

DIABETES EM FOCO

O diabetes *mellitus* e a obesidade no contexto da doença cardiovascular

Dr. Dalton Bertolim Precoma
CRM-PR 7912

Prof. Titular de Cardiologia da PUCPR
Mestre em Cardiologia pela UFPR
Doutor em Cardiologia pela USP



Aspectos epidemiológicos das doenças cardiovasculares

Nas últimas décadas as doenças não comunicáveis (ou crônico-degenerativas) se tornaram mais prevalentes do que as comunicáveis. O relatório do Global Burden of Diseases de 2017 demonstrou que, em países de alta renda, a **mortalidade por doenças cardiovasculares (DCVs) foi de 17,9 milhões de pessoas**, e 85% foi devido a infarto do miocárdio (IM) e acidente vascular cerebral (AVC). Há uma elevada incidência nos países de baixa e média renda. Entre os vários fatores de risco tradicionais, a pressão arterial sistólica alta, a dieta não saudável, o diabetes e a dislipidemia foram os principais motivos.^{1,2}

Uma das explicações para esse fenômeno é a transição epidemiológica, revisada amplamente por Omran AR. em 2005,³ onde ele sugere que os principais determinantes são as mudanças sócio-econômicas e demográficas dos países, que contribuem para a diminuição das doenças infecciosas e nutricionais, aumentando assim as crônico-degenerativas.



Aspectos epidemiológicos

Fatores de risco

Diabetes e DCV

Obesidade e DCV

Considerações finais

Referências e Minibula

Essa transição decorre de vários fatores, como industrialização, urbanização não planejada, mudanças no estilo de vida e condições econômicas.⁴ As ações preventivas são fundamentais para que os governantes possam enfrentar os problemas do mundo moderno, influenciadores dos índices de morbidade e mortalidade que estão muito ligados a globalização, problemas de fronteiras, socialização, economia e outros fatores.



A Organização Mundial da Saúde define os determinantes sociais de maneira geral como as circunstâncias em que as pessoas nascem, crescem, vivem, trabalham e envelhecem e os sistemas implementados para lidar com doenças.⁵

Os estudos que tentam **correlacionar os fatores sociais aos biológicos** se baseiam em estudos observacionais e, portanto, não deveriam ser chamados de determinantes e sim de correlatos biológicos.⁶ Uma das explicações da dificuldade em diminuir a prevalência das DCVs nos países de baixa renda é o fato de essas populações estarem mais expostas aos fatores de risco.^{2,7-9}

Aspectos epidemiológicos

Fatores de risco

Diabetes e DCV

Obesidade e DCV

Considerações finais

Referências e Minibula

As desigualdades sociais que dificultam o acesso a saúde adequada promovem uma tensão social, aumentando um dos principais fatores de risco que é o estresse emocional.¹⁰

Isso pode levar a uma resposta ao estresse, envolvendo vias que estimulam produção hormonal, inflamação, disfunção endotelial, trombose, hiper-reatividade vascular e distúrbios metabólicos, entre eles o diabetes e a obesidade.¹¹⁻¹⁵



Aspectos epidemiológicos

Fatores de risco

Diabetes e DCV

Obesidade e DCV

Considerações finais

Referências e Minibula

Fatores de risco das doenças cardiovasculares no contexto do diabetes e da obesidade

É essencial ressaltar a **importância da inter-relação entre o diabetes e a obesidade**, associados aos fatores de risco que proporcionam em conjunto o aumento da morbidade e mortalidade por DCV.

O estudo INTERHEART, publicado em 2004, proporcionou um **grande marco no entendimento dos fatores de risco para a doença aterosclerótica**. Estudo caso-controle de infarto agudo do miocárdio, realizado em 52 países, que envolveram 15.152 casos e 14.820 controles.



Foram relatados a relação do tabagismo, história de hipertensão ou diabetes, relação cintura / quadril, padrões alimentares, atividade física, consumo de álcool, apolipoproteínas sanguíneas (Apo) e fatores psicossociais ao infarto do miocárdio.



Aspectos epidemiológicos

Fatores de risco

Diabetes e DCV

Obesidade e DCV

Considerações finais

Referências e Minibula

Esse estudo concluiu que **90% dos infartos do miocárdio são atribuídos a sete principais fatores de risco**: dislipidemia, tabagismo, diabetes, hipertensão arterial, obesidade visceral, fatores psicossociais e sedentarismo. O consumo diário de frutas e vegetais, o consumo regular e moderado de álcool e a atividade física regular foram os fatores que contribuíram com a menor incidência do IM².

