

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

Ana Luiza Scussulim Florindo Alcure Dias

Fernanda de Oliveira Salgado Pereira

Gabriel Rodrigues Vitor

Laura Rangel de Freitas Ribeiro Rocha

**BENEFÍCIOS CARDIOVASCULARES COM O USO DE
INIBIDORES DE DPP-4 NO DIABETES *MELLITUS TIPO 2***

IPATINGA

2022

Ana Luiza Scussulim Florindo Alcure Dias
Fernanda de Oliveira Salgado Pereira
Gabriel Rodrigues Vitor
Laura Rangel de Freitas Ribeiro Rocha

**BENEFÍCIOS CARDIOVASCULARES COM O USO DE
INIBIDORES DA DPP-4 NO DIABETES *MELLITUS TIPO 2***

Trabalho de conclusão de curso apresentado à UNIVAÇO-
União Educacional do Vale do Aço S.A, como requisito
parcial à graduação no curso de Medicina.

Prof. Orientador: Dr. Danilo Ribeiro de Miranda.

IPATINGA

2022

BENEFÍCIOS CARDIOVASCULARES COM USO DE INIBIDORES DA DPP-4 NO DIABETES MELLITUS TIPO 2

Ana Luiza Scussulim Florindo Alcure Dias¹; Fernanda de Oliveira Salgado Pereira¹,
Gabriel Rodrigues Vitor¹; Laura Rangel de Freitas Ribeiro Rocha¹; **Danilo Ribeiro de
Miranda²**

1. Acadêmicos do curso de Medicina da UNIVAÇO – União Educacional do Vale do Aço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina da UNIVAÇO – União Educacional do Vale do Aço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC.

Resumo

Introdução: O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma patologia prevalente que consiste em um quadro de hiperglicemia associado à resistência periférica à insulina, e outros eventos concomitantes. A doença possui etiologia multifatorial, sendo intimamente associada ao estilo de vida sedentário e a hábitos alimentares inadequados, comuns na sociedade moderna. O DM2 por si só é uma fator de risco independente para complicações cardiovasculares e cerebrovasculares. Portanto, pacientes com esta patologia são considerados de alto risco cardiovascular, possuindo elevada mortalidade e morbidade, além de gerar grandes custos em hospitalizações para o Sistema Único de Saúde (SUS). Diante desse cenário, mediante a várias opções terapêuticas atuais, torna-se fundamental abordar e analisar se os novos hipoglicemiantes orais auxiliam na proteção cardiovascular ou apresentam dano adicional. **Objetivos:** Analisar a existência de benefícios cardiovasculares para pacientes com DM2 em uso dos novos hipoglicemiantes orais (Inibidores da DPP-4). **Método:** revisão narrativa da literatura realizada a partir do levantamento bibliográfico nas bases de dados como *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e PUBMED, além de Manuais da Sociedade Brasileira do Diabetes e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia Sociedade Brasileira de Cardiologia e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia e orientações internacionais. Os artigos selecionados compreenderam o período de 2013 a 2022. **Desenvolvimento:** o estudo relevou que os inibidores DPP-4, tem eficiência no controle glicêmico de pessoas com DM2 e não tem efeito positivo ou negativo nas doenças cardiovasculares associadas. Portanto, embora esses medicamentos sejam alternativa importante no controle da DM2, especialmente considerando a multifatorialidade da DM2 e as diversas comorbidades e variáveis envolvidas, não atuam para mitigar os potenciais efeitos cardiovasculares. **Conclusão:** destacando a necessidade de ampliar os estudos, este estudo evidenciou que inibidores da DPP-4 são efetivos no controle glicêmico em DM2, não aumentam os riscos cardiovasculares e, portanto, trazem segurança em sua prescrição.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus tipo 2. Sedentarismo. Risco cardiovascular. Hipoglicemiantes.

Introdução

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é definida como uma síndrome metabólica crônica que responde por cerca de 90% a 95% de todos os casos de diabetes mellitus, acometendo especialmente adultos acima de 40 anos. Observa-se, no entanto, significativo aumento da incidência entre crianças e adolescentes em alguns países nos últimos anos (SBD, 2019).

Caracteriza-se pela deficiência na produção de insulina pelo pâncreas e/ou pela resistência periférica nos tecidos à ação da insulina. Decorrente a isso, os níveis sanguíneos de glicose se elevam, ocasionando diversas lesões micro e macrovasculares, como retinopatia, nefropatia e eventos cardiovasculares potencialmente fatais (AGUIAR; DUARTE; CARVALHO, 2019).

Em consequência ao quadro de hiperglicemia, ocorre o aumento na produção hepática de glicose, disfunção das incretinas e elevação da lipólise cursando com acréscimo de ácidos graxos livres circulantes. Além disso, ocorre um aumento da reabsorção renal de glicose e variações no déficit de síntese e secreção de insulina nas células beta pancreáticas (SBD, 2019).

Em 2017, estimou-se que cerca de 425 milhões de pessoas em todo mundo possuíam diagnóstico de DM2 entre as faixas etárias dos 20 aos 79 anos, com altas taxas de mortalidade precoce, tendo como causa principal as doenças cardiovasculares (MELLBIN; WANG; RYDÉN, 2019). Isso ocorre devido à fisiopatologia da doença e sua relação com outras comorbidades como a obesidade, hipertensão e dislipidemia (GONZALEZ; FORESTO; RIBEIRO, 2020).

A doença apresenta etiologia multifatorial, englobando fatores genéticos (não modificáveis) e ambientais (modificáveis). O fator causal modificável inclui o sedentarismo, hábitos alimentares inadequados e o estresse, que são pilares contribuintes consideráveis para obesidade e para o desenvolvimento à resistência insulínica (MELLBIN; WANG; RYDÉN, 2019).

Estima-se que desde 1980 a prevalência mundial de obesidade praticamente dobrou, sendo que em 2014 aproximadamente 39% dos adultos com 18 anos ou mais encontrava-se com sobrepeso e 13% com obesidade. Além do mais, 41 milhões de crianças menores de 5 anos apresentavam sobrepeso ou obesidade, segundo dados

epidemiológicos recentes da Organização Mundial da Saúde (OMS) (LEITNER *et al.*, 2017).

Outrossim, o DM2 também propicia à doença renal em estágio terminal e está diretamente associado a um risco elevado de insuficiência cardíaca (GONZALEZ; FORESTO; RIBEIRO, 2020). Nesse viés, as patologias cardiovasculares decorrentes do diabetes são atualmente um grave problema em saúde pública (MELLBIN; WANG; RYDÉN, 2019), pois, a relação entre DM2 e doença cardiovascular que causa o maior número de mortes e de incapacidade (STRAIN; SMITH, 2016).

