Robles M, Elvira-González J, Fernández-Palacin F, Barroso-Casamitjana E, et al. Metabolic syndrome does not improve the prediction of 5-year cardiovascular disease and total mortality over standard risk markers. Prospective population based study. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93:e212. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4602819/> Acesso em: 19 mai. 2020.

Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, Dunbar SB, Francis GS, Horwich T, et al. Contributory Risk and Management of Comorbidities of Hypertension, Obesity, Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, and Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure: A Scientific

Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016; 134:e535. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27799274/> Acesso em: 15 abr. 2020.

Khera R, Pandey A, Chandar AK, Murad MH, Prokop LJ, Neeland IJ, et al. Effects of weight-loss medications on cardiometabolic risk profiles: a systematic review and network meta-analysis. *Gastroenterology*, 2018; 154:1309–1319.e7. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.12.024> Acesso em: 15 jul. 2020.

Goyat R, Rai P, Chang J, Ponte CD, Tan X. Cardiovascular Mortality of Oral Antidiabetic Drugs Approved Before and After the 2008 US FDA Guidance for Industry: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Clin Drug Investig.* 2018;38(6):491-501. doi:10.1007/s40261-018-0639-z. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29564723/>. Acesso em: 12 mai. 2020.

Mavrakanas TA, Lipman ML. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors vs. Angiotensin Receptor Blockers for the Treatment of Hypertension in Adults with Type 2 Diabetes: Why We Favour Angiotensin Receptor Blockers. *Can J Diabetes.* 2018;42(2):118-123. doi:10.1016/j.jcjd.2017.11.006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29602404/>. Acesso em: 13 jul. 2020

Cui JY, Zhou RR, Han S, Wang TS, Wang LQ, Xie XH. Statin therapy on glycemic control in type 2 diabetic patients: A network meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2018;43(4):556-570. doi:10.1111/jcpt.12690. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29733433/>. Acesso em: 16 jul. 2020.

Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, et al. A declaração de extensão PRISMA para relatar revisões sistemáticas incorporando meta-análises de rede de intervenções de cuidados de saúde: lista de verificação e explicações. *Ann Intern Med.* 2015; 162 (11): 777-784. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222015000200335 Acesso em: 08 abr. 2020.

Methley A.M., Campbell S., Chew-Graham C., McNally R., Cheraghi-Sohi S. PICO, PICOS and SPIDER: A comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Serv. Res.* 2014; 14:579. doi: 10.1186/s12913-014-0579-0. Disponível em: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-014-0579-0> Acesso em: 28 abr. 2020.

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11368702/> acesso em: 03 jun. 2020.

Roos V, Elmstahl, S, Ingelsson E, Sundstrom J, Ärnlöv J, Lind L. Metabolic syndrome development during aging with special reference to obesity without the metabolic syndrome. *Metabolic Syndrome and Related Disorders.* Europe PMC, 2017, 15(1): 36-43. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/27754771> Acesso em: 16 jun. 2020

Ingelfinger JR, Rosen CJ. Cardiac and renovascular complications in type 2 diabetes—is there Hope? *N Engl J Med.* 2016;375(4): 380–2. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe1607413> Acesso em: 14 jun. 2020.

Karagiannis T, Bekiari E, Boura P, Tsapas A. Cardiovascular risk with DPP-4 inhibitors: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf.* 2016;7(2):36–8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4785858/> Acesso em: 16 jun. 2020.

Lambadiari V, Pavlidis G, Kousathana F, Varoudi M, Dimitrios V, Maratou E, et al. Effects of 6-month treatment with the glucagon like peptide-1 analogue liraglutide on arterial stiffness, left ventricular myocardial deformation and oxidative stress in subjects with newly diagnosed type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29310645/> Acesso em: 14 jul. 2020.

Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck M, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311–322. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27295427/> Acesso em: 04 jun. 2020

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.* Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30291013/> Acesso em: 16 jul. 2020.

Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Lawrence AL, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834–1844. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27633186/>. Acesso em: 13 abr. 2020.

Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Har R, Fagan N, Johansen OE, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13:28–28. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3915232/> Acesso: 17 mai. 2020.

Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagsaw SM, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J* 2010; 31:703–711. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2838681/> Acesso em: 27 mai. 2020.

Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2:369–384. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24795251/> Acesso em: 11 abr. 2020.

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117–2128. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26378978/>. Acesso em: 23 abr. 2020.

Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377: 644–657. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1611925>. Acesso em: 23 jul.2020

Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, Koenig W, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316(22):2373-2384. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27846344/> Acesso em: 28.jun.2020.

McMurray JJV, Solomon SD, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 381 (21), 1995-2008. 2019. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1911303> Acesso em: 09 Mai. 2020.

Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;3:CD002966. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16034881/> Acesso em: 28 Mar. 2020.

Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):854–65. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9742977/> Acesso em: 22 abr. 2020.

Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjoth TV, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial [published correction appears in *JAMA.* 2016 Jan 5;315(1):90]. *JAMA.* 2015;314(7):687-699. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26284720/> Acesso em: 01 abr. 2020.

Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, Wadden T, Buse JB, Bakris G, et al. Effect of Naltrexone-Bupropion on Major Adverse Cardiovascular Events in Overweight and Obese Patients with Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016; 315(10):990-1004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26954408/>. Acesso em: 29 abr. 2020.

Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Colleen B, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(5):935-943. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23408728/>. Acesso em: 14 jul. 2020.

Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, Peterson CA, Shwiers ML, Najarian T, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring).* 2012;20(2):330-342. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3270297/> Acesso em: 19 jun. 2020.

Fidler MC, Sanchez M, Raether B, Weissman NJ, Smith SR, Shanahan WR, et al. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the

BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab.* Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21795446/> Acesso em: 24 jun. 2020.

Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski, K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. *N Engl J Med.* 2017;376(7):641-651. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28199805/> Acesso em: 29 jul. 2020.

Swinburn BA, Carey D, Hills AP, Hooper M, Marks S, Proietto J, et al. Effect of orlistat on cardiovascular disease risk in obese adults. *Diabetes Obes Metab.* 2005;7(3):254–262. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15811142/> Acesso em: 04 jul. 2020.

Lindgarde F. The effect of orlistat on body weight and coronary heart disease risk profile in obese patients: the Swedish Multimorbidity Study. *J Intern Med.* 2000;248(3):245–254. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10971792/> Acesso em: 13 mai. 2020.

Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Merz NB, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):2889–934. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a> Acesso em: 17 jun. 2020.

Cholesterol Treatment Trialists Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18, 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a metaanalysis. *Lancet.* 2008;371(9607):117–25. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18191683/> Acesso em: 20 abr. 2020.

Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet.* 2012; 380:565–571. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22883507/> Acesso em: 21 jun. 2020.

Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, Zhou J, Murphy SA, White JA, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation.* 2015;132(13):1224-33. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26330412/>. Acesso em: 29.jul.2020.

HEART Protection Study Collaborative Group. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20,536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;378(9808):2013-2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22115874/>. Acesso em: 02.jul.2020.

ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse 3rd JR, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus [published correction appears in *N Engl J Med.* 2010 May 6;362(18):1748]. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1563-

1574. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20228404/>. Acesso em: 10 abr. 2020.

Hoe E, Hegele RA. Lipid management in diabetes with a focus on emerging therapies. *Can J Diabetes*. 2015;39(Suppl 5):S183–90. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26653256/> Acesso em: 20 jun. 2020.

Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeon J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1489-1499. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25773378/> Acesso em: 15 jul. 2020.

Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376:1713-1722. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28304224/>. Acesso em: 20.jun.2020.

Gupta A, Mackay J, Whitehouse A, Godec T, Collier T, Pocock S, et al. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial [published correction appears in *Lancet*. 2018 Oct 20;392(10156):1402]. *Lancet*. 2018;392(10153):1127-1137. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30158072/> Acesso em: 13 jul. 2020.

SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103–16. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26551272/> Acesso em: 06 jul. 2020.

Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Mathews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):412–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10938049/> Acesso em: 10 abr.2020.

Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145–53. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10639539/> Acesso em: 13 mai. 2020.

Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen E, Julius S, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002; 359(9311):1004–10. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11937178/> Acesso em: 02 jul. 2020.