A **mudança no estilo de vida**, amplamente estudado e divulgado na última década, com vários posicionamentos e diretrizes, sinaliza que **um dos principais determinantes das DCVs está situado nos hábitos alimentares não saudáveis** (maior ingestão de sódio e carne, menor consumo de frutas, nozes e vegetais). Além disso, a inatividade física e o tabagismo contribuem para esse cenário, aumentando a morbidade e mortalidade por DCV.¹



Esses fatores de risco, por sua vez, estão estritamente relacionados a doenças metabólicas, como o diabetes tipo 2, obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia, que constituem os maiores fatores para o processo aterosclerótico.¹⁶

Aspectos epidemiológicos

Fatores de risco

Diabetes e DCV

Obesidade e DCV

Considerações finais

Referências e Minibula

O diabetes tipo 2 e a relação com o risco cardiovascular

Com o envelhecimento da população, foi observado um **aumento da prevalência progressiva do diabetes mellitus (DM)** em todos os países. Dados epidemiológicos demonstram que, desde 1980, houve aumento de 4% para 9% em homens com idade superior a 18 anos e em mulheres de 5% para 8%.¹⁷



O diabetes tipo 2 aumenta o risco de morbidade e mortalidade devido às complicações microvasculares (como retinopatia, nefropatia e neuropatia) e macrovasculares (doença isquêmica cardíaca, AVC e doença arterial periférica (DAP)).¹⁸

Apesar dos esforços nas **mudanças no estilo de vida**, a maioria dos pacientes ainda necessita de terapia farmacológica adicional para alcançar e manter o controle glicêmico.¹⁹ Em uma metanálise, de Khunti K. e colaboradores analisaram os níveis pressóricos, controle lipídico e glicêmico e observaram **que aproximadamente a metade dos pacientes não consegue cumprir as metas propostas**.²⁰



Aspectos epidemiológicos

Fatores de risco

Diabetes e DCV

Obesidade e DCV

Considerações finais

Referências e Minibula

Nesse contexto, dois grandes pilares fisiopatogênicos que explicam as complicações e as elevadas taxas de mortalidade do diabetes são a **insuficiência cardíaca** e a **aterosclerose**. O diabetes provoca um aumento da utilização dos ácidos graxos pelo miocárdio e a diminuição da utilização da glicose. Isso leva a **um aumento do consumo de oxigênio e à diminuição do rendimento ventricular**. Várias outras alterações metabólicas têm sido descritas para auxiliar no entendimento dos mecanismos da piora da função ventricular pelo DM tipo 2.²¹ Nos últimos anos, têm sido amplamente estudadas as medicações que favorecem o quadro clínico desses pacientes, sendo que três estudos pivotais (EMPA-REG, DECLARE TIMI 58 e CANVAS) demonstraram a **redução significativa da taxa de internações e mortalidade**.²²⁻²⁴



Outra classe terapêutica utilizada no diabetes, com comprovação como anti-hiperglicemiante na redução de peso e nos desfechos maiores cardiovasculares em pacientes com DM2, são os **análogos do glucagon-like peptide-1 (ARs GLP-1)**²⁵.

Em 1964 dois estudos relacionaram o elo entre o intestino e o pâncreas endócrino, sendo demonstrado que a administração da glicose oral está associada a um aumento significativo dos níveis de insulina plasmática quando comparada com a mesma quantidade de **glicose dada por via intravenosa**. Tal fenômeno foi chamado de **efeito incretina**, e estima-se que, após a administração oral de glicose, seja secretado aproximadamente 50%–70% do total de insulina.

Aspectos epidemiológicos

Fatores de risco

Diabetes e DCV

Obesidade e DCV

Considerações finais

Referências e Minibula

Portanto, as incretinas são hormônios secretados do trato gastrointestinal para a circulação em resposta à ingestão de nutrientes que aumentam a secreção de insulina estimulada pela glicose.²⁶

O programa de estudos clínicos SUSTAIN (*Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes*) incluiu **9 ensaios randomizados de fase III**, com aproximadamente 9.500 pacientes com DM2. Os ensaios de **eficácia e segurança com semaglutida** e comparadores foram estudados nos estudos SUSTAIN 1–5 e 7.²⁷⁻³³ O estudo SUSTAIN 6 foi o estudo pivotal realizado para avaliar desfechos cardiovasculares de longo prazo (104 semanas) em pacientes com DM2 de alto risco CV. Esse é **um dos mais importantes estudos desse programa**, que teve como objetivo primário o tempo até a primeira ocorrência dos desfechos adversos cardiovasculares maiores (infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular não fatal e morte cardiovascular).³⁴

O resultado demonstrou uma redução significativa de 26% do desfecho primário no grupo de semaglutida, com redução, também significativa, de 39% de AVC não

Aspectos epidemiológicos

Fatores de risco

Diabetes e DCV

Obesidade e DCV

Considerações finais

Referências e Minibula

O estudo SUSTAIN 8 comparou semaglutida com canaglifozina em pacientes em uso de metformina e demonstrou uma **redução significativa na redução da hemoglobina glicada e do peso** no grupo que utilizou semaglutida.³⁵