Portanto, o DM2, suas causas multifatoriais, comorbidades associadas, morbimortalidade e ainda a sua cronicidade, tornam complexa a busca de tratamentos farmacológicos eficazes. As pesquisas tem evoluído substancialmente, mas ainda há dificuldades em desenvolver medicamentos e tratamentos que possibilitem o controle do DM2, sem efeitos adversos de risco (ZILLI *et al.*, 2020). Entre os principais desafios está em desenvolver fármacos que tenham bons efeitos hipoglicemiantes somados a capacidade de proporcionar melhora na insuficiência cardiovascular e renal (GONZALEZ; FORESTO; RIBEIRO, 2020).

Entre as novidades de medicamentos da classe de agente redutores de glicose estão as gliptinas (inibidores da dipeptidil peptidase-4 – DPP-4), com evidências positivas acerca da efetividade do controle do DM2. É essencial, no entanto, verificar seus potenciais efeitos adversos e se pode trazer benefícios cardiovasculares, a principal causa de mortalidade entre pessoas com DM2 (SCHEEN, 2018; ZILLI *et al.*, 2020).

Diante do exposto, esta revisão de literatura tem como objetivo Analisar a existência de benefícios cardiovasculares para pacientes com DM2 em uso dos novos hipoglicemiantes orais (Inibidores da DPP-4).

Método

Trata-se de pesquisa do tipo revisão narrativa da literatura construída a partir do levantamento bibliográfico em livros relacionados ao tema proposto, juntamente com consultas em bases de dados como *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e PUBMED, Manuais da Sociedade Brasileira do Diabetes, Sociedade Brasileira de Cardiologia e

Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia e demais orientações internacionais.

Para a pesquisa bibliográfica foram utilizados descritores em ciências da saúde (DECS): diabetes mellitus tipo 2; dipeptidil peptidase 4; fatores de risco cardiovasculares. A pesquisa foi realizada no período de Dezembro de 2020 a Março de 2022.

Na seleção temporal, foi estabelecido que seriam levados em conta trabalhos produzidos de 2013 a 2022. Também foram critérios para inclusão dos artigos periódicos com Qualis igual ou superior a B3 ou fator de Impacto superior a 0,5 (Apêndice A).

DESENVOLVIMENTO

O DM2 é definido como uma condição progressiva típica que se desenvolve a partir da deterioração gradual da função das células β pancreáticas e resistência basal à insulina (ZILLI *et al.*, 2020). É reconhecido globalmente como uma dos mais importantes problemas de saúde pública, tanto pela sua condição e comorbidades associadas, como pelos custos sociais e econômicos (12%, dos gastos globais em saúde) e ainda pela sua incidência e morbimortalidade (SBD, 2019; MELLBIN; WANG; RYDÉN, 2019).

EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO PARA O DIABETES TIPO 2

Em 2017 a da Federação Internacional de Diabetes estimou que 8,8% da população mundial com idade entre 20 e 79 anos vivia com DM2, com incidência crescente ao longo dos anos, inclusive entre pessoas com idade inferior à 18 anos (SBD, 2019). O pressuposto é de que atualmente existem 425 milhões de adultos diabéticos no mundo e que esse número alcance 629 milhões em 2045. Os países em desenvolvimento englobam cerca de 79% de todos os casos DM2 (MELLBIN; WANG; RYDÉN, 2019; SBD, 2019).

No Brasil, calcula-se que 13 milhões de pessoas estão com DM2, sendo o quarto país no ranking mundial e com aumento de mais de 50% entre homens e 28% entre mulheres nos últimos 20 anos (SBD, 2019a).

Nos próximos anos a projeção é de que em países em desenvolvimento, como

o Brasil, indivíduos de todas as faixas etárias serão atingidos, destacando-se a faixa etária de 20 a 44 anos. Já nos países desenvolvidos, o aumento da prevalência ocorre nas faixas etárias mais avançadas, devido ao aumento da expectativa de vida e ao crescimento populacional (Tabela 1) (SBD, 2019).

Tabela 1: Países com maior quantidade de indivíduos com diabetes na população adulta, contendo intervalo de confiança de 95% com projeções para 2045.

Posição	País	2017 Número de pessoas com diabetes	Posição	País	2045 Número de pessoas com diabetes
1	China	114,4 milhões (104,1 a 146,3)	1	Índia	134,3 milhões (103,4 a 165,2)
2	Índia	72,7 milhões (55,5 a 90,2)	2	China	119,8 milhões (86,3 a 149,7)
3	Estados Unidos da América	30,2 milhões (28,8 a 31,8)	3	Estados Unidos da América	35,6 milhões (33,9 a 37,9)
4	Brasil	12,5 milhões (11,4 a 13,5)	4	México	31,8 milhões (11,0 a 22,6)
5	México	12,0 milhões (6,0 a 14,3)	5	Brasil	20,3 milhões (18,6 a 22,1)
6	Indonésia	10,3 milhões (8,9 a 11,1)	6	Egito	16,7 milhões (9,0 a 19,1)
7	Federação Russa	8,5 milhões (6,7 a 11,0)	7	Indonésia	16,7 milhões (14,6 a 18,2)
8	Egito	8,2 milhões (4,4 a 9,4)	8	Paquistão	16,1 milhões (11,5 a 23,2)
9	Alemanha	7,5 milhões (6,1 a 8,3)	9	Bangladesh	13,7 milhões (11,3 a 18,6)
10	Paquistão	7,5 milhões (5,3 a 10,9)	10	Turquia	11,2 milhões (10,1 a 13,3)

Fonte: SBD (2019).

Outrossim, nos últimos anos, tem sido observado o aumento da incidência de DM2 em adolescentes, o que está associado diretamente aos fatores de riscos para a doença, especialmente àqueles relacionados aos novos hábitos da vida moderna como sedentarismo, nutrição industrializada, etc (SBD, 2019).

São fatores de risco para DM2: história familiar da doença, idade avançada, obesidade, sedentarismo, diagnóstico prévio de pré-diabetes ou diabetes mellitus gestacional (DMG) e presença de componentes da síndrome metabólica, como hipertensão arterial e dislipidemia (SBD, 2019). Os fatores de risco também estão associados aos novos cenários sociais e tecnológicos, assim como com os hábitos modernos de vida, como a rápida urbanização, transição epidemiológica, transição nutricional e maior sobrevivência dos indivíduos com diabetes (GLOVACI; FAN; WONG, 2019).

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Diagnóstico

Para o diagnóstico de DM2, a maioria dos casos se dá com base em exames laboratoriais, uma vez que a doença em grande parte se manifesta inicialmente de forma assintomática. Exames alterados devem ser repetidos em segunda amostra, exceto para os pacientes que apresentam sintomas clássicos de resistência insulínica tais como poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso. Para estes, o exame deve ser a dosagem de glicemia ao acaso, que quando maior de 200 mg/dl não há necessidade de repetir a amostra (SBD, 2019).

