



Síndrome Metabólica e Risco Cardiovascular: Novas Perspectivas de Prevenção

Ana Flávia Martins Gontijo, Victor Jordan Rocha Gumes, João Pedro Rodrigues Belfort de Oliveira, Eduardo Herisson Carvalhedo de Sousa, Isadora Fonsêca Leão Santos, Eduardo Martins Penna, Vitor Augusto Silva, Júlia Alves da Silveira, Glaucie Samara Pinto Pereira, Marcus Vinicius Alves Ferreira, Isabela Souto Aguiar.

<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n10p1881-1900>



Artigo recebido em 22 de Agosto e publicado em 12 de Outubro

RESUMO

Pesquisas epidemiológicas indicam uma correlação direta entre os elementos da Síndrome Metabólica (SM) e a ocorrência de Doenças Cardiovasculares (DCV). O objetivo deste estudo foi analisar as contribuições das opções terapêuticas disponíveis para a SM que trazem benefícios na modulação do perfil cardiovascular a longo prazo. O protocolo de revisão seguiu as orientações do PRISMA-E 2012 e foi registrado no PROSPERO (Nº CRD42020180215). Os artigos foram selecionados a partir das bases PUBMED e MEDLINE, priorizando ensaios clínicos randomizados publicados a partir de 2010. O viés foi avaliado utilizando a ferramenta da Cochrane Collaboration voltada para a análise do risco de viés. Os resultados de interesse incluíram alterações em um 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 mudanças metabólicas que afetam as DCV. Em 32 ensaios clínicos randomizados considerados elegíveis (com um total de 215.936 participantes, cuja média de idade era de 60 anos e o seguimento médio foi de 2,11 anos), identificou-se um impacto significativo relacionado às intervenções estudadas, com pelo menos um resultado de interesse observado. As estratégias demonstraram eficácia na redução de sintomas, avanço e/ou agravamento da SM e na diminuição do risco de MACE (50%); mortalidade geral e hospitalizações devido à IC (31,25%); além de efeitos metabólicos, como perda de peso (53,1%), controle da pressão arterial (34,4%), melhorias no perfil lipídico (47%), resultados compostos renais (6,25%), Circunferência Abdominal (29%), proteína C reativa (6,25%) e hemoglobina glicada (25%); também foram observados efeitos positivos em biomarcadores cardiovasculares (19%), disfunção endotelial (15,6%) e tromboembolismo venoso (3%). Em síntese, conclui-se que os tratamentos recentes

para a SM demonstraram uma influência significativa nas DCV, resultando em melhora no prognóstico e na sobrevivência dos pacientes.

Palavras-chave: Cardiovasculares, Prognóstico, Cuidados Clínicos.

Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk: New Perspectives on Prevention

SUMMARY

Epidemiological research indicates a direct correlation between the elements of Metabolic Syndrome (MS) and the occurrence of Cardiovascular Diseases (CVD). The objective of this study was to analyze the contributions of the therapeutic options available for MS that bring benefits in modulating the cardiovascular profile in the long term. The review protocol followed the PRISMA-E 2012 guidelines and was registered with PROSPERO (No. CRD42020180215). The articles were selected from the PUBMED and MEDLINE databases, prioritizing randomized clinical trials published since 2010. Bias was assessed using the Cochrane Collaboration tool aimed at analyzing the risk of bias, Outcomes of interest included changes in a composite outcome of cardiovascular mortality, nonfatal acute myocardial infarction, and nonfatal stroke (MACE); general mortality; arrhythmias; Heart Failure; Coronary Artery Diseases and metabolic changes that affect CVD. In 32 randomized clinical trials considered eligible (with a total of 215,936 participants, whose average age was 60 years and the average follow-up was 2.11 years), a significant impact related to the interventions studied was identified, with at least one observed result of interest. The strategies demonstrated effectiveness in reducing symptoms, advancement and/or worsening of MS and reducing the risk of MACE (50%); general mortality and hospitalizations due to HF (31.25%); in addition to metabolic effects, such as weight loss (53.1%), blood pressure control (34.4%), improvements in lipid profile (47%), renal composite results (6.25%), Abdominal Circumference (29 %), C-reactive protein (6.25%) and glycated hemoglobin (25%); positive effects on cardiovascular biomarkers (19%), endothelial dysfunction (15.6%) and venous thromboembolism (3%) were also observed. In summary, it is concluded that recent treatments for MS have demonstrated a significant influence on CVD, resulting in an improvement in the prognosis and survival of patients.