O estudo SUSTAIN 9 foi desenhado para verificar a eficácia de semaglutida *versus* placebo em pacientes que vinham em uso de iSGLT2 e outros anti-hiperglicêmicos. O resultado demonstrou uma redução de peso e melhor controle da glicemia em pacientes que não estavam com adequado controle do diabetes, confirmando a eficácia de semaglutida adicional ao uso dos iSGLT2 em comparação com o placebo e iSGLT2.³⁶



Aspectos epidemiológicos

Fatores de risco

Diabetes e DCV

Obesidade e DCV

Considerações finais

Referências e Minibula

A obesidade e a relação com o risco cardiovascular

Em relação à obesidade, houve um aumento de prevalência nos últimos 40 anos em todas as regiões do mundo. Entre 1975 e 2014, a prevalência global de obesidade (definida como IMC >30 kg/m²) aumentou de 3% para 11% em homens e 6% a 15% em mulheres com idade igual ou superior a 18 anos.³⁷

A obesidade foi reconhecida como doença em 2012 pela Associação Americana de Medicina após vários estudos e esforços de várias entidades ligadas ao assunto.³⁸



A inter-relação entre o diabetes tipo 2 e a obesidade é muito frequente e inicia-se precocemente desde a fase de pré-diabetes e síndrome metabólica,

sendo esta intimamente ligada ao aumento da circunferência abdominal, que reflete e gordura visceral.



Aspectos epidemiológicos

Fatores de risco

Diabetes e DCV

Obesidade e DCV

Considerações finais

Referências e Minibula

As alterações hemodinâmicas na obesidade decorrem de várias modificações estruturais e funcionais do sistema cardiovascular. O **aumento no volume total de sangue circulante**, resultante da retenção de sódio, leva ao aumento do débito cardíaco que ocorre devido a um aumento do volume sistólico e aumento da frequência cardíaca pela ativação simpática. Isso decorre geralmente no aumento da pressão arterial. O **aumento do volume sanguíneo total causa um aumento das pressões de enchimento**, que influencia no remodelamento ventricular.³⁹ Como consequência dessas alterações fisiopatológicas, é frequente a hipertrofia ventricular concêntrica e excêntrica progressiva que pode evoluir com disfunção ventricular. Bouthoorn S, et al. realizaram uma metanálise e revisão sistemática e verificaram que o diabetes aumenta em duas vezes a chance de desenvolver insuficiência cardíaca (IC).⁴⁰ Também é comum a associação da obesidade com a insuficiência cardíaca (IC) de fração de ejeção preservada.⁴¹

Um estudo realizado na Noruega, para avaliar a obesidade com o perfil socioeconômico, incluiu dados de pesquisa em saúde cardiovascular entre 1985-2003, que incluiu o índice de massa corporal (IMC) e os fatores de risco para DAC (colesterol, pressão arterial,

Aspectos epidemiológicos

Fatores de risco

Diabetes e DCV

Obesidade e DCV

Considerações finais

Referências e Minibula

tabagismo e tratamento atual para hipertensão). As 398.397 pessoas foram vinculadas a indicadores socioeconômicos do censo entre 1960 a 1990 e ao Registo de Causas de Morte (até 2014). Concluíram que a obesidade foi consistentemente associada a maior risco de mortalidade por DVC, com pequenas variações de acordo com o perfil socioeconômico.⁴²

De acordo com o programa de estudos clínicos com semaglutida, além do controle glicêmico, foi demonstrada importante redução de peso, entre outros benefícios, em pacientes com DM2 em comparação a vários esquemas de tratamento para a doença.



Aspectos epidemiológicos

Fatores de risco

Diabetes e DCV

Obesidade e DCV

Considerações finais

Referências e Minibula

Considerações finais

O diabetes e a obesidade são muito prevalentes e com forte associação com os demais fatores de risco coronariano e outras doenças cardiovasculares, como a insuficiência cardíaca e as decorrentes da aterosclerose.

Além do controle glicêmico, é de extrema importância que as medicações para o tratamento do diabetes tipo 2 ofereçam uma proteção cardiovascular. Uma classe terapêutica que possui essa qualidade são os agonistas do receptor de GLP-1. A semaglutida, com um vasto programa de ensaios clínicos, comparada com outros medicamentos para o diabetes tipo 2, demonstrou eficácia e segurança no controle glicêmico e redução de peso nesses pacientes, além de redução significativa dos desfechos cardiovasculares maiores.



Aspectos epidemiológicos

Fatores de risco

Diabetes e DCV

Obesidade e DCV

Considerações finais

Referências e Minibula

EXPLORE TODO O POTENCIAL OZEMPIC®

O único tratamento para o diabetes tipo 2 que associa:¹



CONTROLE
GLICÊMICO
SUPERIOR^{2,3}



PERDA DE PESO
SUPERIOR E
SUSTENTADA^{2,7}



SEGURANÇA E
BENEFÍCIOS CV⁵
COMPROVADOS⁶

Com segurança



BAIXO RISCO DE HIPOGLICEMIA^{4,4,8}

A incidência de hipoglicemia grave⁹ foi <2% em 7 estudos clínicos.