Os exames laboratoriais para definir as categorias de tolerância à glicose são a Glicemia em jejum (GJ) que consiste na dosagem de glicose no sangue periférico, necessitando ser realizada após o jejum de no mínimo 8 horas. Valores maiores ou iguais a 100 mg/dl e menores que 126 mg/dl são considerados como pré diabetes, e superiores ou igual a 126 mg/dl o diagnóstico de DM é estabelecido (LEROITH *et al.*, 2019).

O Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG), consiste na coleta de uma amostra do sangue periférico em jejum e uma amostra duas horas após ingestão de 75 gramas de glicose. Em fases iniciais da perda de secreção da insulina, a alteração da glicemia após a sobrecarga pode ser a única encontrada. Quando os valores estão entre 140 e 200 mg/dl o paciente está na fase de pré diabetes, e valores acima de 200 mg/dl é definida a presença da doença (SBD, 2019).

Outro exame é a dosagem da Hemoglobina Glicada (HbA1c), medida indireta da glicemia, que reflete os níveis glicêmicos dos últimos 3 a 4 meses. A glicose sanguínea liga-se de forma irreversível à hemoglobina durante o período de vida da hemácia, que é em média de 120 dias. Dessa forma, a porcentagem de hemoglobina que sofreu glicação será maior quanto mais alta for a concentração de glicose no sangue (SBD, 2019a).

Vale ressaltar que por se tratar de uma medida indireta da glicemia, os valores para a HbA1c podem sofrer variações em certos pacientes com distúrbios hematológicos, como exemplo as anemias, hemoglobinopatias ou uremia, sendo preferível para esses pacientes medidas diretas da glicose sanguínea (LEROITH *et al.*, 2019).

Desse modo, devido às possíveis alterações na determinação da HbA1c, esta deve ser feita pelo método padronizado no Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) e certificado pelo National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP). Valores da glicação da hemoglobina entre 5,7 a 6,4 % são considerados como pré DM, e números maiores ou igual a 6,5% tem-se o diagnóstico de DM (SBD, 2019).

Tratamento

O tratamento envolve a multifatorialidade da doença, a idade do paciente, o grau de avanço da DM2 e suas comorbidades, a adesão, aos hábitos de vida, entre outros aspectos (LEROITH *et al.*, 2019).

O tratamento inicial para o DM2, na maioria dos casos, se dá pela mudança no estilo de vida, incluindo dieta adequada, exercícios físicos, redução de peso e uso de Metformina. Ademais, outros fatores de risco cardiovascular como a hipertensão, obesidade e dislipidemia devem ser monitorados concomitantemente aos níveis glicêmicos (SBD, 2019).

Para a redução das complicações micro e macrovasculares decorrentes do diabetes, é necessário um controle glicêmico adequado e individualizado. Diante disso, os níveis glicêmicos devem estar o mais próximo possível dos valores normais e com menor risco de hipoglicemia ao paciente (AGUIAR; DUARTE; CARVALHO, 2019).

Atualmente há várias classes de medicamentos hipoglicemiantes com mecanismos distintos no mercado. Pode-se citar as Biguanidas, Sulfonilureias, Incretínicos, Inibidores da alfa glicosidase, Glitazonas, Inibidores dos co-transportadores de sódio e Inibidores da DPP-4. Sendo os representantes dessa última classe, a Vildagliptina, Sitagliptina, Saxagliptina e Linagliptina (SBD, 2019).

Outrossim, de acordo com a atualização de 2018 da *American Diabetes Association* (ADA, 2018), embasada em diversos ensaios de resultados cardiovasculares (CVOts - *Cardiovascular Outcome Trials*), após os passos de mudança no estilo de vida e uso de Metformina, deve-se introduzir uma droga com a finalidade de melhorar o sistema cardiovascular.

Dentre os CVOTs que apresentaram desfecho cardiovascular favorável foram os medicamentos da classe dos Inibidores do Cotransportador de Sódio-Glicose (SGLT-2) sendo a Empaglifozina e Canaglifozina e o análogo de GLP-1 a Liraglutida

(SBD, 2019).

Por fim, após instituído o tratamento, deve-se acompanhar os níveis glicêmicos dos pacientes, com o intuito de ajuste da melhor dose de acordo com a glicemia capilar. Os parâmetros usados para acompanhamento do tratamento são: hemoglobina glicada A1c (HbA1c), glicemias capilares ou plasmáticas em jejum, nos períodos pré-prandial, 2h após as refeições e à noite, antes de dormir. Sendo, a hemoglobina glicada um parâmetro crucial para acompanhamento dos pacientes diabéticos (SBD, 2019a).

METAS GLICÊMICAS NO DIABETES MELLITUS 2

As metas glicêmicas devem ser individualizadas de acordo com o perfil e o contexto clínico de cada paciente (LEROITH *et al.*, 2019). Alvos glicêmicos menos rígidos devem ser considerados nos casos de expectativa de vida reduzida. A exemplo, comorbidades limitantes (neoplasia avançada, DCV, diabetes avançada, doença renal e hepática), risco de hipoglicemia grave ou não percebida; função cognitiva e capacidade funcional comprometidas. Nestes o parâmetro referência da HbA1c seria em torno de < 8,5% (PITITTO *et al.*, 2021).

Em pacientes idosos, com mais de 65 anos, embora as metas glicêmicas não sejam específicas, a recomendação é de que os antidiabéticos sejam prescritos com o intuito de minimizar a hipoglicemia. Com isso, a Metformina deve ser a droga de escolha inicial, além da mudança no estilo de vida (LEROITH *et al.*, 2019).

Para os demais pacientes diabéticos é recomendada como meta HbA1c < 7,0%. Tal recomendação é endossada por um estudo da UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) e da DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) que evidenciaram que HbA1c abaixo desse valor contribui com a redução de complicações microvasculares no diabetes (PITITTO *et al.*, 2022).

Vale ressaltar que as novas diretrizes Americanas e Europeias têm priorizado um tratamento individualizado bem como, a importância da participação do paciente na decisão terapêutica, preconizando aguardar três meses na evolução da conduta terapêutica. Já no Brasil, a SBD propõe para reavaliação um prazo de 30 dias a três meses. (SBD, 2019).

De maneira geral, as principais metas para controle glicêmico para pacientes diabéticos estão expostas na tabela 2, de acordo com sociedades de diabetes

distintas (SBD, 2019).