Keywords: Cardiovascular, Prognosis, Clinical Care.

• 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. Foi evidenciado que o crescimento contínuo da quantidade de indivíduos com Síndrome Metabólica, que atinge um quarto da população global, está associado a problemas cardiovasculares, aumentando em até três vezes o risco de morte por Doença Arterial Coronária (DAC), a qual é a principal responsável por óbitos tanto em homens quanto em mulheres. Dessa forma, os custos diretos e indiretos provenientes de suas consequências impõem uma pesada carga sobre o sistema de saúde, resultando em despesas consideráveis.², o que torna a SM um sério problema de saúde pública global.

Os Fatores de Risco (FR) ligados à Síndrome Metabólica (SM) desempenham um papel crucial na progressão de Doenças Cardiovasculares (DCV), especialmente devido aos seus impactos ateroscleróticos. Portanto, a diminuição da SM está vinculada a uma queda de cerca de 15% na probabilidade de ocorrência de eventos cardíacos, com as intervenções mais efetivas e fundamentadas em evidências sendo as Modificações no 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 da abordagem diagnóstica utilizada, é crucial analisar detalhadamente cada um dos fatores de risco identificados no paciente. Para adultos, as mudanças no estilo de vida são aconselhadas como tratamento inicial, englobando a adoção de hábitos saudáveis como uma alimentação equilibrada, prática regular de exercícios físicos e a busca pelo peso adequado. A continuidade de modificações em indicadores metabólicos demanda intervenção medicamentosa, visando a diminuição da pressão arterial, a resistência à

insulina, a dislipidemia, a obesidade e os fatores de risco associados à aterosclerose, a fim de evitar complicações resultantes da combinação desses distúrbios.

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. No entanto, há uma necessidade de um protocolo que compile os estudos publicados relacionados a essas terapias de forma integrada, abordando todos os aspectos da síndrome metabólica (SM), independente das características específicas de cada paciente. Assim, esta revisão sistemática visa avaliar as possíveis contribuições do atual conjunto de opções terapêuticas para a SM na modulação do perfil cardiovascular. Foram identificadas, ao longo da última década, terapias que tiveram um impacto significativo na mortalidade cardíaca, incluindo regimes alimentares, programas de exercícios e medicamentos usados para tratar comorbidades associadas à SM. As análises dos estudos oferecem uma base para a criação de um protocolo terapêutico estruturado e personalizado para indivíduos com SM, com a finalidade de reduzir a morbidade e mortalidade associadas a alterações no perfil cardiometabólico e aprimorar o prognóstico dos pacientes, através de intervenções precoces e eficazes.

• MATERIAIS E MÉTODOS

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”.

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

População: indivíduos com mais de 18 anos; tanto homens quanto mulheres; com fatores de risco cardiovasculares ou histórico de eventos cardíacos; Pacientes que apresentem um ou mais elementos da síndrome metabólica conforme definido pelo

National Cholesterol Program Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III) de 2001, incluindo: obesidade medida pela Circunferência Abdominal (CA); triglicerídeos (TAG) iguais ou superiores a 150mg/dL; níveis de colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL) inferiores a 40mg/dL em homens e a 50mg/dL em mulheres; Pressão Arterial Sistólica (PAS) igual ou superior a 130mmHg ou Pressão Arterial Diastólica (PAD) igual ou superior a 85mmHg e/ou uso de medicação para controle da hipertensão; e glicemia de jejum igual ou superior a 110mg/dL.