Burnett H, Earley A, Voors AA, Senni M, McMurray JJV, Deschaseaux C, et al. Thirty Years of Evidence on the Efficacy of Drug Treatments for Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Network Meta-Analysis. *Circ Heart Fail* 2017; 10. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28087688/> Acesso em: 17 abr. 2020.

Mateo-Gallego R, Marco-Benedí V, Perez-Calahorra S, Bea AM, Baila-Rueda L, Lamiquiz-Moneo I, et al. Energy-restricted, high-protein diets more effectively impact cardiometabolic profile in overweight and obese women than lower-protein diets. *Clin Nutr.* 2017;36(2):371-379. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26875447/#:~:text=Conclusions%3A%20An%20energy-restricted%20diet,overall%20weight%20loss%20was%20observed>. Acesso em: 23 abr.2020.

Martínez-González MA, Fernandez-Lazaro CI, Toledo E, Díaz-López A, Corella D, Goday A, Romaguera D, et al. Carbohydrate quality changes and concurrent changes in cardiovascular risk factors: a longitudinal analysis in the PREDIMED-Plus randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2020;111(2):291-306. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31868210/>. Acesso em: 03 jun. 2020

Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet [retracted in: *N Engl J Med.* 2018 Jun 21;378(25):2441-2442]. *N Engl J Med.* 2013;368(14):1279-1290. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23432189/> Acesso em: 13 jun. 2020.

Zibaenezhad MJ, Farhadi P, Attar A, Mosleh A, Amirmoezi F, Azimi A. Effects of walnut oil on lipid profiles in hyperlipidemic type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutr Diabetes.* 2017;7(4):e259. Published 2017 Apr 10. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28394361/>. Acesso em: 18.jun.2020.

Stroes ESG, Susekov AV, de Bruin TWA, Kvarnström M, Yang H, Davidson MH. Omega-3 carboxylic acids in patients with severe hypertriglyceridemia: EVOLVE II, a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Lipidol.* 2018;12(2):321-330. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29289538/> Acesso em: 21 jun. 2020.

Álvarez C, Ramírez-Vélez R, Ramírez-Campillo R, Lucia A, Alonso-Martinez AM, Faúndez H, et al. Improvements cardiometabolic risk factors in Latin American Amerindians (the Mapuche) with concurrent training. *Scand J Med Sci Sports.* 2019;29(6):886-896. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30770586/>. Acesso em: 17 jun. 2020.

Ramos JS, Dalleck LC, Borrani F, Beetham KS, Wallen MP, Mallard AR, et al. Low-Volume High-Intensity Interval Training Is Sufficient to Ameliorate the Severity of Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord.* 2017;15(7):319-328. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28846513/> Acesso em: 01 jul. 2020.

Ring M, Eriksson MJ, Fritz T, Nyberg G, Östenson CG, Krook A, et al. Influence of physical activity and gender on arterial function in type 2 diabetes, normal and impaired glucose tolerance. *Diab Vasc Dis Res.* 2015;12(5):315-324. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26092821/>. Acesso em: 23 mai. 2020.

Conraads VM, Pattyn N, De Maeyer C, Beckers PJ, Coeckelberghs E, Cornelissen VA, et al. Aerobic interval training and continuous training equally improve aerobic exercise capacity in patients with coronary artery disease: the SAINTEX-CAD study. *Int J Cardiol.*

2015; 179:203-210. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25464446/>. Acesso em: 20 jun. 2020.

Byrkjeland R, Stensæth KH, Anderssen S, Njerve IU, Arnesen H, Seljeflot I, et al. Effects of exercise training on carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. Influence of carotid plaques. *Cardiovasc Diabetol.* 2016; 15:13. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26801098/> Acesso em: 12 jun. 2020.

Martins MS, Farinha JB, Benetti CB, Courtes AA, Duarte T, Silva JCN, et al. Positive effects of resistance training on inflammatory parameters in men with metabolic syndrome risk factors. *Nutr Hosp.* 2015;32(2):792-798. Published 2015 Aug 1. doi:10.3305/nh.2015.32.2.8696. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26268113/> Acesso em: 13 jun. 2020.