Tabela 2: Metas glicêmicas de acordo com sociedades de diabetes distintas

Sociedade	Glicemia pré-prandial (mg/dl)	Glicemia pós-prandial (mg/dl)	Hemoglobina glicada (HbA1c)
ADA	80 a 130	< 180	< 7,0
IDF	< 115	< 160	< 7,0
AACE	< 110	< 140	< 6,5
SBD	< 100	< 160	< 7,0

ADA: Associação de Diabetes (American Diabetes Association); IDF: Federação Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation); AACE: Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (American Association of Clinical Endocrinologists); SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes.

Fonte: SBD (2019a).

DM2 E RISCO CARDIOVASCULAR

O termo geral Doença cardiovascular (DCV) abrange várias patologias específicas como as comorbidades ateroscleróticas (Infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico (AVC) e Insuficiência cardíaca (IC).

O diabetes por si só já é fator de risco isolado para alto risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, além de maior risco de hospitalização por IC (PAN *et al.*, 2020). Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) o diagnóstico de DM2 aumenta entre duas e cinco vezes o risco de IC, quando comparado a pessoas sem diabetes (PRÉCOMA *et al.*, 2019).

Atualmente tem-se vários estudos observacionais que foram destinados à avaliação entre as doenças com o risco cardiovascular. Em 1948, na cidade norte-americana de Framingham, foi iniciado o estudo de Framingham (*Framingham Heart Study*) cujo objetivo foi o de identificar as causas das doenças cardiovasculares (FUCHS; BIOLO; POLANCZYK, 2013).

Nesse estudo de coorte, nas primeiras análises foram identificados os fatores de risco como obesidade, hipertensão arterial, diabetes mellitus, elevação de colesterol e o sedentarismo. Grande parte do conhecimento médico atual se deve a esses estudos que ofereceram informações importantes acerca da etiologia e prevenção das doenças cardiovasculares (FUCHS; BIOLO; POLANCZYK, 2013).

No Brasil, desde 2008 o Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA Brasil), ainda em andamento e conduzido por seis instituições de ensino e pesquisa: a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), a Universidade Federal da Bahia (UFBA), a Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), a Universidade Federal de Minas

Gerais (UFMG), a Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e Universidade de São Paulo (USP) com uma coorte de cerca de 15 mil indivíduos, explora os fatores de risco e prognóstico de doenças crônicas, dentre elas o diabetes e as doenças cardiovasculares. O estudo tem revelado a relação direta entre DM2 e doenças cardiovasculares, com maior incidência quando envolve as variáveis idade (acima de 65 anos) e obesidade (LOTUFO, 2013).

É consenso que o DM2 aumenta o risco de IC em decorrência de comorbidades associadas à doença, como hipertensão arterial e complicações microvasculares que afetam de forma direta o músculo cardíaco (GLOVACI; FAN; WONG, 2019). A Insuficiência Cardíaca (IC) e a síndrome isquêmica aguda são as complicações cardiovasculares mais graves no DM2 (KERR; BERTOLUCI, 2022).

Quando se avalia a associação entre DM2 e para hipertensão arterial, doença arterial coronariana e a doença renal crônica (DRC), a taxa de mortalidade entre indivíduos idosos alcança 75% em cinco anos DM2 (KERR; BERTOLUCI, 2022).

Dessa forma, em decorrência ao grande impacto na qualidade de vida do indivíduo, se faz necessária uma abordagem clínica ao paciente diabético visando medicamentos que minimizem a chance de um evento cardiovascular ocorrer (STRAIN; SMITH, 2016).

A estratificação de risco cardiovascular compreende a identificação de pacientes assintomáticos que estão mais predispostos a desenvolverem uma doença aterosclerótica, com o intuito de atuar na prevenção e definir metas terapêuticas adequadas, que serão abordadas neste tópico da revisão (SIMÃO *et al.*, 2013).

Em vista disso, existem medicamentos para o tratamento da doença que exercem alguns efeitos no sistema cardiovascular independente do efeito da diminuição da glicose. Contudo, estudos já apontaram que hipoglicemiantes largamente utilizados no tratamento do diabetes como as Glitazonas, Sulfonilureias e até mesmo insulina estavam relacionados ao aumento do risco cardiovascular (PANCHOLIA, 2018).

No ano de 2008 a *Food and Drugs Administration* (FDA) instituiu a obrigatoriedade de comprovar o baixo dano cardiovascular relacionado aos hipoglicemiantes. Após a implementação dessa exigência, medicações que eram utilizadas passaram a ser menos instituídas e mais criticadas devido às indicações e contra indicações mais específicas (CEFALU, *et al.*, 2018).

Diante do exposto, em pacientes portadores de DM2, em qualquer nível de risco de eventos cardiovasculares, o uso das Pioglitazonas, inibidores da DPP-4 ou análogos de GLP-1, é opção segura e razoável para alcançar o controle glicêmico. Recentemente, vários inibidores de DPP-4 foram avaliados quanto ao desfecho de segurança e mortalidade cardiovascular global em pacientes com diabetes tipo 2 (PAN *et al.*, 2020).

MECANISMO DE AÇÃO DOS INIBIDORES DA DPP-4

O efeito incretínico foi descrito em 1964 por estudos diferentes, onde a atividade hormonal de origem intestinal (incretinas) é capaz de estimular o pâncreas a produzir insulina, ocasionando um aumento de cerca de 50% na secreção de insulina em pessoas saudáveis e diminuição da secreção de glucagon, além de retardar o esvaziamento gástrico (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2018).

As incretinas são moléculas facilitadoras da secreção de insulina, modulando a sensibilidade da célula beta pancreática. Os níveis em jejum desses hormônios são baixos, porém após a ingestão de nutrientes aumentam em 15 minutos, com pico em torno de 30 a 45 minutos, retornando aos níveis basais após 2 a 3 horas (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2018).

O peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1) consiste em uma classe desses hormônios encontrados no intestino. Essa incretina é rapidamente degradada de forma fisiológica pela enzima Dipeptidil Peptidase 4. Dessa forma ao inibi-la, ocorre aumento dos níveis de GLP-1 e polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) (ROCHA *et al.*, 2022).

Da mesma forma, o GIP circula em baixos níveis na corrente sanguínea, tendo aumento em resposta à ingestão de glicose ou gordura, gerando a produção de insulina endógena. Além de exercer influência sobre o metabolismo dos lipídeos nos adipócitos, estimula a atividade de lipase de lipoproteínas e a proliferação das células beta (ROCHA *et al.*, 2022; SCHEEN, 2018).

Estudos evidenciaram que no DM2 ocorre uma diminuição do efeito incretínico, causando redução do estímulo fisiológico da secreção insulínica e impedindo a supressão do glucagon. Devido a isso, os novos hipoglicemiantes orais como exemplo os agonistas e análogos do GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon) e inibidores da enzima Dipeptidil Peptidase 4 (DPP-4) permitem o prolongamento da função desse

hormônio (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2018).

