



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL**

**MARIA CAROLINA BOREGA DE SOUSA DIAS**

***Incidência de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares em  
doentes diabéticos e sua correlação com o controlo  
terapêutico da doença***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:  
PROFESSOR DOUTOR PEDRO MONTEIRO  
PROFESSORA DOUTORA BÁRBARA OLIVEIROS

ABRIL/2018

**Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra  
Mestrado Integrado em Medicina – Trabalho Final**

***Incidência de eventos cardiovasculares e  
cerebrovasculares em doentes diabéticos e sua  
correlação com o controlo terapêutico da doença***

**Artigo Científico**

**Área Científica de Cardiologia**

**Maria Carolina Borega de Sousa Dias  
carolinabsousadias@gmail.com**

Trabalho realizado sob a orientação de:  
Professor Doutor Pedro Monteiro  
Professora Doutora Bárbara Oliveiros

Abril/2018

## Índice de Conteúdos

<b>1. Índice de Figuras</b>	<b>3</b>
<b>2. Índice de Tabelas</b>	<b>4</b>
<b>3. Legenda de Abreviaturas</b>	<b>5</b>
<b>4. Resumo / Palavras-Chave</b>	<b>6</b>
<b>5. Introdução</b>	<b>8</b>
<b>6. Métodos</b>	<b>12</b>
6.1. Desenho de Estudo	12
6.2. Seleção de Participantes	12
6.3. Colheita de Dados	12
6.4. Análise Estatística	13
<b>7. Resultados</b>	<b>15</b>
7.1. Globalmente	15
7.2. Complicações Cardiovasculares	15
7.2.1. <i>Caracterização da Amostra</i>	15
7.2.2. <i>Análise Longitudinal</i>	17
7.2.3. <i>Predição de risco</i>	18
7.3. Complicações Cerebrovasculares	20
7.3.1. <i>Caracterização da Amostra</i>	20
7.3.2. <i>Análise Longitudinal</i>	21
7.3.3. <i>Predição de risco</i>	23
<b>8. Discussão</b>	<b>24</b>
8.1. Complicações Cardiovasculares	24
8.2. Complicações Cerebrovasculares	26
8.3. Limitações do Estudo	29
<b>9. Conclusão</b>	<b>31</b>
<b>10. Agradecimentos</b>	<b>32</b>
<b>11. Referências Bibliográficas</b>	<b>33</b>
<b>12. Anexos</b>	<b>38</b>
12.1. Anexo A – Consentimento Informado	38
12.2. Anexo B – Critérios de seleção de participantes	42
12.3. Anexo C – Parâmetros quantitativos da análise cardiovascular	47
12.4. Anexo D – Parâmetros quantitativos da análise cerebrovascular	47
12.5. Anexo E – Tabelas de análise longitudinal das variáveis quantitativas relativas às complicações cardiovasculares	48

<b>12.6.</b> Anexo F – Tabelas de análise longitudinal das variáveis quantitativas relativas às complicações cerebrovasculares	48
<b>12.7.</b> Anexo G – Gráficos de análise longitudinal das variáveis quantitativas relativas às complicações cardiovasculares	49
<b>12.8.</b> Anexo H – Gráficos de análise longitudinal das variáveis quantitativas relativas às complicações cerebrovasculares	52

## 1. Índice de Figuras

<b>Figura 1</b> –Descrição das variações longitudinais dos valores de TAS na análise cardiovascular .....	49
<b>Figura 2</b> –Descrição das variações longitudinais dos valores de TAD na análise cardiovascular .....	49
<b>Figura 3</b> –Descrição das variações longitudinais dos valores de FC na análise cardiovascular .....	50
<b>Figura 4</b> –Descrição das variações longitudinais dos valores de Peso na análise cardiovascular .....	50
<b>Figura 5</b> –Descrição das variações longitudinais dos valores de IMC na análise cardiovascular .....	50
<b>Figura 6</b> –Descrição das variações longitudinais dos valores de HbA1c na análise cardiovascular .....	51
<b>Figura 7</b> –Descrição das variações longitudinais dos valores de Creatinina na análise cardiovascular .....	51
<b>Figura 8</b> – Descrição das variações longitudinais dos valores de TAS na análise cerebrovascular .....	52
<b>Figura 9</b> – Descrição das variações longitudinais dos valores de TAD na análise cerebrovascular .....	52
<b>Figura 10</b> – Descrição das variações longitudinais dos valores de FC na análise cerebrovascular .....	53
<b>Figura 11</b> – Descrição das variações longitudinais dos valores de Peso na análise cerebrovascular .....	53
<b>Figura 12</b> – Descrição das variações longitudinais dos valores de IMC na análise cerebrovascular .....	53
<b>Figura 13</b> – Descrição das variações longitudinais dos valores de HbA1c na análise cerebrovascular .....	54
<b>Figura 14</b> – Descrição das variações longitudinais dos valores de Creatinina na análise cerebrovascular .....	54