SEGURANÇA RENAL⁸

Pode ser utilizado em insuficiência renal leve, moderada ou grave, sem ajuste de dose. Redução de 36% do risco de nefropatia.



SEGURANÇA HEPÁTICA¹

Pode ser utilizado em insuficiência hepática leve ou moderada, sem ajuste de dose.



IDOSOS¹

Pode ser utilizado em idosos (>65 anos), sem ajuste de dose.

Praticidade na posologia

**DOSAGEM
POR SEMANA** **1X**
INDEPENDENTE DAS REFEIÇÕES¹

Agulhas NovoFine® Plus 4 mm estão incluídas em todas as apresentações de Ozempic®.



Flexibilidade na titulação[†]



Caneta de 0,25 / 0,5 mg

Caneta de 1,0 mg

- Duas opções de dose de manutenção (0,5 e 1,0 mg) para o seu paciente.¹
- Escalonamento de dose: **reduz a incidência de efeitos colaterais.**¹

Aspectos epidemiológicos

Fatores de risco

Diabetes e DCV

Obesidade e DCV

Considerações finais

Referências e Minibula

CV - CARDIOVASCULAR; AR GLP-1 - AGONISTA DO RECEPTOR GLP-1. *OS RESULTADOS SE APLICAM AO OZEMPIC® NOS ESTUDOS SUSTAIN, QUE INCLuíRAM COMO COMPARADORES PLACEBO, SITAGLIPTINA, DULAGLIPTIDA, EXENATIDA E GLARGINA. ¹EM PACIENTES COM DM2 NÃO CONTROLADO. **HIPOGLICEMIA DEFINIDA COMO GRAVE (QUANDO NECESSÁRIA A AJUDA DE OUTRA PESSOA). ³NO SUSTAIN 6, O OZEMPIC® REDUZIU O RISCO CV (INORTE CV, INFARTO DO MÍOCARDIO, NÃO FATAL OU ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL NÃO FATAL) VS. PLACEBO EM PACIENTES COM DIABETES TIPO 2 COM ALTO RISCO CV EM TRATAMENTO PADRÃO. ⁴OZEMPIC® DEVE SER INICIADO COM DOSE DE 0,25 MG/SEMANA POR 4 SEMANAS APÓS ESSE PERÍODO, A DOSE DEVE SER AUMENTADA PARA 0,5 MG. APÓS NO MÍNIMO 4 SEMANAS EM USO DE 0,5 MG, A DOSE DE OZEMPIC® PODE SER AUMENTADA PARA 1,0 MG OU PODE SER MANTIDA EM 0,5 MG, DE ACORDO COM O QUADRO.

Referências: 1. Bula do produto Ozempic®, disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/datasaisa/bula/bula/index.aspx>> (aprovada pela Anvisa em 11/05/2020). 2. Sorli C, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:251-260. 3. Ahlin B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:341-351. 4. Ahmann AJ, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2017; DOI:10.2337/dc17-0417. 5. Aroda V, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:355-366. 6. Rodbard H, et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*, June 2018, 103(6):2291-2301. 7. Prasley RE, et al. SUSTAIN 7. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018. 8. Marso SP, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes (SUSTAIN 6). *N Engl J Med* 2016;375:1834-1844. 9. Ley B. Diameter of a human hair. In: *Ebert G, ed. The Physics Factbook™*. Disponível em: <<http://hypertextbook.com/facts/1999/BrianLey.shtml>>. Publicado em: 1999. Acesso em: 17/05/2017.