A DPP-4 é uma enzima proteolítica com característica ubíqua, isto é, pode ser expressa na superfície de várias células em todo o corpo. Sua expressão ocorre como ectoenzima sobre as células endoteliais. Mesmo tendo variados substratos potenciais, ela aparenta exercer atividade crítica para a inativação do GLP-1 e do GIP; peptídeo inibitório gástrico (ROCHA *et al.*, 2022). As gliptinas elevam o efeito da incretina, prolongando a ação do GLP-1 inativo e, dessa forma, os hormônios conseguem atuar por muito mais tempo no controle da glicemia (ZILLI *et al.*, 2020).

A intervenção com esta opção terapêutica resulta na inibição da secreção de glucagon pelas células α -pancreáticas e em aumento da liberação de insulina pelas células β -pancreáticas de maneira dependente da concentração de glicose sanguínea. Contudo, para que os inibidores da DPP-4 sejam efetivos é necessário que o paciente apresente células beta fisiologicamente ativas (PAN *et al.*, 2020).

Existem variados tipos de inibidores da DPP-4 no mercado, que embora apresentem o mesmo mecanismo de ação, possuem diferentes desfechos clínicos importantes. Conhecidos como gliptinas (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina e alogliptina), o principal mecanismo de ação é a estabilização do GLP-1 endógeno pela inibição da enzima que o degrada, a DPP-4, levando a um aumento em 2 a 3 vezes os níveis de GLP-1 no intestino (PAN *et al.*, 2020; SCHEEN, 2018).

Os inibidores da DPP-4 podem ser usados em monoterapia ou associados à Metformina, Sulfonilureias, Glitazonas, Insulina ou Inibidores dos co-transportadores de sódio (SCHEEN, 2018).

ESTUDOS DOS INIBIDORES DA DPP-4 NO DIABETES MELLITUS E DESFECHO CARDIOVASCULAR

Os inibidores da DPP-4, a Saxagliptina, Alogliptina, Sitagliptina e Linagliptina foram avaliados em estudos randomizados para analisar resultados cardiovasculares em pacientes diabéticos (MELLBIN; WANG; RYDÉN, 2019).

Entre os estudo mais importantes realizados com o objetivo de analisar os efeitos do DPP-4 no controle da DM2 e risco de IC ou doenças cardiovasculares em geral, destaca-se SAVOR-TIMI 53, estudo de fase 4 multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Foi realizado 788 locais de 26 países, sendo randomizados 16.492 pacientes diabéticos com risco de DCV ou a doença

cardiovascular já estabelecida. Um grupo recebeu o inibidor de DPP-4 saxagliptina e o outro placebo com acompanhamento médio de dois anos (SCIRICA *et al.*, 2013).

Os resultados demonstraram que o risco de morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral isquêmico, não aumentou nem diminuiu em comparação ao grupo placebo, assim como, nenhum benefício cardioprotetor foi observado. O medicamento foi associado a um controle glicêmico significativamente melhorado e reduziu o desenvolvimento e progressão da microalbuminúria; no entanto, aumentou o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca e o risco de eventos hipoglicêmicos. Apesar do aumento de hospitalizações devido a Insuficiência Cardíaca (IC), a droga não aumentou nem diminuiu a incidência de eventos isquêmicos (SCIRICA *et al.*, 2013).

O estudo randomizado *EXAMINE INVESTIGATORS* (ZANNAD *et al.*, 2015) acompanhou cerca de 5.380 pacientes com DM2 e história prévia recente de infarto agudo do miocárdio (IAM) ou angina instável. Avaliou-se a segurança cardiovascular da medicação Alogliptina quando comparada ao placebo em pessoas pós síndrome isquêmica aguda. Como resultado, a medicação não evidenciou aumento da morbimortalidade cardiovascular, sendo um fármaco neutro, seguro para pacientes diabéticos, assim como não aumentou as internações por IC (ZANNAD *et al.*, 2015).

O estudo denominado *Trial Evaluating CV Outcomes with Sitagliptin* (TECOS), estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e orientado a eventos em 673 locais em 38 países e 14.671, sendo 50% no grupo controle. Teve como objetivo avaliar a segurança cardiovascular em longo prazo da adição de sitagliptina aos cuidados usuais, em comparação com os cuidados usuais isolados, em pacientes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida (GREEN *et al.*, 2015).

Foram incluídos pacientes com DM2 de longa data (duração média da doença de 11,6 anos), DCV preexistente e HbA1c basal média de 7,2%. O estudo demonstrou que o uso de sitagliptina não diminuiu e nem aumentou o risco de doenças cardiovasculares, assim como as hospitalizações por IC, quando comparadas ao grupo placebo. Os resultados indicam que o medicamento pode ser utilizado em um grupo diversificado de pacientes com DM2 que estão em alto risco cardiovascular sem aumentar as taxas de complicações cardiovasculares (GREEN *et al.*, 2015).

Em oposição aos estudos com Alogliptina e a Saxagliptina, o estudo com sitagliptina evidenciou maior segurança para o tratamento do DM2 em decorrência de

não aumentar o risco cardiovascular (FALUDI, 2017).

Outro importante estudo foi o CARMELINA, com análise da Linagliptina e sua segurança cardiovascular e renal contra o placebo em indivíduos com DM2 de alto risco cardiovascular. O estudo duplo-cego em questão, incluiu cerca de 6.979 pacientes que receberam no mínimo 1 dose do medicamento. Os resultados demonstraram que taxa de hospitalização por IC no grupo linagliptina não diferiu do placebo (MCGUIRE *et al.*, 2019).

Em suma, acerca dos desfechos cardiovasculares primários, como Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), morte cardiovascular ou Acidente Vascular Encefálico (AVE), o impacto da Saxagliptina, Alogliptina e Linagliptina foi neutro (MCGUIRE *et al.*, 2019).

Importante citar que estes estudos foram projetados para apresentar a não inferioridade em relação ao placebo, e em curto período de acompanhamento (1,5 a 3 anos). Em vista disso, demonstrou neutralidade em relação à segurança cardiovascular global em pacientes com diabetes tipo 2 em alto risco de eventos cardiovasculares (FALUDI, 2017).

Além disso, em pacientes com DM2 e Doença Renal Crônica (DRC) com Taxa de Filtração Glomerular (TFG) entre 15-30 mL/min/1,73m², e HbA1c acima da meta, os inibidores da DPP-4, algumas sulfoniluréias (glipizida e gliclazida) e os GLP-1 podem ser considerados para melhora do controle glicêmico (SÁ *et al.*, 2022).

Em face dos resultados quanto ao desfecho cardiovascular dos i-DPP-4, as sociedades Americana e Europeia sugeriram um fluxograma para pacientes com doença macrovascular prévia priorizando outras classes de medicamentos, como os SGLT-2 e GLP-1 (ADA, 2018).

