

CARDIOLOGIA

TEORIA E PRÁTICA

EDIÇÃO XXIII

Capítulo 8

ATUALIZAÇÕES NA PREVENÇÃO PRIMÁRIA DA DOENÇA CARDIOVASCULAR: PAPEL DA ESTATINA, SGLT2 E GLP-1

GUILIANA VIECILLI CASTILHOS¹

CAMILA FUNCK¹

GABRIELA OLIVEIRA ARAÚJO¹

SABRINA DA CRUZ MAIDANA¹

JOÃO PEDRO HALBERSTADT PRIEBE¹

BEATRIZ CASSEL CORRÊA¹

ARTHUR VITÓRIO SCARTON SCHWERZ¹

LUCAS ALEXANDRE DA SILVA¹

ANA PAULA SCHÜNCKE¹

FRANCISCO GEDIAELISOM DE SOUSA OLIVEIRA¹

LUCAS BORTOLINI NARDI¹

BASEM JUMA ABDALLA ABDEL HAMID²

1. Discente - Medicina da Universidade de Santa Cruz do Sul.

2. Docente - Medicina da Universidade de Santa Cruz do Sul.

Palavras-chave

Doença Cardiovascular; Diabetes Mellitus Tipo 2; Prevenção Primária.

INTRODUÇÃO

Inicialmente, as doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte mundial, com cerca de 18,6 milhões de óbitos em 2019. Entre os fatores de risco estão dislipidemia, hipertensão, diabetes, obesidade e síndrome metabólica. As estatinas são a base da prevenção primária, reduzindo o colesterol LDL e prevendo eventos aterotrombóticos. Entretanto, muitos pacientes mantêm risco residual elevado, evidenciando a necessidade de novas estratégias terapêuticas (MICHAELI *et al.*, 2023; PACKER, 2018).

Por outro lado, os inibidores de SGLT2, criados para controle glicêmico, demonstraram benefícios cardiovasculares significativos. Uma revisão da Cochrane, com 53 ensaios clínicos, mostrou reduções de mortalidade total (RR 0,85), morte cardiovascular (RR 0,83) e hospitalizações por insuficiência cardíaca (RR 0,70). Além disso, esses fármacos protegem a função renal e oferecem vantagens mesmo em pacientes sem diabetes, ampliando seu potencial na prevenção primária (NATALE *et al.*, 2024; SCHEEN, 2018).

Da mesma forma, os agonistas do receptor de GLP-1 têm demonstrado eficácia na redução de eventos cardiovasculares maiores (MACE). No estudo SELECT, a semaglutida 2,4 mg reduziu em 20% o risco de morte cardiovascular, infarto e AVC em indivíduos com sobrepeso ou obesidade, sem diabetes. Paralelamente, o ensaio REWIND mostrou que a dulaglutida diminuiu eventos cardiovasculares em pacientes com DM2, independentemente da presença de doença prévia (LINCOFF *et al.*, 2023; GERTSTEIN *et al.*, 2019).

Apesar desses avanços, as estatinas continuam essenciais, mas estudos apontam o “paradoxo das estatinas”: elas previnem insuficiência cardíaca, mas não reduzem a mortalidade em

pacientes com doença estabelecida, principalmente na fração de ejeção reduzida (HFrEF). Por outro lado, em indivíduos com fração de ejeção preservada (HFpEF), os benefícios parecem mais consistentes, reforçando a importância da estratificação de risco na escolha terapêutica (PACKER, 2018; MICHAELI *et al.*, 2023).

Dessa forma, a combinação entre estatinas, SGLT2 e GLP-1 representa um novo paradigma na prevenção primária da DCV. O estudo COORDINATE-Diabetes demonstrou que o uso conjunto dessas terapias aumentou a adesão ao tratamento e reduziu eventos cardiovasculares. Assim, uma abordagem integrada potencializa os efeitos protetores e melhora os desfechos clínicos, destacando a importância de estratégias personalizadas (PAGIDIPATI *et al.*, 2023; SCHEEN, 2018).

