

GRANDES ESTUDOS CLÍNICOS QUE DEMONSTRARAM REDUÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR ATRAVÉS DO USO DE ANTIDIABÉTICOS

LARGE CLINICAL TRIALS THAT DEMONSTRATED A DECREASE IN CARDIOVASCULAR RISK THROUGH THE USE OF ANTIDIABETICS

RESUMO

Nos últimos anos, os avanços nas descobertas da terapêutica para o DM2 entusiasmaram os clínicos e especialistas no que diz respeito à redução dos eventos cardiovasculares, internações e mortalidade. Outros estudos ainda estão em andamento e prometem fortalecer a expectativa de mudança nos desfechos cardiovasculares dessa população. O objetivo dessa revisão consiste em reunir os principais estudos clínicos que demonstraram a segurança e/ou redução na ocorrência de eventos cardiovasculares com uso de fármacos anti-hiperglicemiantes.

Descritores: Diabetes *mellitus* tipo 2, Doenças cardiovasculares, Insulina.

ABSTRACT

In recent years, breakthroughs in therapeutic findings for DM2 have encouraged physicians and specialists with regards to the reduction of cardiovascular events, hospitalization and mortality. Other studies are underway, and promise to strengthen the prospects of change in cardiovascular outcomes for this population. The goal of this review is to bring together the most important clinical trials that have demonstrated safety and/or a decrease in cardiovascular events with the use of antihyperglycemic drugs.

Keywords: *Diabetes mellitus type 2, Cardiovascular risk, Insulin.*

José Francisco Kerr
Saraiva¹
Nathália dos Reis
de Moraes¹

1. Pontifícia Universidade
Católica de Campinas (PUC),
Campinas, SP, Brasil.

Correspondência:
Instituto de Pesquisa Clínica de
Campinas. Rua Oswaldo Oscar
Barthelson, 1209, Jardim Pauliceia,
Campinas, SP. 13060-080.
jfsaraiva@uol.com.br

Recebido em 02/05/2018,
Aceito em 24/05/2018

INTRODUÇÃO

Desde a descoberta da insulina há mais de um século, cujo uso terapêutico aumentou de maneira significativa a sobrevida da população de indivíduos portadores de diabetes *mellitus*, é conhecida a relação que essa enfermidade guarda com a doença cardiovascular (DCV). Essa relação ao longo das últimas décadas ganhou forte evidência, de tal forma que a presença de diabetes classifica o indivíduo como um portador de elevado risco de mortalidade cardiovascular.¹ A prevalência do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) tem aumentado em todo o mundo nos últimos anos e, junto com ela, as doenças cardiovasculares (DCV), incluindo doença arterial coronariana, acidente vascular encefálico e doença arterial periférica, que constituem a principal causa de morte nessa população.² Comparados à população geral, indivíduos diabéticos apresentam risco aumentado de três a quatro vezes de sofrer evento cardiovascular e o dobro do risco de óbito por causas cardiovasculares.³

O controle glicêmico adequado na população diabética demonstrou, ao longo dos anos, benefícios mais significativos na redução de eventos microvasculares em comparação à redução de desfechos macrovasculares. Importante ressaltar que na maioria dos estudos de eficácia e proteção cardiovascular, administrou-se metformina, associada ou não a outras classes de fármacos anti-hiperglicemiantes.⁴⁻¹³