Referências e Minibula

1. JAGANNATHAN R, PATEL AS, ALI MK, NARAYAN KMV. GLOBAL UPDATES ON CARDIOVASCULAR DISEASE MORTALITY TRENDS AND ATTRIBUTION OF TRADITIONAL RISK FACTORS. CURRENT DIABETES REPORTS. 2019;19(7):44-56. DOI.ORG/10.1007/S11892-019-1161-2. 2. YUSUF S, HAWKEN S, OUNPUU S, DANS T, AVEZUM A, LANAS F, ET AL.; INTERHEART STUDY INVESTIGATORS. EFFECT OF POTENTIALLY MODIFIABLE RISK FACTORS ASSOCIATED WITH MYOCARDIAL INFARCTION IN 52 COUNTRIES (THE INTERHEART STUDY): CASE-CONTROL STUDY. LANCET. 2004;364:937-952. DOI:10.1016/S0140-6736(04)170189. 3. OMRAN AR. THE EPIDEMIOLOGIC TRANSITION: A THEORY OF THE EPIDEMIOLOGY OF POPULATION CHANGE. 1971. THE MILBANK QUARTERLY. 2005;83(4):731-57. DOI.ORG/10.1111/J.1468-0009.2005.00398.X. 4. VOLACO A, CAVALCANTI AM, PECOITS-FILHO R, PRECOMA DB. SOCIOECONOMIC STATUS: THE MISSIANG LINK BETWEEN OBESITY AND DIABETES. CURRENT DIABETES REVIEWS. 2018;21-26. 5. MARMOT M, FRIEL S, BELL R, HOUWELING TA, TAYLOR S. COMMISSION ON SOCIAL DETERMINANTS OF HEALTH. CLOSING THE GAP IN A GENERATION: HEALTH EQUITY THROUGH ACTION ON THE SOCIAL DETERMINANTS OF HEALTH. LANCET. 2008;372:1661-1669. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61690-6. 6. HAVRANEK EP, MUJAHID MS, BARR DA, BLAIR IV, COHEN MS, CRUZ-FLORES S, YANCY CW. SOCIAL DETERMINANTS OF RISK AND OUTCOMES FOR CARDIOVASCULAR DISEASE. CIRCULATION. 2015;132(9):873-898. DOI:10.1161/CIR.0000000000000228. 7. MURRAY CJ, KULKARNI S, EZZATI M. EIGHT AMERICAS: NEW PERSPECTIVES ON U.S. HEALTH DISPARITIES. AM J PREV MED. 2005;29(SUPPL 1):4-10. DOI:10.1016/J.AMEPRE.2005.07.031. 8. LYNCH JW, KAPLAN GA, COHEN RD, TUOMILEHTO J, SALONEN JT. DO CARDIOVASCULAR RISK FACTOR SEX PLAIN THE RELATION BETWEEN SOCIOECONOMIC STATUS, RISK OF ALL-CAUSE MORTALITY, CARDIOVASCULAR MORTALITY, AND ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION? AM J EPIDEMIOL. 1996;144:934-942. 9. TEO K, CHOW CK, VAZ M, RANGARAJAN S, YUSUF S; PURE INVESTIGATORS-WRITING GROUP. THE PROSPECTIVE URBAN RURAL EPIDEMIOLOGY (PURE) STUDY: EXAMINING THE IMPACT OF SOCIETAL INFLUENCES ON CHRONIC NONCOMMUNICABLE DISEASES IN LOW-, MIDDLE-, AND HIGH-INCOME COUNTRIES. AMHEART J. 2009;158:1-7.E1. DOI:10.1016/J.AHJ.2009.04.019. 10. STEPTOE A, FELDMAN PJ, KUNZ S, OWEN N, WILLEMSSEN G, MARMOT M. STRESS RESPONSIVITY AND SOCIOECONOMIC STATUS: A MECHANISM FOR INCREASED CARDIOVASCULAR DISEASE RISK? EUR HEART J. 2002;23:1757-1763. 11. STEPTOE A, WARDLE J, MARMOT M. POSITIVE AFFECT AND HEALTH-RELATED NEUROENDOCRINE, CARDIOVASCULAR, AND INFLAMMATORY PROCESSES. PROC NATL ACAD SCI USA. 2005;102:6508-6512. DOI:10.1073/PNAS.0409174102. 12. STEPTOE A, KUNZ-EBRECHT S, OWEN N, FELDMAN PJ, WILLEMSSEN G, KIRSCHBAUM C, MARMOT M. SOCIOECONOMIC STATUS AND STRESS RELATED BIOLOGICAL RESPONSES OVER THE WORKING DAY. PSYCHOSOM MED. 2003;65:461-470. 13. LOUCKS EB, PILOTE L, LYNCH JW, RICHARD H, ALMEIDA ND, BENJAMIN EJ, MURABITO JM. LIFE COURSE SOCIOECONOMIC POSITION IS ASSOCIATED WITH INFLAMMATORY MARKERS: THE FRAMINGHAM OFFSPRING STUDY. SOC SCI MED. 2010;71:187-195. DOI:10.1016/J.SOCSCIMED.2010.03.012. 14. WHISMAN MA. LONELINESS AND THE METABOLIC SYNDROME IN A POPULATION-BASED SAMPLE OF MIDDLE-AGED AND OLDER ADULTS. HEALTH PSYCHOL. 2010;29:550-554. DOI:10.1037/A0020760. 15. ABRAHAM NG, BRUNNER EJ, ERIKSSON JW, ROBERTSON RP. METABOLIC SYNDROME: PSYCHOSOCIAL, NEUROENDOCRINE, AND CLASSICAL RISK FACTORS IN TYPE 2 DIABETES. ANN N Y ACADSCI. 2007;1113:256-275. DOI:10.1196/ANNALS.1391.015. 16. JOSEPH P, LEONG D, MCKEE M, ANAND S, SCHWALM JD, TEO K, ET AL. REDUCING THE GLOBAL BURDEN OF CARDIOVASCULAR DISEASE, PART 1. CIRCULATION RESEARCH. 2017;121(6):677-694. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.117.308903. 17. NCDRF COLLABORATION. WORLD WIDE TRENDS IN DIABETES SINCE 1980: A POOLED ANALYSIS OF 751 POPULATION-BASED STUDIES WITH 4.4 MILLION PARTICIPANTS. LANCET. 2016;387:1513-1530. 18. GLOVACI D, FAN W, WONG ND. EPIDEMIOLOGY OF DIABETES MELLITUS AND CARDIOVASCULAR DISEASE. CURRENT CARDIOLOGY REPORTS, 2019;21:21. DOI.ORG/10.1007/S11886-019-1107-Y. 19. LIFESTYLE MANAGEMENT: STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES 2018 AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. DIABETES CARE. 2018 JAN;41(SUPPL1):S38-S50. DOI.ORG/10.2337/DC18-S004. 20. KHUNTI K, CERIELLO A, COS X, & DE BLOCK, C. ACHIEVEMENT OF GUIDELINE TARGETS FOR BLOOD PRESSURE, LIPID, AND GLYCAEMIC CONTROL IN TYPE 2 DIABETES: A META-ANALYSIS. DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE. 2018;137:137-148.