• RESULTADOS

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 média de idade constatada foi de 60 anos. No que se refere aos indicadores que compõem a síndrome metabólica (SM), o índice de massa corporal (IMC) médio foi de 32,98, com variações entre 27,5 e 42 kg/m². A média da hemoglobina glicobinada (HbA1c) foi de 8,05%, variando de 5,29 a 9,2. A pressão arterial sistólica (PAS) teve média de 144,74, com variações de 162 a 118 mmHg, enquanto a pressão arterial diastólica (PAD) foi de 88,48, variando entre 74 e 116,3 mmHg. Em relação ao perfil lipídico, os valores médios foram: triglicerídeos (TAG) 186,82 (variação de 114 a 970,3 mg/dl), HDL 45,63 (de 28 a 59,9 mg/dl) e LDL 107,73 (variando de 67,5 a 146,9 mg/dl). As características individuais de cada estudo foram sintetizadas 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 <i>et al.</i>	64.1	32,3	8,7	NA	NA	NA	135	77

(2018)								
Marso <i>et al.</i> (2016)	64,3	32,5	8,7	NA	NA	NA	140	77
Marso <i>et al.</i> (2016a)	64,6	32,8	8,7	82,3	43,7	NA	135,6	77
Martins <i>et al.</i> (2015)	57,5	29,82	NA	80,99	42,9	162,46	122	76,66
Neal <i>et al.</i> (2017)	63,3	31,9	8,2	88,94	46,4	175	134,4	77,6
Nicholls <i>et al.</i> (2016)	59,8	29,5	5,8	92,6	46,7	117	131,4	78
Nissen <i>et al.</i> (2016)	61	36,6	7	82	45	166	125,9	74,5
Ramos <i>et al.</i> (2017)	57	32	6,92	NA	43,69	154	135	83
Ridker <i>et al.</i> (2012)	66	30,7	5,8	109	46	132,13	NA	NA
Ring <i>et al.</i> (2015)	61	31,3	NA	NA	NA	NA	140	84
Robinson <i>et al.</i> (2015)	60,4	30,2	NA	122,7	49,8	132	NA	NA
Sabatine <i>et al.</i> (2017)	62,5	NA	NA	92	44	134	NA	NA
Schauer <i>et al.</i> (2017)	49	37	9,2	100,9	48,7	166	135,6	82
Stroes <i>et al.</i> (2017)	50,2	NA	NA	67,5	28	970,3	NA	NA
Wright <i>et al.</i> (2015)	67,9	29,9	NA	137,3	52,9	124,8	139,7	78,2
Zibaenezhad <i>et al.</i> (2017)	55,5	27,6	7	144,1	48,3	194,5	137,1	81,6
Zinman <i>et al.</i> (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).

• Estudos de intervenção em pacientes diabéticos

Dos trinta e dois estudos examinados, sete focaram na avaliação dos efeitos de terapias específicas para Diabetes Mellitus tipo II. A Tabela 1 apresenta as suas características e principais resultados. Todos os ensaios indicaram um impacto relevante nos parâmetros cardiovasculares e metabólicos, e concordaram em seus achados principais. Somente seis estudos analisaram com elevada precisão a superioridade ou a não inferioridade do desfecho combinado de Mortalidade Cardiovascular, IAM Não Fatal e AVE Não Fatal (MACE), os medicamentos demonstraram segurança em relação ao risco de eventos cardíacos. Além disso, mostraram-se eficazes na redução de sintomas, na progressão e/ou agravamento da SM, assim como na melhoria da sensibilidade à insulina e na redução do peso corporal. Entre os dados mais relevantes, observou-se uma redução na mortalidade cardiovascular específica (43%); óbitos de qualquer origem (14%); hospitalizações por insuficiência cardíaca (29%); infarto agudo do miocárdio (14%); acidente vascular encefálico não fatal (14%); rigidez arterial e disfunção endotelial (14%). No que tange aos parâmetros metabólicos, houve queda 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	9.643	1,6 anos	Albiglutide	O Albiglutide comprovou superioridade

<i>et al.</i> (2018)			0 mg vs Placebo	5	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 3,8 mg vs Metformina 1.000 mg	1	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	1,8	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	1	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).