## 2. Índice de Tabelas

<b>Tabela 1</b> – Distribuição dos sujeitos da amostra segundo diferentes variáveis estudadas.....	15
<b>Tabela 2</b> – Caracterização demográfica e clínica dos grupos considerados na análise cardiovascular.....	16
<b>Tabela 3</b> – Significado estatístico das oscilações de cada variável na ocorrência de eventos cardiovasculares.....	17
<b>Tabela 4</b> – Descrição das variações longitudinais dos valores de TAD na análise cardiovascular.....	17
<b>Tabela 5</b> – Descrição das variações longitudinais dos valores de FC na análise cardiovascular.....	17
<b>Tabela 6</b> – Descrição das variações longitudinais dos valores de HbA1c na análise cardiovascular.....	18
<b>Tabela 7</b> – Descrição das variações longitudinais dos valores de Creatinina na análise cardiovascular.....	18
<b>Tabela 8</b> – Fatores preditores de complicações cardiovasculares.....	18
<b>Tabela 9</b> – Caracterização demográfica e clínica dos grupos considerados na análise cerebrovascular.....	20
<b>Tabela 10</b> – Significado estatístico das oscilações de cada variável na ocorrência de eventos cerebrovasculares.....	21
<b>Tabela 11</b> – Descrição das variações longitudinais dos valores de TAS na análise cerebrovascular.....	21
<b>Tabela 12</b> – Descrição das variações longitudinais dos valores de IMC na análise cerebrovascular.....	22
<b>Tabela 13</b> – Descrição das variações longitudinais dos valores de Peso na análise cerebrovascular.....	22
<b>Tabela 14</b> – Descrição das variações longitudinais dos valores de TAD na análise cerebrovascular.....	22
<b>Tabela 15</b> – Descrição das variações longitudinais dos valores de FC na análise cerebrovascular.....	22
<b>Tabela 16</b> – Descrição das variações longitudinais dos valores de Creatinina na análise cerebrovascular.....	22
<b>Tabela 17</b> – Fatores preditores de complicações cerebrovasculares.....	23
<b>Tabela 18</b> – Descrição inicial das variáveis quantitativas da análise cardiovascular.....	47
<b>Tabela 19</b> – Descrição inicial das variáveis quantitativas da análise cerebrovascular.....	47
<b>Tabela 20</b> – Descrição das variações longitudinais dos valores de TAS na análise cardiovascular.....	48
<b>Tabela 21</b> – Descrição das variações longitudinais dos valores de Peso na análise cardiovascular.....	48
<b>Tabela 22</b> – Descrição das variações longitudinais dos valores de IMC na análise cardiovascular.....	48
<b>Tabela 23</b> – Descrição das variações longitudinais dos valores de HbA1c na análise cerebrovascular.....	48

### 3. Legenda de Abreviaturas

ADA – American Diabetes Association	mL/min/1,73m <sup>2</sup> – mililitros por minuto por 1,73 metros de área corporal
AIT – Acidente Isquêmico Transitório	NO – Óxido Nítrico
ALT/TGP – Alanina Aminotransferase / Transaminase Glutâmico - Pirúvica	PCI – Intervenção Coronária Percutânea
AST/TGO – Aspartato Aminotransferase / Transaminase Glutâmico - Oxalacética	PTGO – Prova de Tolerância à Glicose Oral
AVC – Acidente Vascular Cerebral	RAC – Ratio Urinário Albumina - Creatinina
DCV – Doença Cardiovascular	RI – Resistência à Insulina
DM – Diabetes <i>Mellitus</i>	ROS – Espécies Reativas de Oxigênio
DPP-4 – Dipeptidyl - peptidase 4	SGLT-2 – Sodium Glucose Linked Transporter 2
EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio	TA – Tensão Arterial
ECG – Electrocardiograma	TAC – Tomografia Axial Computorizada
eGFR – Taxa de Filtração Glomerular estimada	TAD – Tensão Arterial Diastólica
FA – Fibrilhação Auricular	TAS – Tensão Arterial Sistólica
FC – Frequência Cardíaca	WHO – World Health Organization
GLP-1 – Glucagon - like Peptide 1	µg/min – microgramas por minuto
GP – Glicose Plasmática	
GPJ – Glicose Plasmática em Jejum	
HbA1c – Hemoglobina Glicosilada	
HDL – Lipoproteína de Alta Densidade	
HTA – Hipertensão Arterial	
IMC – Índice de Massa Corporal	
ITB – Índice Tornozelo - Braço	
MDRD – Equação de Modificação da Dieta na Doença Renal	
mg/24h – miligramas em 24 horas	
mg/g – miligramas por grama	
mg/L – miligramas por litro	