Aspectos epidemiológicos

Fatores de risco

Diabetes e DCV

Obesidade e DCV

Considerações finais

Referências e Minibula

21. KENNY HC, ABEL ED. HEART FAILURE IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS CIRC RES. 2019;124(1):121-41. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.118.311371. 22. ZINMAN B, WANNER C, LACHIN JM, FITCHETT D, BLUHMKI E, HANTEL S, ET AL. EMPAGLIFLOZIN, CARDIOVASCULAR OUTCOMES, AND MORTALITY IN TYPE 2 DIABETES. N ENGL J MED. 2015;373:2117-28. DOI:10.1056/NEJM0A1504720. 23. WIVIOTT SD, RAZ I, BONACA MP, MOSENZON O, KATO ET, CAHN A, ET AL. DECLARE-TIMI 58 INVESTIGATORS. DAPAGLIFLOZIN AND CARDIOVASCULAR OUTCOMES IN TYPE 2 DIABETES. N ENGL J MED. 2019 JAN 24;380(4):347-57. DOI:10.1056/NEJM0A1812389. 24. MAHAFFEY KW, NEAL B, PERKOVIC V, DE ZEEUW D, FULCHER G, ERONDU N, ET AL. CANVAS PROGRAM COLLABORATIVE GROUP. CANAGLIFLOZIN FOR PRIMARY AND SECONDARY PREVENTION OF CARDIOVASCULAR EVENTS: RESULTS FROM THE CANVAS PROGRAM (CANAGLIFLOZIN CARDIOVASCULAR ASSESSMENT STUDY). CIRCULATION. 2018;137(4):323-334. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038. 25. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. DIABETES CARE. 2020 JAN;43(SUPPL 1). 26. REHFELD JF. THE ORIGIN AND UNDERSTANDING OF THE INCRETIN CONCEPT. FRONT. ENDOCRINOL. 2018;9:387. DOI:10.3389/FENDO.2018.00387. 27. SORLI C, HARASHIMA SI, TSOUKAS GM, UNGER J, KARSBOL JD, HANSEN T, ET AL. EFFICACY AND SAFETY OF ONCE-WEEKLY SEMAGLUTIDE MONOTHERAPY VERSUS PLACEBO IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES (SUSTAIN 1): A DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTINATIONAL, MULTICENTRE PHASE 3A TRIAL. LANCET DIABETES ENDOCRINOL. 2017;5:251-60. 28. AHRE'N B, MASMIQUEL L, KUMAR H, SARGIN M, KARSBOL JD, JACOBSEN SH, ET AL. EFFICACY AND SAFETY OF ONCE-WEEKLY SEMAGLUTIDE VERSUS ONCE-DAILY SITAGLIPITIN AS AN ADD-ON TO METFORMIN, THIAZOLIDINEDIONES, OR BOTH, IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES (SUSTAIN 2): A 56-WEEK, DOUBLE-BLIND, PHASE 3A, RANDOMISED TRIAL. LANCET DIABETES ENDOCRINOL. 2017;5:341-54. 29. AHMANN AJ, CAPEHORN M, CHARPENTIER G, DOTTA F, HENKEL E, LINGVAY I, ET AL. EFFICACY AND SAFETY OF ONCE-WEEKLY SEMAGLUTIDE VERSUS EXENATIDE ER IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES (SUSTAIN 3): A 56-WEEK, OPEN-LABEL, RANDOMIZED CLINICAL TRIAL. DIABETES CARE. 2018;41:258-66. 30. ARODA VR, BAIN SC, CARIU B, PILETIC M, ROSE L, AXELSEN M, ET AL. EFFICACY AND SAFETY OF ONCE-WEEKLY SEMAGLUTIDE VERSUS ONCE-DAILY INSULIN GLARGINE AS ADD ON TO METFORMIN (WITH OR WITHOUT SULFONYLUREAS) IN INSULIN-NAIVE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES (SUSTAIN 4): A RANDOMISED, OPEN-LABEL, PARALLEL-GROUP, MULTICENTRE, MULTINATIONAL, PHASE 3A TRIAL. LANCET DIABETES ENDOCRINOL. 