O desenvolvimento de novos fármacos, sustentado pelo aumento no conhecimento fisiopatológico do DM2, trouxe um novo alento na perspectiva de que os anti-hiperglicemiantes pudessem ir além do controle glicêmico e conferir uma maior proteção cardiovascular. Entretanto apesar de todo um entusiasmo inicial, observaram-se problemas relacionados à segurança cardiovascular desses fármacos. Em 2007, uma metanálise focando o uso de rosiglitazona em mais de 14 mil pacientes portadores de DM2, gerou grande controvérsia ao demonstrar aumento de 43% no risco de infarto do miocárdio nos pacientes diabéticos em uso dessa medicação¹⁴ Outra meta-análise, que incluiu outras tiazolidinedionas, revelou um aumento na taxa de piora clínica em pacientes portadores de insuficiência cardíaca.^{15,16} Em relação às sulfonilureias, diferentes meta-análises e revisões passaram a questionar a segurança cardiovascular do seu uso na prática clínica. Ressalte-se que muitas dessas publicações envolveram análises retrospectivas e uso de diversas formulações, limitando, portanto, a interpretação definitiva desses achados. Diante disso, em 2008, o órgão regulatório americano *Food and Drug Administration* (FDA) determinou que os novos antidiabéticos passassem a ser adequadamente avaliados quanto a sua segurança cardiovascular, em especial, em pacientes portadores de DM2 de alto risco cardiovascular. Em 2012, a agência médica europeia (EMA) também aderiu à mesma recomendação.

PRINCIPAIS TRIALS EM DIABETES E DOENÇA CARDIOVASCULAR

Metformina

Produzida em meados de 1950, a metformina foi uma importante descoberta para o tratamento do DM2, e tornou-se o fármaco de primeira linha na terapia do DM2 até os dias atuais.

Embora estudos de segurança não tenham sido requeridos para a metformina, existe larga experiência clínica e de farmacovigilância com essa droga, que apontam para um potencial benefício protetor deste fármaco quando utilizado em longo prazo.

O UKPDS (*The UK Prospective Diabetes Study*), da década de 1990, mostrou que a introdução precoce de metformina em portadores de DM2 reduziu a incidência de complicações vasculares relacionadas ao DM em 32%, de infarto do miocárdio em 39%, de mortes relacionadas ao diabetes em 42% e de mortalidade por todas as causas em 36%.⁴ Estudos subsequentes também mostraram efeitos similares, comprovando que metformina oferece efeito protetor contra desfechos cardiovasculares em portadores de DM2.⁶ O mecanismo provável desse efeito pode ser justificado pela melhora do perfil das lipoproteínas, diminuição da concentração plasmática de ácidos graxos livres, colesterol total e LDL, além do aumento do HDL colesterol. Além disso, a metformina demonstrou reduzir a hipercoagulação, além de aumentar a fibrinólise em estados de resistência à insulina. Ainda, a metformina pode reduzir agregação plaquetária, inflamação em placas de aterosclerose e estresse oxidativo das células endoteliais.

Inibidores de DPP-4

Os estudos clínicos que avaliaram eventos cardiovasculares com uso dos inibidores de DPP-4 foram: SAVOR – TIMI (*Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – Thrombolysis in myocardial infarction*) em 2013, EXAMINE (*Examination of CV Outcomes with alogliptin versus Standard of Care*) em 2013 e TECOS (*Trial Evaluating CV Outcomes with Sitagliptin*) em 2015, que avaliaram saxagliptina, alogliptina e sitagliptina, respectivamente, em pacientes diabéticos de alto risco cardiovascular. Apresentavam doença cardiovascular pré-existente 78% dos pacientes do estudo SAVOR – TIMI, e 100% dos pacientes dos estudos EXAMINE e TECOS.

O estudo SAVOR – TIMI randomizou 16.492 pacientes com DM2 com história prévia ou risco aumentado de doença cardiovascular para receber saxagliptina ou placebo, por tempo médio de 2,1 anos. Não houve redução significativa de desfecho primário (morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular encefálico isquêmico) no grupo saxagliptina em comparação ao placebo: 7.3% e 7.2%, respectivamente, relação de risco (RR) com saxagliptina 1.00; 95% intervalo de confiança (IC), 0.89 a 1.12; $p=0.99$ para superioridade; $p<0.001$ para não inferioridade. O desfecho secundário (composto por morte cardiovascular, infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, hospitalizações por angina instável, revascularização coronariana ou insuficiência cardíaca) ocorreu em maior número no grupo saxagliptina em relação ao placebo: 12.8% e 12.4%, respectivamente, RR, 1.02; 95% IC; 0.94 a 1.11; $p=0.66$. Houve maior número de hospitalizações por insuficiência cardíaca no grupo saxagliptina comparado ao grupo placebo (3.5% vs. 2.8%; RR, 1.27; 95% IC, 1.07 a 1.51; $p=0.007$).^{17,18}