#### **4. Resumo / Palavras-Chave**

A prevalência da diabetes *mellitus* (DM) tem vindo a aumentar mundialmente e, embora já tenha sido alvo de muita investigação, a sua relação com a disfunção macrovascular permanece pouco clara. Isto deve-se em particular à presença de múltiplas outras comorbilidades nestes doentes, também elas potenciadoras do risco vascular.

Neste estudo foram seleccionados 80 doentes diabéticos que foram monitorizados regularmente em meio hospitalar durante pelo menos 3 anos, com avaliação de parâmetros alvo em cada visita. Findo o seguimento, subdividiram-se em 4 grupos dependentes entre si, mas independentes em pares, dentro dos quais se realizou a análise estatística dos dados. Usaram-se os testes de Mann-Whitney, ANOVA a dois fatores e Friedman assim como uma regressão logística, que permitiram relacionar as oscilações das variáveis em estudo com a ocorrência de eventos macrovasculares e também estabelecer relações de causalidade. As análises foram realizadas no SPSS, versão 23, e avaliadas ao nível de significância de 5%.

Observou-se uma relativa homogeneidade entre os grupos formados, excetuando a presença de antecedentes de enfarte agudo do miocárdio (EAM) e de acidente vascular cerebral (AVC) prévios dentro dos grupos com complicações cardiovasculares ou cerebrovasculares, respetivamente. Dentro dos grupos identificou-se um aumento dos valores de tensão arterial diastólica (TAD), frequência cardíaca (FC) e creatinina e uma diminuição do peso e índice de massa corporal relevantes apenas no grupo onde ocorreram complicações cerebrovasculares. As restantes variáveis mantiveram-se relativamente estáveis durante o estudo não existindo dessa forma variações estatisticamente significativas. Estabeleceram-se relações de causalidade entre a presença de EAM prévio e valores baixos de FC com a ocorrência de complicações cardiovasculares e entre a presença de AVC prévio e valores altos de tensão arterial sistólica (TAS) e a ocorrência de complicações cerebrovasculares.

Posto isto, foi possível identificar os fatores de risco mais predisponentes para ambos os tipos de complicações, nomeadamente a nível de fatores não modificáveis, como os antecedentes de complicações prévias, que se demonstrou elevarem o risco independentemente da presença de outras comorbilidades. Adicionalmente percebeu-se que, embora se identifiquem fatores de risco mais preponderantes que outros, designadamente a TAS a nível cerebrovascular, é a interação entre múltiplos fatores e o risco cumulativo que tal comporta que está na base da ocorrência de muitos destes eventos macrovasculares.

Conclui-se que, mesmo em doentes com uma patologia tão dominante como a diabetes *mellitus*, é essencial uma abordagem médica holística visando não só prevenir eventos, como manter um controlo adequado dos múltiplos fatores de risco que sejam identificados, ao invés do controlo agressivo de um fator isoladamente.

**Palavras-Chave:** Diabetes *mellitus*, complicações da diabetes, acidente cerebrovascular, enfarte agudo do miocárdio, obesidade, hipertensão, complicações macrovasculares.

## 5. Introdução

A prevalência mundial da diabetes *mellitus* (DM) tem vindo a aumentar com 360 milhões de indivíduos afetados atualmente e estimando-se que atinja os 552 milhões até 2030. Os efeitos desta patologia na saúde cardiovascular dos indivíduos afetados torna-a um desafio de saúde pública para o qual, cada vez mais, se procura encontrar uma solução.<sup>1,2</sup>

A DM é uma doença que se define por valores de glucose sérica aumentados, tendo a hemoglobina glicosilada (HbA1c) sido recomendada pela American Diabetes Association (ADA) como teste ideal para o seu diagnóstico,<sup>3</sup> apesar de algumas preocupações relativamente à sua sensibilidade.<sup>3,4</sup> Assim, HbA1c superior a 6,5% diagnostica DM, não sendo contudo este diagnóstico excluído por valores inferiores.<sup>3,4</sup> Segundo a World Health Organization (WHO), idealmente deve estabelecer-se o diagnóstico através de valores de glucose plasmática em jejum (GPJ) e da prova de tolerância à glicose oral (PTGO).<sup>5</sup>