2017;5:355-66. 31. RODBARD HW, LINGVAY I, REED J, DE LA ROSA R, ROSE L, SUGIMOTO D, ET AL. SEMAGLUTIDE ADDED TO BASAL INSULIN IN TYPE 2 DIABETES (SUSTAIN 5): A RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL. J CLIN ENDOCRINOL METAB. 2018;103:2291-301. 32. PRATLEY RE, ARODA VR, LINGVAY I, LUDEMANN J, ANDREASSEN C, NAVARRIA A, ET AL. SEMAGLUTIDE VERSUS DULAGLUTIDE ONCE WEEKLY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES (SUSTAIN 7): A RANDOMISED, OPEN-LABEL, PHASE 3B TRIAL. LANCET DIABETES ENDOCRINOL. 2018;6:275-86. 33. SEAQUIST ER, ANDERSON J, CHILDS B, CRYER P, DAGOGO-JACK S, FISH L, ET AL. HYPOGLICEMIA AND DIABETES: A REPORT OF A WORKGROUP OF THE AMERICAN DIABETES ASSOCIATION AND THE ENDOCRINE SOCIETY. DIABETES CARE. 2013;36:1384-95. 34. MARSO SP, BAIN SC, CONSOLI A, ELIASCHEWITZ FG, JODAR E, LEITER LA, ET AL. SEMAGLUTIDE AND CARDIOVASCULAR OUTCOMES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES. N ENGL J MED. 2016;375:1834-44. 35. LINGVAY, ET AL. EFFICACY AND SAFETY OF ONCE-WEEKLY SEMAGLUTIDE VERSUS DAILY CANAGLIFLOZIN AS ADD-ON TO METFORMIN IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES (SUSTAIN 8): A DOUBLE-BLIND, PHASE 3B, RANDOMISED CONTROLLED TRIAL. LANCET DIABETES ENDOCRINOL. 2019;7:834-44. 36. ZINMAN. ET AL. SEMAGLUTIDE ONCE WEEKLY AS ADD-ON TO SGLT-2 INHIBITOR THERAPY IN TYPE 2 DIABETES (SUSTAIN 9): A RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL. LANCET DIABETES ENDOCRINOL. 2019;7:356-67. 37. NCDRF COLLABORATION. TRENDS IN ADULT BODY-MASS INDEX IN 200 COUNTRIES FROM 1975 TO 2014: A POOLED ANALYSIS OF 1698 POPULATION BASED MEASUREMENT STUDIES WITH 19.2 MILLION PARTICIPANTS. LANCET. 2016;387:1377-1396. 38. POLLACK A. AMA RECOGNIZES OBESITY AS A DISEASE. NYTIMESCOM 2013. AVAILABLE AT: [HTTP://NYTI.MS/1GUK003](http://nyti.ms/1GUK003). 39. SALIBA LJ, MAFFETT S. HYPERTENSIVE HEART DISEASE AND OBESITY. HEART FAILURE CLINICS. 2019;15(4):509-17. DOI:10.1016/J.HFC.2019.06.003. 40. BOUTHOOORN S, GOHAR A, VALSTAR G, DEN RUIJTER HM, REITSMA JB, HOES AW, ET AL. PREVALENCE OF LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC DYSFUNCTION AND HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION IN MEN AND WOMEN WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS CARDIOVASC DIABETOL. 2018;17(1):58. DOI:10.1186/S12933-018-0690-3. 41. PANDEY A, PATEL KV, VADUGANATHAN M, SARMA S, HAYKOWSKY MJ, BERRY JD, ET AL. PHYSICAL ACTIVITY, FITNESS, AND OBESITY IN HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION. JACC: HEART FAILURE, 2018;6(12):975-982. DOI:10.1016/J.JCHF.2018.09.006.