Um total de 5.380 pacientes portadores de DM2 e história recente de infarto agudo do miocárdio ou angina instável foi randomizado no estudo EXAMINE para uso de alogliptina

ou placebo associado, ao tratamento convencional. Foi um estudo de não inferioridade com desfecho primário composto de morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular encefálico não fatal. O desfecho primário ocorreu em 11.3% do grupo alogliptina comparado a 11.8% do grupo placebo: RR, 0.96; limite máximo do IC 1.16; $p<0.001$ para não inferioridade, $p=0.32$ para superioridade.¹⁹

O estudo TECOS avaliou um total de 14.671 portadores de DM2 e doença cardiovascular estabelecida, alocados para uso de sitagliptina ou placebo, e demonstrou não inferioridade em desfecho primário composto por mortalidade cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular encefálico não fatal ou hospitalização por angina instável (RR, 0.98; 95% CI, 0.88 a 1.09; $P<0.001$). Diferentemente dos dois estudos anteriores, o estudo TECOS mostrou maior segurança cardiovascular com uso da sitagliptina para o tratamento do DM2 em não aumentar o risco de parada cardíaca.²⁰

Todos estes estudos clínicos com inibidores do DPP-4 alcançaram não inferioridade em relação ao placebo no que diz respeito a eventos cardiovasculares maiores, sugerindo que a saxagliptina, alogliptina e sitagliptina são fármacos neutros do ponto de vista cardiovascular. A superioridade em proteção de eventos cardiovasculares maiores não foi alcançada com nenhuma destas drogas, sendo questionado se um estudo com maior duração (>3 anos) poderia evidenciar algum benefício. Em 2016 o FDA alertou sobre eventuais riscos do uso da alogliptina e saxagliptina para o aumento do risco de insuficiência cardíaca.

Agonistas da GLP-1

Em relação aos agonistas da GLP-1, há pelo menos duas décadas vem se estudando potenciais efeitos benéficos dessa classe de fármacos sobre o aparelho cardiovascular.²¹ Estudos recentes avaliaram os fármacos lixinetadida, exenatida, liraglutida e semaglutida.

O estudo ELIXA (*Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome*), em 2015, avaliou o efeito da lixisenatida comparado ao placebo em 6.068 pacientes portadores de DM2 após síndrome coronariana aguda. O desfecho primário foi composto de ocorrência de morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular encefálico não fatal ou hospitalização por angina instável, e ocorreu em 13,4% no grupo lixisenatida versus 13,2% no grupo placebo (RR 1.02; 95% IC: 0.89 a 1.17 – $p < 0,001$ para não inferioridade e $p=0,81$ para superioridade). Esse dado indica que, em portadores de DM2 e síndrome coronariana aguda prévia, o uso de lixisenatida não foi inferior ao placebo. Enquanto esse fármaco falhou em demonstrar superioridade comparada ao placebo, neste estudo, a segurança cardiovascular foi alcançada, com efeito neutro no que diz respeito a hospitalizações por insuficiência cardíaca.²²

O estudo EXSCEL (*Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering trial*), em 2017, comparou o efeito da administração semanal de exenatide (2 mg subcutâneo) associada ao tratamento usual ao tratamento usual isolado. O estudo avaliou o desfecho composto de mortalidade cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular encefálico não fatal em adultos portadores de DM2 em pacientes com potencial risco cardiovascular. O uso de exenatide não aumentou a incidência de eventos cardiovasculares maiores, desfecho composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular encefálico não fatal, comparado ao uso de placebo (RR, 0,91; 95% IC: 0,83 – 1,0; $p < 0,001$ para não

inferioridade). Entretanto o estudo EXSCCEL falhou ao demonstrar benefício cardiovascular em relação à placebo.²⁴