Existem quatro etiologias principais de DM, sendo a mais prevalente, e por isso abordada neste estudo, a DM tipo 2 (que acomete 90% dos adultos com DM). Esta caracteriza-se pela combinação de resistência à insulina (RI) crónica com hiperglicemia compensatória e falência das células beta do pâncreas, associadas a obesidade de distribuição tipicamente abdominal e a um estilo de vida sedentário – dois fatores de risco major nesta doença.<sup>6,7</sup> Adicionalmente esta associa-se muitas vezes a uma síndrome metabólica, que se define como um grupo de fatores de risco não só para a DM tipo 2, como também para a doença cardiovascular (DCV) e que inclui hipertensão arterial (HTA), dislipidémia (hipertrigliceridémia e colesterol HDL baixo), hiperglicemia e obesidade abdominal. Embora a síndrome metabólica não inclua outros fatores de risco cardiovascular já estabelecidos (como a idade, sexo e tabagismo), doentes em que se tenha feito este diagnóstico apresentam um risco duas vezes superior de desenvolverem DCV e cinco vezes superior de desenvolverem DM tipo 2.<sup>2</sup>

Assim, a DM e a DCV desenvolvem-se concomitantemente a anomalias metabólicas com efeitos a nível vascular. É devido a esta relação próxima que mais de metade da mortalidade e uma maioria da morbilidade da DM são atribuídas à presença concomitante de DCV.<sup>2</sup> O desenvolvimento de DCV em doentes com RI é um processo progressivo que se caracteriza por disfunção endotelial precoce e inflamação vascular que culmina no recrutamento de monócitos, formação de *foam cells* e subsequente desenvolvimento de estrias lipídicas. Com o passar do tempo isto resulta na formação acelerada de placas ateroscleróticas que, na presença do ambiente pró-inflamatório acentuado, se tornam instáveis e rompem promovendo a formação de trombos oclusivos. Assim, doentes com DM têm placas ateromatosas com maior concentração lipídica, mais alterações inflamatórias e com maior formação de trombos que aqueles sem a presença da doença.<sup>2</sup>

Mais de 90% dos doentes com DM tipo 2 são obesos,<sup>8</sup> o que resulta na libertação de ácidos gordos livres e citocinas do tecido adiposo diretamente para a circulação com efeito direto na redução da sensibilidade à insulina,<sup>9,10</sup> redução da produção de óxido nítrico (NO),<sup>11</sup> disfunção endotelial e remodelação vascular (com espessamento da íntima e média), os quais são importantes preditores no desenvolvimento de DCV.<sup>12,13</sup> Há ainda evidências que apoiam a ideia de que a hiperglicemia contribui para a reduzida disponibilidade de NO endotelial e para a disfunção vascular através de uma plethora de mecanismos, sendo o mais preponderante a sobreprodução de espécies reativas de oxigénio (ROS).<sup>14</sup> Estudos recentes sugerem que é esta formação de ROS, inicialmente induzida por hiperglicemia mas que posteriormente persiste de forma independente através de um fenómeno denominado “memória metabólica”, que está envolvida na persistência de disfunção vascular, mantida mesmo na presença de valores de glicemia plasmática (GP) normalizados. Este fenómeno explica a contínua progressão das complicações macro e microvasculares apesar do controlo rigoroso da glicemia em doentes com DM.<sup>15,16</sup>

Conclui-se então que o *stress* oxidativo tem um papel major no desenvolvimento de complicações vasculares na DM, sendo a acumulação de radicais livres a nível vascular responsável pela ativação de vias bioquímicas lesivas que resultam em inflamação vascular e contribuem para a formação de uma maior quantidade de ROS,<sup>2</sup> num ciclo vicioso.