É válido ressaltar que com o advento do Sars-CoV-2, muito se especulou sobre o impacto do vírus na população diabética. Desde o início da pandemia em 2020 foram realizados vários estudos enfatizando a relação dos casos de internação por COVID-19 com outras comorbidades, sendo a hiperglicemia crônica uma das principais pelo seu comprometimento à resposta imune (LIMA *et al.*, 2021).

A explicação do agravamento de COVID-19 nos diabéticos de longa data que apresentam doença renal crônica e doenças cardiovasculares, se baseia em estudos que evidenciam que estes pacientes sofrem de respostas inflamatórias mais graves e apresentam menor quantidade de linfócitos do que os não diabéticos (LIMA *et al.*,

2021).

O tropismo do coronavírus é determinado principalmente pela capacidade da glicoproteína spike (S) de se ligar a uma célula receptora de superfície. Demonstrações recentes apontam que o SARS-CoV-2 se liga a DPP-4 ao entrar nas células do trato respiratório, corroborando para a virulência e explicando o impacto agressivo do SARS-CoV-2 em tecidos e órgãos (MOTA *et al.*, 2021).

A possibilidade farmacológica de inibir a DPP-4 usando as gliptinas podem representar uma arma válida para bloquear a ação dessa enzima, desativando assim a maneira do SARS-CoV-2 de entrar nas células T (MOTA *et al.*, 2021).

Portanto, o uso desta classe de medicamentos, em portadores de DM2 com o vírus COVID-19, pode oferecer uma maneira simples de reduzir a entrada e a replicação do vírus nas vias aéreas e dificultar a tempestade de citocinas, evitando complicações pulmonares e cardiovasculares (MOTA *et al.*, 2020).

No que diz respeito aos inibidores da dipeptidil peptidase 4 (i-DPP-4), os principais dados referem-se à segurança cardiovascular e pancreática. Vários ensaios clínicos, envolvendo majoritariamente doentes de altíssimo risco cardiovascular, não demonstraram aumento do risco de eventos com a utilização destes fármacos em períodos de até três anos (SBD, 2019).

Mediante a análise dos estudos, os i-DPP-4 não aumentaram o risco de hospitalização por IC nos pacientes diabéticos e com IC anterior, mas aumentaram o risco de hospitalização entre os pacientes sem a doença cardíaca prévia (PAN *et al.*, 2020).

No entanto, segundo as diretrizes da sociedade brasileira de Diabetes 2022, apesar de o medicamento estar associado ao aumento do número de hospitalizações, é um medicamento que apresenta segurança cardiovascular (SILVA FILHO *et al.*, 2022). Ademais, a redução de RCV para indivíduos com diagnóstico de diabetes mellitus passa por vários fundamentos. Nesse viés, o controle glicêmico adequado, redução de peso corporal, controle do perfil pressórico e lipídico são determinantes para prevenir complicações micro e macrovasculares, ou seja, indiretamente atuam no controle de efeitos cardíacos adversos. Ainda são fáceis de usar (em geral, um comprimido ao dia) (AGUIAR; DUARTE; CARVALHO, 2019).

Diante desse cenário, os novos hipoglicemiantes orais estão assumindo um papel cada vez mais crucial na redução de evento cardiovascular aterosclerótico

(AGUIAR; DUARTE; CARVALHO, 2019).

Conclusão

As informações descritas no estudo desvelaram parte do complexo contexto que envolve a DM2 e sua associação com diversas comorbidades. Entre os grandes desafios das ciências está o desenvolvimento de medicamentos que consigam equilibrar o controle glicêmico com o risco diminuído das doenças cardiovasculares.

O tratamento com inibidores da DPP-4, foco desse estudo, tem apresentado efetividade no controle glicêmico sem alterar os riscos de eventos cardiovasculares e todas as causas de mortalidade em pacientes com DM2 em comparação com placebo ou outros fármacos.

Por outro lado, os estudos mostram que o tratamento com inibidores da DPP-4 está associado com uma redução significativa do colesterol total, não estão associados à hipoglicemia ou ganho de peso, têm um bom perfil de segurança, o que representa um importante benefício para a saúde geral e especificamente para, indiretamente mitigar os riscos cardiovasculares.

Em linhas gerais e, destacando a necessidade de ampliar os estudos, este estudo evidenciou que inibidores da DPP-4 são efetivos no controle glicêmico em DM2, não aumentam os riscos cardiovasculares e, portanto, trazem segurança em sua prescrição.

Agradecimentos/ financiamento

CARDIOVASCULAR BENEFITS WITH THE USE OF DPP-4 INHIBITORS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Abstract

Introduction: Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) is a prevalent pathology that consists of a condition of hyperglycemia associated with peripheral insulin resistance, and other concomitant events. The disease has a multifactorial etiology, being closely associated with a sedentary lifestyle and inadequate eating habits, common in modern society. T2DM alone is an independent risk factor for cardiovascular and cerebrovascular complications. Therefore, patients with this pathology are considered to be at high cardiovascular risk, with high mortality and morbidity, in addition to generating large costs in hospitalizations for the Unified Health System (SUS). Given this scenario, through the various current therapeutic options, it is essential to address and analyze whether the new oral hypoglycemic agents help in cardiovascular protection or present additional damage. **Objectives:** To analyze the existence of cardiovascular benefits for patients with DM2 using the new oral hypoglycemic agents (DPP-4 inhibitors). **Method:** narrative review of the literature carried out from the bibliographic survey in databases such as Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (LILACS) and PUBMED, in addition to Manuals of the Brazilian Society of Diabetes and Brazilian Society of Endocrinology and Metabology Brazilian Society of Cardiology and Brazilian Society of Endocrinology and Metabology and international guidelines. The selected articles covered the period from 2013 to 2022. **Development:** the study revealed that DPP-4 inhibitors are efficient in the glycemic control of people with DM2 and have no positive or negative effect on associated cardiovascular diseases. Therefore, although these drugs are an important alternative in the control of DM2, especially considering the multifactorial nature of DM2 and the various comorbidities and variables involved, they do not act to mitigate the potential cardiovascular effects. **Conclusion:** highlighting the need to expand the studies, this study showed that DPP-4 inhibitors are effective in glycemic control in DM2, do not increase cardiovascular risks and, therefore, bring safety in their prescription

Keywords: Type 2 diabetes mellitus. Sedentary lifestyle. Cardiovascular risk. Hypoglycemics.