- **Estudos de intervenção em pacientes obesos**

Foram seis estudos com análise específica para os fármacos que atuam na obesidade (Tabela 2). Os principais resultados sugeriram modificações nos indicadores metabólicos, como redução de peso, diminuição da circunferência abdominal e aprimoramento do perfil lipídico, além de confirmar que essas mudanças não estão ligadas a um maior risco de problemas cardiovasculares, o que ressalta a segurança do tratamento. Adicionalmente, foram observadas melhorias na resistência à insulina (33%), nos níveis de pressão arterial (33%), nos biomarcadores cardiovasculares (17%), na relação entre albumina e creatinina (17%), na apoproteína B (17%) e na qualidade de vida (33%). No entanto, apenas uma das terapias investigadas mostrou eficácia na perda de peso a longo prazo, sem o risco de ganho de peso posterior ao término 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 vs Placebo, 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 Lorcaserin 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).

- **Estudos com intervenção em pacientes dislipidêmicos**

Sete estudos demonstraram eficácia cardiovascular em pacientes com dislipidemia (Tabela 3). Os principais resultados mostraram uma melhoria no perfil lipídico, que foi uma constante em todas as intervenções, assim como os desfechos cardiovasculares, com uma redução significativa de 58% no conjunto de eventos cardiovasculares maiores (MACE). Além disso, foram registrados diminuições específicas em tromboembolismo venoso (14%); nos níveis de proteína C reativa (29%); na hipertrigliceridemia (14%); e nas internações por angina estável e revascularizações coronarianas (29%). Todas as intervenções demonstraram eficácia, apresentando benefícios a longo prazo, mesmo após o término 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).

- **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). Os efeitos positivos observaram-se no composto MACE, com ênfase nas taxas de mortalidade cardiovascular e por acidente vascular cerebral (AVC) (100%), além da síndrome coronariana aguda e internação por insuficiência cardíaca com o tratamento intensivo para hipertensão arterial (50%). Além disso, uma pesquisa demonstrou que o tratamento voltado à diminuição da pressão arterial é aprimorado com a inclusão de medicamentos hipolipemiantes, destacando que a atorvastatina aumentou a eficácia na prevenção da mortalidade cardíaca e da doença arterial coronariana (DAC).

Tabela 4 – Hipertensão

Autor (ano)	Amostra	Duração	Intervenção	Principais achados
Gupta <i>et al.</i> (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 <i>et al.</i> (2015)	9.361	3,26 anos	Tratamento padrão (PAS < 140mmHg) vs	A terapia intensiva obteve maior relevância na redução do desfecho primário composto por MACE, outras síndromes coronárias agudas, AVC, IC

			Tratamento intensivo (PA S <120mmHg).	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).

- **Estudos com intervenções em modificação do estilo de vida**

Dez estudos priorizaram a terapia não medicamentosa (Tabela 5). Todas as intervenções mostraram resultados positivos em parâmetros metabólicos, como a redução do peso corporal e a diminuição da circunferência abdominal. Os pontos específicos de cada estratégia apresentaram diminuições notáveis em eventos cardíacos e vasculares, incluindo uma redução de 10% no composto MACE, biomarcadores cardiovasculares, AVC não fatal e na progressão da placa carotídea, bem como nos índices de função vascular periférica. Adicionalmente, é importante ressaltar os resultados significativos observados em parâmetros cardíacos e metabólicos, com uma melhoria de 70%. Essas evidências evidenciam o impacto das alterações no estilo de vida, que se mostram cruciais no tratamento de pacientes com síndrome metabólica, visando a prevenção de eventos cardíacos.