O *Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes* (SUSTAIN 6) avaliou segurança cardiovascular em 3.297 pacientes diabéticos tipo 2 randomizados para uso de semaglutida versus placebo. Oitenta e três por cento (n = 2.735) dos pacientes apresentavam doença cardiovascular estabelecida e/ou doença renal crônica. O semaglutida demonstrou tanto não inferioridade quanto superioridade em *endpoint* primário composto de morte cardiovascular, IAM não fatal, AVC não fatal (6,6% versus 8,9%; HR, 0,74; 95% IC, 0,58-0,95; p < 0,001 para não inferioridade; p = 0,02 para superioridade), sendo a redução suportada pela menor taxa de AVC não fatal (1,6% no grupo do semaglutida vs. 2,7% no grupo placebo, HR 0,61, IC95% 0,38-0,99, P=0,04). O risco de morte cardiovascular foi semelhante (2,7% no grupo tratado vs. 2,8% no grupo placebo; HR 0,98, IC95% 0,65-1,48). No *endpoint* secundário composto de morte cardiovascular, IAM não fatal, AVE, revascularização (coronária ou periférica) ou hospitalização por AI ou IC, o semaglutida foi superior ao placebo (HR, 0,74; 95% CI, 0,62-0,89). Não houve diferença entre os grupos com relação à mortalidade por todas as causas ou por causas cardiovasculares (HR, 1,05; 95% CI, 0,74-1,50; e HR, 0,98; 95% CI, 0,65-1,48, respectivamente), assim como hospitalizações por IC (HR, 1,11; 95% CI, 0,77-1,61). Nefropatia ocorreu em 3,8% no grupo recebendo semaglutida vs. 6,1% no grupo placebo (HR 0,64, IC95% 0,46-0,88, P=0,005).²⁸

O estudo LEADER (*Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*), em 2016, foi desenhado com o objetivo de avaliar a segurança cardiovascular da liraglutida em uma população diabética de alto risco cardiovascular. Foi um estudo de longo prazo, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. O desfecho composto primário foi ocorrência de morte por doença cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral (AVC) não fatal. A primeira hipótese verificada foi a de não inferioridade hierarquizada para a hipótese de superioridade entre liraglutida e placebo. Foram randomizados 9.340 pacientes, dos quais mais de 10 % (por volta de 900 indivíduos) que foram acompanhados por uma média de 3,8 anos. Os resultados mostraram uma redução significativa de 13 % (IC 95%, 0,78 a 0,97, p<0,001 para não inferioridade; p=0,01 para a superioridade) no risco do desfecho primário no grupo liraglutida quando comparado ao grupo placebo. Além disso, houve uma redução de morte por causa cardiovascular de 22% no grupo de pacientes que recebeu liraglutida (IC 95% 0,66-0,93; p = 0,007). Houve redução em 15% de mortalidade por todas as causas no grupo liraglutida quando comparados ao grupo placebo (IC 95%, 0,74-0,97; P = 0,02). Observou-se também uma redução significativa de ocorrência de eventos microvasculares de 16% (IC 95 % 0,73-0,97; p=0,02). Essa redução se deu principalmente à custa de primeiro evento renal onde houve uma redução de 22% (IC 95% 0,67-0,92; p=0,003). Recentemente foram publicados dados dos subgrupos de pacientes do estudo LEADER com insuficiência renal crônica, e de indivíduos com idade acima de 75 anos. Em ambos os subgrupos houve consistência em relação à manutenção da segurança e redução de desfechos cardiovasculares. É possível que a diferença na redução de eventos cardiovasculares observada nos estudos LEADER e SUSTAIN esteja relacionada à homologia que essas moléculas guardam com o GLP-1 humano (acima de 90%).²³

Inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose (SGLT-2)