Referências

- ADA - AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in diabetes-2018. **Diabetes care**, v. 41, n. Suppl 1, p. S86–S104, 2018. DOI 10.2337/dc18-S009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29222380/>. Acesso em: 11 abr. 2022.
- AGUIAR, C.; DUARTE, R.; CARVALHO, D. Nova abordagem para o tratamento da diabetes: da glicemia à doença cardiovascular. **Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)**, v. 38, n. 1, p. 53–63, 2019. DOI 10.1016/j.repc.2018.03.013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0870255118300994>. Acesso em: 13 abr. 2022.
- BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman-13**. Artmed Editora, 2018.
- CEFALU, W. T.; KAUL, S.; GERSTEIN, H. C.; HOLMAN, R. R.; ZINMAN, B.; SKYLER, J. S. *et al.* Cardiovascular outcomes trials in type 2 diabetes: Where do we go from here? Reflections from a Diabetes Care Editors' expert forum. **Diabetes care**, v. 41, n. 1, p. 14–31, 2018. DOI 10.2337/dci17-0057. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29263194/>. Acesso em: 14 abr. 2022.
- DUARTE, R.; MELO, M.; NUNES, J. S. Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2–Proposta de Atualização. **Revista Portuguesa de Diabetes**, v. 10, n. 1, p. 40-48, 2015.
- FALUDI, A. A.; IZAR, M. C. O.; SARAIVA, J. F. K.; BIANCO, H. T.; CHACRA, A. P. M.; BERTOLUCI, M. C. *et al.* Diretriz brasileira baseada em evidências sobre prevenção DE doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes: Posicionamento Da sociedade brasileira DE diabetes (sbd), Da sociedade brasileira DE Cardiologia (sbc) e Da sociedade brasileira DE endocrinologia e metabologia (sbem). **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 109, n. 6, p. 1–31, 2017. DOI 10.5935/abc.20170188. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/5xqCZwHbRMsS38QDSpFzgGw/?lang=pt>. Acesso em: 14 abr. 2022.
- FUCHS, S. C.; BIOLO, A.; POLANCZYK, C. A. Cardiovascular epidemiology: the legacy of sound national and international studies. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 101, n. 2, p. 98–100, 2013. DOI 10.5935/abc.20130152. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/bgGPMX67VzYPrHRSQQhtTHx/?lang=en>. Acesso em: 14 abr. 2022.
- GLOVACI, D.; FAN, W.; WONG, N. D. Epidemiology of diabetes mellitus and cardiovascular disease. **Current cardiology reports**, v. 21, n. 4, p. 21, 2019. DOI 10.1007/s11886-019-1107-y. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30828746/>. Acesso em: 14 abr. 2022.
- GONZALEZ, D. E.; FORESTO, R. D.; RIBEIRO, A. B. SGLT-2 inhibitors in diabetes: a focus on renoprotection. **Revista da Associação Médica Brasileira** (1992), v.

66Suppl 1, n. Suppl 1, p. s17–s24, 2020. DOI 10.1590/1806-9282.66.S1.17. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/fXVcVtH6fVyL3jgXTKLSpJF/?lang=en>. Acesso em: 13 abr. 2022.

GREEN, J. B.; BETHEL, M. A.; ARMSTRONG, P. W.; BUSE, J. B.; ENGEL, S. S.; GARG, J. *et al.* Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. **The New England journal of medicine**, v. 373, n. 3, p. 232–242, 2015. DOI 10.1056/NEJMoa1501352. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>. Acesso em: 28 mar. 2022.

KERR, J. F.; BERTOLUCI, M. Tratamento da hiperglicemia em pacientes com DM2 e insuficiência cardíaca – Novo. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes, [s. l.], 2022. DOI 10.29327/557753.2022-15. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/tratamento-da-hiperglicemia-em-pacientes-com-dm2-e-insuficiencia-cardiaca/>. Acesso em: 28 mar. 2022.

LEITNER, D. R.; FRÜHBECK, G.; YUMUK, V.; SCHINDLER, K.; MICIC, D.; WOODWARD, E. *et al.* Obesity and type 2 diabetes: Two diseases with a need for combined treatment strategies - EASO can lead the way. **Obesity facts**, v. 10, n. 5, p. 483–492, 2017. DOI 10.1159/000480525. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29020674/>. Acesso em: 13 abr. 2022.

LEROITH, D.; BIESSELS, G. J.; BRAITHWAITE, S. S.; CASANUEVA, F. F.; DRAZNIN, B.; HALTER, J. B. *et al.* Treatment of diabetes in older adults: An endocrine society* clinical practice guideline. **The journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 104, n. 5, p. 1520–1574, 2019. DOI 10.1210/jc.2019-00198. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/104/5/1520/5413486?login=true>. Acesso em: 14 abr. 2022.

LIMA, B. S.; FROTA, M. C. M.; RAMOS, S. P.; PEREIRA JÚNIOR, J. L.; NÓBREGA NETO, A. de P. R. Diabetes mellitus e sua relação com a COVID-19: um panorama atual proveniente de uma revisão sistemática. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 15, p. e384101522598, 2021. DOI 10.33448/rsd-v10i15.22598. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/22598/20402/278070>. Acesso em: 11 abr. 2022.

LOTUFO, P. A. Setting up the longitudinal study for adult health (ELSA-Brasil). **Revista de saúde pública**, v. 47 Suppl 2, p. 3–9, 2013. DOI 10.1590/s0034-8910.2013047s20002. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/9fXMdmJ4hXr3ZNqMxp8DZXJ/?format=pdf&msckid=05c90682bc3b11ecb7e74ecd590f074d>. Acesso em: 11 abr. 2022.

MCGUIRE, D. K.; ALEXANDER, J. H.; JOHANSEN, O. E.; PERKOVIC, V.; ROSENSTOCK, J.; COOPER, M. E. *et al.* Linagliptin effects on heart failure and related outcomes in individuals with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular and renal risk in CARMELINA. **Circulation**, v. 139, n. 3, p. 351–361, 2019. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038352. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038352>. Acesso em: 28 mar. 2022.

MELLBIN, L. G.; WANG, A.; RYDÉN, L. Clinical implications of cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes. **Herz**, v. 44, n. 3, p. 192–202, 2019. DOI 10.1007/s00059-019-4789-4. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00059-019-4789-4>. Acesso em: 11 abr. 2022.

MOTA, L. P.; SOUZA, M. V. A.; SILVA, M. J. N.; ECKHARDT, A.; VASCONCELOS, D. M.; ALMEIDA, L. M. C. *et al.* Correlation of DPP4 enzyme with SARS-CoV-2 infection. **Research, Society and Development**, [s. l.], v. 10, ed. 13, 2021. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i13.21361>. Acesso em: 11 abr. 2022.

PAN, X.; XU, S.; LI, J.; TONG, N. The effects of DPP-4 inhibitors, GLP-1RAs, and SGLT-2/1 inhibitors on heart failure outcomes in diabetic patients with and without heart failure history: Insights from CVOTs and drug mechanism. **Frontiers in endocrinology**, v. 11, p. 599355, 2020. DOI 10.3389/fendo.2020.599355. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.599355>. Acesso em: 11 abr. 2022.