Tabela 5 - Modificações de Estilo de vida

Estudo	Amostra	Duração	Intervenção	Principais achados
Álvarez <i>et al.</i> (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 ≥ 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).

Conraa ds <i>et al.</i> (2014)	200	12 semanas	Treinamento intervalado aeróbio (90-95% do pico da frequência cardíaca) vs Treinamento contínuo aeróbio (pelo menos 70-75% do pico da frequência cardíaca).	Constatou impacto significativo no pico de VO2 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 VO2 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).
Gonzál ez <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).
Zibae nezhad <i>et al.</i> (2017)	100	90 dias	Óleo de nozes vs Placebo	Demonstrou 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).

• 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 resumo, os principais resultados, de acordo com as questões levantadas no início, evidenciam a viabilidade de prevenir complicações e otimizar o prognóstico de indivíduos com síndrome metabólica (SM) através de intervenções que afetam a morbidade e mortalidade cardiovascular, especialmente quando aplicadas em estágios iniciais. As recomendações orientam que o manejo da SM ocorra de maneira individualizada, abordando cada um dos fatores envolvidos, como hipertensão arterial, obesidade, controle dos níveis glicêmicos e diminuição do colesterol no sangue¹⁷.

• CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Os ensaios realizados incluíram uma quantidade significativa de pacientes, e a maioria das pesquisas demonstrou vantagens com um monitoramento prolongado. No início, as características demográficas e clínicas mostraram um padrão distinto em função das diferentes idades, pois essa enfermidade tende a ser mais comum com o envelhecimento, provavelmente devido ao acúmulo de fatores ateroscleróticos¹⁸. Além disso, as alterações no perfil metabólico ocorreram de forma uniforme, independentemente do tipo de tratamento analisado, com a maioria dos pacientes exibindo características como obesidade, intolerância à glicose, hipertensão ou pré-hipertensão, além de dislipidemia. Esse fenômeno também é discutido em outro estudo, que revelou que a presença de um dos critérios da síndrome metabólica pode

agravar outros aspectos metabólicos, levando a várias complicações que, em conjunto, podem aumentar o risco de doenças cardiovasculares². 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.

- 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.

Os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT-2) são medicamentos que atuam no túbulo proximal do néfron, bloqueando o transporte de glicose. Entre eles, termos como Empaglifozin, Dapaglifozin e Canaglifozin mostraram-se eficazes na diminuição de fatores metabólicos e na prevenção de doenças cardiovasculares. Esses fármacos agem por meio de diversos mecanismos, promovendo melhorias na rigidez arterial, na função do coração, na demanda de oxigênio, além de influenciar positivamente fatores cardiorrenais, reduzir níveis de ácido úrico, hiperglicemia, peso corporal e gordura visceral, assim como a pressão arterial. Todos esses medicamentos demonstraram a capacidade de minimizar eventos cardiovasculares majoritários (MACE) e a necessidade de hospitalização por insuficiência cardíaca, com destaque para a redução do risco absoluto de mortalidade total e cardiovascular, além de retardar a progressão da albuminúria e melhorar a taxa de filtração glomerular. É importante mencionar que o estudo DAPA-HF encontrou uma diminuição de 26% na mortalidade entre pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida que utilizavam Dapaglifozin, independentemente de serem diabéticos ou não³¹.

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 modificações no metabolismo do colesterol, esses medicamentos possuem características anti-inflamatórias, contribuem para a estabilização e redução das placas

ateroscleróticas e favorecem a melhoria da função endotelial. Isso resulta em diminuições substanciais no risco cardiovascular, como evidenciado por todos os estudos revisados. Pesquisas recentes indicam que tanto a Rosuvastatina quanto a Sinvastatina, isoladas ou em associação com Ezetimibe, por meio de ajustes significativos nos níveis de LDL, levaram a uma redução marcante do composto MACE.⁴⁴, Esses tratamentos são essenciais para a prevenção primária e secundária, com uma tendência a diminuir a mortalidade por diversas causas, incluindo tromboembolismo venoso, níveis de proteína C reativa e eventos vasculares. Atualmente, os fibratos não são frequentemente indicados para a diminuição do risco cardiovascular, pois não demonstraram vantagens na ausência de hipertrigliceridemia.