Em 2015, o uso de uma nova classe de antidiabéticos, os inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose (SGLT-2) no túbulo renal, trouxe resultados animadores. O estudo *O Empagliflozin Cardiovascular Outcomes and Mortality in Type 2 Diabetes* (EMPA-REG OUTCOME) avaliou os efeitos da empagliflozina, nas doses de 10 e 25mg comparados ao placebo, sobre a mortalidade cardiovascular e global em 7.020 pacientes portadores de DM2 com alto risco de eventos cardiovasculares e taxa de filtração glomerular de pelo menos 30 ml por minuto estimadas por MDRD e que vinham recebendo tratamento anti-hiperglicemiante padrão. O desfecho composto primário foi morte de cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, e AVC não fatal. O tempo mediano de observação foi de 3,1 anos. Os resultados do EMPA-REG mostraram uma redução de 14% dos desfechos primários no grupo de pacientes que receberam empagliflozina comparados ao placebo (IC 0,74-0,99; p=0,04 para a superioridade). Além disso, no grupo que recebeu empagliflozina houve uma taxa significativamente menor de mortalidade cardiovascular (3,7%, contra 5,9% no grupo de placebo; 38% redução do risco relativo) e redução de mortalidade por todas as causas em 32%. Em relação à insuficiência cardíaca, o uso de empagliflozina quando comparado ao placebo, associou-se à: redução na hospitalização por insuficiência cardíaca (2,7% e 4,1%, respectivamente, 35% redução do risco relativo), e mortalidade por todas as causas (5,7 e 8,3% respectivamente; 32% redução de risco relativo). Não houve diferenças significativas entre os grupos em as taxas de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Houve um aumento da taxa de infecção genital, mas nenhum aumento em outros eventos adversos.²⁵

Ressalte-se que esses benefícios foram observados numa população com doença cardiovascular estabelecida, recebendo em sua maioria tratamento adequados para o controle de fatores de risco para a doença cardiovascular, na qual o controle da pressão arterial e dislipidemia encontravam-se próximos às metas estabelecidas pelas diretrizes.

Dois anos após, em agosto de 2017, foi publicado o *CANVAS (Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes)* que comparou o uso de canagliflozina com placebo em 10.142 pacientes portadores de DM2 com alto risco cardiovascular. O desfecho primário foi morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular encefálico não fatal. Cerca de 65% dos pacientes apresentavam história prévia de doença cardiovascular e 14% de insuficiência cardíaca. A taxa de desfecho primário foi menor no grupo canagliflozina comparada ao grupo placebo (26,9 vs. 31,5 participantes por 1000 pacientes-ano; RR, 0,86; 95% IC 0,75 a 0,97; p<0,001 para não inferioridade; p=0,02 para superioridade). Demonstrou-se também possível benefício na progressão de albuminúria (RR 0,73; 95% IC 0,67-0,79), e no desfecho composto de redução da taxa de filtração glomerular, necessidade de terapia de substituição renal ou morte por causas renais (RR 0,60; 95% IC 0,47-0,77), e hospitalização por insuficiência cardíaca (RR 0,67; 95% IC 0,52-0,87). Entretanto o estudo CANVAS demonstrou aumento em quase o dobro do número de amputações, em sua maioria na altura do metatarso (6,3 vs 3,4 casos por 1000 pacientes-ano; RR, 1,97).²⁶

De forma interessante, a redução da HbA1c com uso da empagliflozina e da canagliflozina foi modesta, em torno de 0,5% e 0,58% respectivamente. Muitos outros estudos clínicos não foram capazes de demonstrar redução em eventos cardiovasculares maiores com o controle glicêmico intenso.

Portanto, ainda não está claro o real mecanismo que levou a benefícios cardiovasculares com uso dos inibidores do SGLT2.