PANCHOLIA, A. K. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus. **Indian heart journal**, v. 70, n. 6, p. 915–921, 2018. DOI 10.1016/j.ihj.2018.08.022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30580866/>. Acesso em: 14 abr. 2022.

PITITTO, B. de A.; RODRIGUES, M. L. D.; MOURA, F. F. de; LAMOUNIER, R. N.; VENCIO, S. A. C.; CALLIARI, L. E. P.; BERTOLUCI, M. C. Metas no tratamento do diabetes. **Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes**. [S. l.]: Conectando Pessoas, 2021. Acesso em: 14 abr. 2022.

PRÉCOMA, D. B.; OLIVEIRA, G. M. M. de; SIMÃO, A. F.; DUTRA, O. P.; COELHO, O. R.; IZAR, M. C. de O. *et al.* Updated cardiovascular prevention guideline of the Brazilian society of cardiology - 2019. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 113, n. 4, p. 787–891, 2019. DOI 10.5935/abc.20190204. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/aop/2019/aop-diretriz-prevencao-cardiovascular-portugues.pdf?msckid=340c7d31bc2a11ecb63212159a8f77b3>. Acesso em: 11 abr. 2022.

ROCHA, K. N. S.; PEREIRA, B. M.; COSTA, I. L.; FABRI, G. G.; WILHANS, C. N.; LEMOS, L. F. *et al.* Eficácia dos inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) para o tratamento da diabetes mellitus 2 / Efficacy of dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 1, p. 286–303, 2022. DOI 10.34119/bjhrv5n1-026. Disponível em: <https://brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/42489>. Acesso em: 14 abr. 2022.

SÁ, J. R. *et al.* Doença Renal do Diabetes. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes, [s. l.], 2022. DOI 10.29327/557753.2022-18. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/doenca-renal-do-diabetes/>. Acesso em: 28 mar. 2022.

SBD - SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Conduta Terapêutica No Diabetes Tipo 2: Algoritmo SBD 2019**. SBD, 2019a. Disponível em: https://nutritotal.com.br/pro/wp-content/uploads/sites/3/2019/09/algoritmo_sbd_2019_2.pdf. Acesso em: 10 abr. 2022.

- SBD - SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019 – 2020**. [S. l.], 2019, 491 p.. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/biblioteca/diretrizes-da-sociedade-brasileira-de-diabetes-2019-2020/>. Acesso em: 10 abr. 2022.
- SCHEEN, A. J. Cardiovascular effects of new oral glucose-lowering agents: DPP-4 and SGLT-2 inhibitors: DPP-4 and SGLT-2 inhibitors. **Circulation research**, v. 122, n. 10, p. 1439–1459, 2018. DOI 10.1161/CIRCRESAHA.117.311588. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311588>. Acesso em: 10 abr. 2022.
- SCIRICA, B. M.; BHATT, D. L.; BRAUNWALD, E.; STEG, P. G.; DAVIDSON, J.; HIRSHBERG, B. *et al.* SAVOR-TIMI 53 STEERING COMMITTEE AND INVESTIGATORS. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. **The New England journal of medicine**, v. 369, n. 14, p. 1317–1326, 2013. DOI 10.1056/NEJMoa1307684. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>. Acesso em: 11 abr. 2022.
- SILVA FILHO, R. L.; ALBUQUERQUE, L.; CAVALCANTI, S.; TAMBASCIA, M. **Tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM2**. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes, [s. l.], 2022. DOI 10.29327/557753.2022-10. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/tratamento-farmacologico-da-hiperglicemia-no-dm2/>. Acesso em: 26 mar. 2022.
- SIMÃO, A. F.; PRECOMA, D. B.; ANDRADE, J. P.; CORREA FILHO, H.; SARAIVA, J. F. K.; OLIVEIRA, G. M. M *et al.* I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 101, n. 6, p. 1–63, 2013. DOI 10.5935/abc.2013s012. Disponível em: http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2013/Diretriz_Prevencao_Cardiovascular.pdf. Acesso em: 14 abr. 2022.
- SPOSITO, A. C; BREDER, I. Estudos clínicos de segurança e eficácia dos novos antidiabéticos. In: LYRA, R.; CAVALCANTI, N.; SANTOS, R. D. (org.) **Diabetes Mellitus: uma abordagem cardiovascular**, São Paulo: Clannad, 2019, p. 298-307.
- STRAIN, W. D.; SMITH, C. Cardiovascular outcome studies in diabetes: How do we make sense of these new data? **Diabetes therapy: research, treatment and education of diabetes and related disorders**, v. 7, n. 2, p. 175–185, 2016. DOI 10.1007/s13300-016-0165-z. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s13300-016-0165-z>. Acesso em: 11 abr. 2022.
- ZANNAD, F.; CANNON, C. P.; CUSHMAN, W. C.; BAKRIS, G. L.; MENON, V.; PEREZ, A. T. *et al.* EXAMINE INVESTIGATORS. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. **Lancet**, v. 385, n. 9982, p. 2067–2076, 2015. DOI 10.1016/S0140-6736(14)62225-X. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25765696/>. Acesso em: 15 abr. 2022.
- ZILLI, R. W.; RACHED, C. D. A.; SILVA, F. P. da; BAENA, R. C. Long-term efficacy of gliflozins versus gliptins for Type 2 Diabetes after metformin failure: a systematic review and network meta-analysis. **Revista da Associação Médica Brasileira (1992)**, v. 66, n. 4, p. 458–465, 2020. DOI 10.1590/1806-9282.66.4.458. Disponível em: 10.1590/1806-9282.66.4.458

em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/WVWhXCG9rrNxVv3RmngYcyD/?lang=en>.
Acesso em: 14 abr. 2022.

APÊNDICE A – Lista de periódicos e sua classificação

Obesity facts	Qualis - B1
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	Qualis - A1
Frontiers in Endocrinology	Qualis - A2
The Lancet Diabetes & Endocrinology	Qualis - A1
Circulation research	Qualis - A1
Revista Portuguesa de Cardiologia	Qualis – B3
Herz - Cardiovascular Diseases	FI – 0,99
Revista da Associação Médica Brasileira	Qualis – B3
Arquivos brasileiros de cardiologia	Qualis – B2
Diabetes Therapy	Qualis – B1
Indian Heart Journal	FI – 1,336
Diabetes Care	Qualis - A1
Brazilian Journal of Health Review	Qualis – B3
Acta diabetologica	Qualis – B1
New England Journal of Medicine	Qualis - A1
Revista de Saúde Pública	Qualis – B2
Current Cardiology Reports	Qualis – B2
The New England journal of medicine	Qualis - A1
Research, Society and Development,	Qualis – B2

Fonte: os autores (2022)