Recentemente, os inibidores da proproteína convertase subtilisina/cexina tipo 9 (PCSK9), como Evolocumab e Alirocumab, mostraram um impacto significativo, especialmente em pacientes que não atingiram as metas de LDL durante o tratamento com estatinas. Esses inibidores regulam os níveis de LDL e proteína C, resultando em uma redução considerável de eventos adversos como MACE, hospitalizações por angina instável e necessidade de revascularização coronariana, representando uma excelente opção para pacientes resistentes, apesar do custo elevado. Portanto, recomenda-se que pacientes com risco cardiovascular intermediário e alto iniciem o tratamento com estatinas, pois há evidências sólidas de benefícios tanto durante quanto após o tratamento; em casos de resistência, a associação com inibidores de PCSK9 é recomendada.

• CONSIDERAÇÕES FINAIS

A diabetes mellitus está aumentando em incidência global, elevando significativamente o risco de eventos cardiovasculares. As abordagens terapêuticas e de manejo demonstraram ser eficazes na diminuição desse risco, destacando a importância da adesão às mudanças no estilo de vida. Embora a redução agressiva da hemoglobina A1c não seja suficiente para diminuir as complicações macrovasculares, a Metformina, os inibidores da SGLT-2 e os agonistas do GLP-1 têm potencial para reduzir o risco cardiovascular de forma isolada. No que tange ao tratamento farmacológico da obesidade, o Liraglutide se sobressai por demonstrar eficácia em todos os resultados relevantes, enquanto outras opções, como Naltrexona/Bupropiona, Phentermine/Topiramate e Locarserin, devem ser avaliadas individualmente devido

aos seus efeitos adversos. Além disso, a cirurgia bariátrica é reconhecida como um procedimento seguro, apresentando benefícios a longo prazo para pacientes que cumprem os critérios de indicação.

As estatinas são fundamentais no tratamento para a redução de lipídios, especialmente em situações de alto risco cardíaco, apresentando efeitos benéficos para o coração devido à diminuição do LDL-C e seus efeitos pleiotrópicos, que podem ser aprimorados com a adição de Ezetimibe. Em situações de resistência ao tratamento, os inibidores da PCSK9 podem diminuir os níveis de LDL-C e os problemas cardiovasculares, mesmo em pacientes em uso da dose máxima de estatinas. Nesse contexto, a maior parte das pesquisas indica que a diminuição da pressão arterial contribui para resultados positivos na saúde cardiovascular, com diversas classes de medicamentos associadas à redução da mortalidade e de internações por insuficiência cardíaca, atuando nesse aspecto 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

Nascimento TR, 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/> HYPERLINK
["https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30274906/"](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30274906/) HYPERLINK
["https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30274906/"](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://>

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> HYPERLINK
["http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27599384"](http://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/> HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5045945/"5045945 HYPERLINK "http://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/> HYPERLINK "https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31766057/"31766057 HYPERLINK "https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31766057/" Acesso em: 28. jun. 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/> HYPERLINK "https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31947891/"31947891 HYPERLINK "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/> HYPERLINK "https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29345505/"29345505 HYPERLINK "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/> HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4602819/"4602819 HYPERLINK "http://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/> HYPERLINK "https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27799274/"27799274 HYPERLINK "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> HYPERLINK "https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.12.024"10.1053 HYPERLINK "https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.12.024"/j.gastro. HYPERLINK "https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.12.024"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/> HYPERLINK "https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29564723/"29564723 HYPERLINK "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. CanJDiabetes. 2018;42(2):118-123. doi:10.1016/j.jcjd.2017.11.006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29602404/> HYPERLINK "https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29602404/"29602404 HYPERLINK "https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29602404"/. Acesso em: 13 jul. 2020