Baseados nos resultados dos observados nos estudos EMPAREG e LEADER, as diretrizes de várias sociedades internacionais e também a Diretriz Conjunta das Sociedades Brasileiras de Endocrinologia, Diabetes e Cardiologia recomendam a utilização de empagliflozina e liraglutida em pacientes diabéticos de alto risco para a redução de mortalidade cardiovascular.²⁷

CONCLUSÃO

A decisão sobre qual classe de anti-hiperglicemiante usar deve se basear em diversos aspectos como contra indicações, efeitos adversos, facilidade posológica, custo, entre outros. Desde a controvérsia das rosiglitazonas em 2008, que demonstraram aumento do risco de insuficiência cardíaca, a comunidade médico científica atentou-se para a segurança cardiovascular dos anti-hiperglicemiantes. Assim, no paciente com DM2 e doença cardiovascular a escolha do

fármaco deve priorizar aqueles associados à prevenção de desfechos de interesse clínico, como morte, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca. Considerando as evidências atuais, há embasamento científico que assegure a segurança com o uso de novas classes de anti-hiperglicemiantes em portadores de doença cardiovascular. Dentre as medicações estudadas, a empagliflozina, canagliflozina, liraglutida e semaglutida demonstraram não apenas segurança como redução em eventos cardiovasculares e morte. Estas evidências mudaram paradigmas no tratamento do diabetes em portadores de doença cardiovascular trazendo perspectivas de aumento do sobrevida nesta população.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes *mellitus*. *Ann Intern Med*. 2004;141(6):421-31.
2. Smith JW, Marcus FI, Serokman R. Prognosis of patients with diabetes *mellitus* after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1984;54(7):718-21.
3. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Diabetes Care*. 1993;16(2):434-44.
4. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131): 854-65.
5. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, Wiley C, Wilson LM, Marinopoulos SS, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2008;168(19): 2070-80.
6. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo Segura M, Roqué i Figuls M, Moher D. Withdrawn: Metformin monotherapy for type 2 diabetes *mellitus*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9): CD002966.
7. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(3): 221-8.
8. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359(15):1577-89.
9. Kooy A, de Jager J, Lehert P, Bets D, Wulfelé MG, Donker AJ, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes *mellitus*. *Arch Intern Med*. 2009;169(6): 616-25.
10. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes *mellitus*. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med*. 1995; 333(9):541-9.
11. Reaven GM, Johnston P, Hollenbeck CB, Skowronski R, Zhang JC, Goldfine ID, et al. Combined metformin-sulfonylurea treatment of patients with noninsulin-dependent diabetes in fair to poor glycemic control. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 74(5): 1020-6.
12. Chakrabarti R, Hocking ED, Fearnley GR. Fibrinolytic effect of metformin in coronary-artery disease. *Lancet*. 1965;2(7406):256-9. 21. Wiernsperger NF. Metformin: intrinsic vasculoprotective properties. *Diabetes Technol Ther*. 2000; 2: 259-272. 22. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420: 868-874.
13. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998; 352(9131): 837-53.
14. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356(24):2457-7.
15. Loke YK, Kwok CS, Singh S. Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2011;342:d1309.
16. Graham DJ, Ouellet-Hellstrom R, MaCurdy TE, Ali F, Sholley C, Worrall C, et al. Risk of Acute Myocardial Infarction, Stroke, Heart Failure, and Death in Elderly Medicare Patients Treated With Rosiglitazone or Pioglitazone. *JAMA*. 2010;304(4):411-8.
17. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes *Mellitus*. *N Engl J Med*. 2013; 369(14):1317-26.
18. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2013; 369(14):1327-35.
19. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Gard J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373(3):232-42.
20. Saraiva FK, Sposito AC. Cardiovascular effects of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:142.
21. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gestein HC, Kober LV, et al. Lixisenatide in Patients With Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247-57.
22. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377(13):1228-39.
23. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(19):1834-44.
24. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.
25. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fichtel D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
26. Neal B, Perkovich V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
27. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Bianco HT, Chacra APM, Bertolucci MC, 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). *Arq Bras Cardiol*. 2017;109 (6 Suppl 1):1-31.