Aspectos epidemiológicos

Fatores de risco

Diabetes e DCV

Obesidade e DCV

Considerações finais

Referências e Minibula

Ozempic® (semaglutida). Indicação: tratamento de diabetes mellitus tipo 2 em adultos, como adjuvante À DIETA E AO EXERCÍCIO, em monoterapia, ou em adição a outros medicamentos antidiabéticos. Uso adulto. **Contraindicações:** hipersensibilidade à semaglutida ou a qualquer um dos excipientes. **Advertências:** Ozempic não deve ser utilizado em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou para o tratamento de cetoadicose diabética. Tumores não letais de células C da tireoide observados em roedores são um efeito de classe para os agonistas do receptor de GLP-1. Nenhum outro tumor relacionado ao tratamento foi observado. A relevância para os seres humanos é considerada baixa, mas não pode ser completamente excluída. Portanto, Ozempic deve ser usado com cautela em pacientes com histórico pessoal ou familiar de carcinoma medular de tireoide (CMT) ou em pacientes com síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM 2). O uso de agonistas do receptor de GLP-1 pode estar associado a reações adversas gastrointestinais. A pancreatite aguda foi observada com o uso de agonistas do receptor de GLP-1. Se houver suspeita de pancreatite, Ozempic deverá ser descontinuado; se confirmado, Ozempic não deve ser reiniciado. Deve-se ter cautela com pacientes com histórico de pancreatite. Pacientes tratados com Ozempic em associação com sulfonilureia ou insulina podem ter aumento do risco de hipoglicemia. O risco de hipoglicemia pode ser reduzido pela diminuição da dose de sulfonilureia ou de insulina ao iniciar o tratamento com Ozempic. Em pacientes com retinopatia diabética tratados com insulina e semaglutida, um risco aumentado de desenvolvimento de complicações da retinopatia diabética foi observado. Esses pacientes devem ser monitorados de perto e tratados de acordo com as diretrizes clínicas. Uma melhora rápida no controle glicêmico tem sido associado a um agravamento temporário da retinopatia diabética, mas outros mecanismos não podem ser excluídos. Não há experiência terapêutica em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva pela New York Heart Association (NYHA) classe IV e a semaglutida não é, portanto, recomendada para esses pacientes. Recomenda-se que as mulheres em idade fértil usem contraceptivos quando tratadas com semaglutida. Há dados limitados sobre o uso de semaglutida em mulheres grávidas; portanto, semaglutida não deve ser utilizada durante a gravidez. Se uma paciente desejar engravidar ou se ocorrer a gravidez, semaglutida deverá ser descontinuada. A semaglutida deve ser descontinuada pelo menos 2 meses antes da gravidez planejada em razão da meia-vida longa de semaglutida. A semaglutida não pode ser utilizada durante a amamentação. O efeito de semaglutida na fertilidade de seres humanos é desconhecido. Ozempic possui pouca ou nenhuma influência na capacidade de dirigir ou operar máquinas. Quando utilizado em associação com sulfonilureia ou insulina, os pacientes devem ser aconselhados a se precaver para evitar hipoglicemia ao dirigir e ao operar máquinas. **Interações medicamentosas:** a semaglutida retarda o esvaziamento gástrico e tem o potencial de influenciar a taxa de absorção se administrada concomitantemente a medicamentos orais. A semaglutida não alterou a exposição global dos medicamentos: paracetamol, contraceptivos orais, atorvastatina, digoxina, metformina e varfarina. **Posologia:** a dose inicial de Ozempic é 0,25 mg uma vez por semana. Após 4 semanas, a dose deve ser aumentada para 0,5 mg uma vez por semana. Após pelo menos 4 semanas com uma dose de 0,5 mg uma vez por semana, a dose pode ser aumentada para 1,0 mg uma vez por semana se um controle glicêmico adicional for necessário. Ozempic 0,25 mg não é uma dose de manutenção. Doses semanais maiores que 1,0 mg não são recomendadas. **Reações adversas:** hipoglicemia (quando utilizado com insulina, sulfonilureia ou antidiabéticos orais), náusea, redução do apetite, diarreia, vômito, dor abdominal, constipação,

Aspectos epidemiológicos

Fatores de risco

Diabetes e DCV

Obesidade e DCV

Considerações finais

Referências e Minibula

dispepsia, gastrite, doença do refluxo gastroesofágico, eructação, fadiga, aumento de lipase e amilase, perda de peso, flatulência e colelitíase (Ref. interna V.01).

A persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Registro MS: 1.1766.0036. Para informações completas, vide bula do medicamento.

Este medicamento não deve ser utilizado em caso de hipersensibilidade à semaglutida ou a qualquer um de seus excipientes. O uso simultâneo de semaglutida com sulfonilureia ou insulina pode aumentar o risco de hipoglicemia.



Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

® Marca Registrada Novo Nordisk A/S.

© 2020 Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

SAC . 0800 014 44 88 - www.novonordisk.com.br
BR20OZM00073 - Agosto/2020.

Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos.



Aspectos epidemiológicos

Fatores de risco

Diabetes e DCV

Obesidade e DCV

Considerações finais

Referências e Minibula