Em suma, o objetivo deste capítulo é apresentar e discutir as evidências mais recentes sobre o papel das estatinas, dos inibidores de SGLT2 e dos agonistas do receptor de GLP-1 na prevenção primária das doenças cardiovasculares, discutindo seus mecanismos, impactos clínicos e integração terapêutica baseada em evidências.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de 2015 a 2025, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed e Scielo. Foram utilizados os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS): “primary prevention”, “cardiovascular disease”, “hydroxy-methyl-glutaryl-coa reductase inhibitors”, “glucagon-like peptide 1” e “sodium-glucose transporter 2”, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR. Desta busca, foram encontrados 985 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram artigos em português, inglês e francês, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa e estudos do tipo revisão, meta-análise e *guidelines* disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram 10 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: estatinas e drogas hipolipemiantes emergentes, inibidores de SGLT2, agonistas de GLP-1 e integração terapêutica e diretrizes recentes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As evidências recentes sobre prevenção primária da doença cardiovascular (DCV) destacam três grandes eixos terapêuticos: estatinas, inibidores de SGLT2 e agonistas do GLP-1. A seguir, apresentam-se os principais achados sobre eficácia, segurança e impacto clínico dessas intervenções.

Estatinas e drogas hipolipemiantes emergentes

As estatinas permanecem como a base do tratamento para prevenção primária, sustentadas por dados robustos de redução de eventos ateroscleróticos maiores. Entretanto, estudos mostram que grande parte dos pacientes de alto risco não atinge as metas de LDL recomendadas, justificando a incorporação de terapias adjuvantes, como ezetimiba, inibidores de PCSK9 e bempedoato (MICHAELI *et al.*, 2023).

Além disso, há evidências de que o benefício das estatinas pode variar conforme o fenóti-

po da insuficiência cardíaca. Enquanto previnem o desenvolvimento de insuficiência cardíaca em estágios iniciais, não reduzem mortalidade em casos de insuficiência cardíaca estabelecida, sugerindo mecanismos fisiopatológicos distintos entre insuficiência com fração de ejeção preservada e reduzida (PACKER, 2018).

Inibidores de SGLT2

Os inibidores de SGLT2, inicialmente introduzidos como hipoglicemiantes, demonstraram benefícios relevantes na prevenção de desfechos renais e de insuficiência cardíaca, ainda que seu efeito direto sobre eventos ateroscleróticos em prevenção primária seja menos consistente.

Uma meta-análise com 23.987 pacientes mostrou ausência de redução significativa de eventos ateroscleróticos maiores (MACE) em indivíduos sem DCV estabelecida, mas observou diminuição da mortalidade por todas as causas (RR 0,85; IC95% 0,72–1,0) e benefícios expressivos em pacientes com diabetes e doença renal crônica concomitante (RAHMAN *et al.*, 2023).

A revisão sistemática da Cochrane, incluindo 65.241 participantes, confirmou redução de mortalidade por todas as causas (RR 0,85; IC95% 0,78–0,94) e de morte cardiovascular (RR 0,83; IC95% 0,74–0,93), além de menor risco de hospitalização por insuficiência cardíaca (RR 0,70; IC95% 0,62–0,79), embora sem efeito significativo em infarto ou acidente vascular cerebral isoladamente (NATALE *et al.*, 2024).

Ensaios clínicos individuais reforçam esse perfil. No DECLARE-TIMI 58, a dapagliflozina não reduziu MACE, mas diminuiu hospitalizações por insuficiência cardíaca (HR 0,73; IC95% 0,61–0,88) e retardou a progressão da doença renal (WIVIOTT *et al.*, 2019). Esses

achados consolidam o papel dos SGLT2 na proteção cardiorrenal precoce, mesmo na ausência de doença aterosclerótica manifesta (SCHEEN, 2018).

Agonistas de GLP-1

Os agonistas do receptor de GLP-1, inicialmente avaliados em prevenção secundária, expandiram sua indicação após resultados consistentes em prevenção primária.

O ensaio REWIND, com 9.901 pacientes (a maioria sem DCV estabelecida), demonstrou que a dulaglutida reduziu significativamente MACE (HR 0,88; IC95% 0,79–0,99; $p = 0,026$) após 5,4 anos de seguimento (GERSTEIN *et al.*, 2019).

Mais recentemente, o SELECT trial avaliou semaglutida em 17.604 pacientes com sobre peso/obesidade e DCV prévia, mas sem diabetes, evidenciando redução de 20% no risco de morte cardiovascular, infarto não fatal ou AVC (HR 0,80; IC95% 0,72–0,90) (LINCOFF *et al.*, 2023).

Além disso, há indícios de que os agonistas de GLP-1, associados à modificação de fatores de risco, contribuem para redução da fibrilação atrial em indivíduos com sobrepeso e diabetes (O'KEEFE *et al.*, 2021).

Integração terapêutica e diretrizes recentes

Ensaios pragmáticos também investigaram o impacto de estratégias combinadas. O estudo COORDINATE-Diabetes demonstrou que uma

intervenção coordenada em serviços de saúde aumentou a prescrição concomitante de estatinas, SGLT2 e GLP-1 de 14,5% para 37,9%, em comparação ao cuidado usual (PAGIDIPATI *et al.*, 2023).

Esses resultados refletem uma mudança de paradigma: a escolha da terapia antidiabética ou hipolipemiante passa a priorizar o benefício cardiovascular e renal global, indo além da glicemia ou do LDL isoladamente.

CONCLUSÃO

Os avanços recentes no manejo da prevenção primária das doenças cardiovasculares indicam que a combinação de diferentes classes terapêuticas pode oferecer benefícios superiores aos obtidos com o uso isolado de estatinas. A incorporação dos inibidores de SGLT2 e dos agonistas do receptor de GLP-1 amplia o espectro de proteção, especialmente ao abordar aspectos cardiorrenais e metabólicos que vão além do controle tradicional do colesterol e da glicemia. Essa abordagem integrada, aliada à individualização do tratamento conforme o perfil clínico do paciente, representa um passo importante para otimizar os desfechos clínicos e reduzir a carga global das doenças cardiovasculares. Dessa forma, a prática clínica deve evoluir para estratégias multidisciplinares e personalizadas, que considerem as múltiplas dimensões do risco cardiovascular e promovam uma prevenção mais eficaz e abrangente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- GERSTEIN, H.C. *et al.* Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, v. 394, p. 121, 2019. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
- LINCOFF, A.M. *et al.* Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 389, p. 2221, 2023. doi: 10.1056/NEJMoa2307563.
- MICHAELI, D.T. *et al.* Established and emerging lipid-lowering drugs for primary and secondary cardiovascular prevention. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, v. 23, p. 477, 2023. doi: 10.1007/s40256-023-00594-5.
- NATALE, P. *et al.* Sodium-glucose co-transporter protein 2 (SGLT2) inhibitors for people with chronic kidney disease and diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 5, 2024. doi: 10.1002/14651858.CD015588.pub2.
- O'KEEFE, E.L. *et al.* Prevention and treatment of atrial fibrillation via risk factor modification. *American Journal of Cardiology*, v. 160, p. 46, 2021. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.08.042.
- PACKER, M. Are the effects of drugs to prevent and to treat heart failure always concordant? The statin paradox and its implications for understanding the actions of antidiabetic medications. *European Journal of Heart Failure*, v. 20, p. 1100, 2018. doi: 10.1002/ejhf.1183.
- PAGIDIPATI, N.J. *et al.* Coordinated care to optimize cardiovascular preventive therapies in type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA*, v. 329, p. 1261, 2023. doi: 10.1001/jama.2023.2854.
- RAHMAN, H. *et al.* Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials and systematic review. *Journal of the American Heart Association*, v. 12, e030578, 2023. doi: 10.1161/JAHA.123.030578.
- SCHEEN, A.J. Cardiovascular effects of new oral glucose-lowering agents: DPP-4 and SGLT-2 inhibitors. *Circulation Research*, v. 122, p. 1439, 2018. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311588.
- WIVIOTT, S.D. *et al.* Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 380, p. 347, 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.