Atualmente, há pouca evidência que apoie o uso de *scores* de risco cardiovascular para uma melhor estimativa do risco pois, apesar de apresentarem bons resultados nas populações em que foram desenvolvidos, surge a necessidade de serem validados noutras populações.<sup>2</sup> Do mesmo modo, embora haja uma relação estreita entre o controlo glicémico e lesões da microvasculatura,<sup>17-20</sup> a sua relação com a disfunção macrovascular é menos clara, sendo os efeitos do controlo apertado da glicemia a nível cardiovascular ainda pouco claros<sup>2</sup> e mantendo-se os estudos randomizados controlados desenvolvidos até à atualidade pouco esclarecedores.<sup>17-20</sup> Uma das razões apontada para esta incerteza foi a presença simultânea de diversas comorbilidades em doentes com DM tipo 2, assim como o fenótipo complexo decorrente da resistência a insulina.<sup>2</sup>

Apesar de tudo, sabe-se que a longo prazo o controlo glicémico e a precocidade com a qual este é instituído são importantes na redução das complicações macrovasculares, sendo que esta relação apenas se estabelece a muito longo prazo.<sup>2</sup>

Conclui-se então que há uma necessidade de se identificarem biomarcadores e estratégias diagnósticas úteis na deteção precoce de DCV em doentes assintomáticos, assim como de estabelecer níveis de glicemia em jejum e de HbA1c benéficos a nível macrovascular em doentes com DM tipo 2, sendo que os efeitos pleotrópicos da terapêutica hipoglicemiante nos *outcomes* cardiovasculares a longo prazo são ainda desconhecidos.<sup>2</sup> Além disso, o papel da rigidez arterial na predição de risco cardiovascular em doentes com DM permanece obscuro, não existindo alvos terapêuticos universalmente aceites para o controlo tensional.<sup>2</sup>

Assim, tendo em conta o panorama atual, este estudo tem como objetivo comparar a ocorrência de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares em doentes diabéticos, tendo em conta o grau de controlo glicémico após início de terapêutica, assim como extrapolar a influência de outros fatores de risco vascular, nomeadamente a tensão arterial (TA), a dislipidemia, a função renal e o índice de massa corporal (IMC). Em última análise, pretende-se avaliar a relação entre um bom controlo glicémico isoladamente e a redução do risco vascular em doentes diabéticos.

## **6. Métodos**

### **6.1. Desenho de Estudo**

Trata-se de um estudo caso-controlo retrospectivo, exploratório e observacional, em doentes diabéticos a receberem terapêutica médica otimizada de acordo com as guidelines clínicas. Este estudo regeu-se de acordo com os princípios estipulados na Declaração de Helsínquia e recorreu a uma base de dados previamente estabelecida e aprovada pela Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal. Foi obtido o consentimento informado escrito (**Anexo A**) de todos os participantes, os quais foram monitorizados e avaliados em ambiente hospitalar ao longo de um período determinado de tempo, com registo dos valores obtidos em cada momento, assim como de qualquer intercorrência cardiovascular ou cerebrovascular que tenha ocorrido na duração do estudo.

### **6.2. Seleção de Participantes**

Neste estudo foram usados dados de doentes inseridos numa base de dados no âmbito de dois estudos diferentes, o CARMELINA<sup>21</sup> (com 26 doentes) e o C-SCADE<sup>22</sup> (com 54 doentes).

Ambos recorreram a critérios de inclusão similares, com algumas pequenas diferenças, sendo que o C-SCADE<sup>22</sup> não recorreu a critérios de exclusão. A elegibilidade dos participantes foi determinada com base numa história médica completa, que incluiu exame físico global e análises laboratoriais extensas, que se encontram discriminados em anexo (**Anexo B**).

### **6.3. Colheita de Dados**

Após a seleção de doentes e a sua inclusão no estudo foram agendadas múltiplas visitas durante as quais se avaliaram os parâmetros vitais e analíticos do doente através de métodos e doseamentos *standard*. Foram colhidos dois grupos de dados: um grupo de

parâmetros qualitativos, constantes ao longo de todo o estudo; e um grupo de dados quantitativos que constituem medições repetidas dos mesmos sujeitos realizadas em tempos diferentes, ou seja, 26 sujeitos foram avaliados de 26 em 26 semanas, tendo realizado 6 visitas (seguidos durante 3 anos) no âmbito do estudo CARMELINA<sup>21</sup>, enquanto que os restantes 54 sujeitos foram avaliados de 14 em 14 semanas, tendo realizado 13 visitas (seguidos durante cerca de 3,5 anos) no âmbito do C-SCADE<sup>22</sup>. Assim, os dados quantitativos das várias visitas foram estruturados como amostras independentes para análise e não como medidas repetidas, de forma a poderem ser usados os dados de ambos os estudos, considerando o tempo em que a visita foi realizada como uma variável adicional.

A adequação de todas as quantificações e medidas foi assegurada neste estudo, tendo o método usado na avaliação tensional nos doentes sido realizado de acordo com o preconizado nas Guidelines da European Society of Cardiology.<sup>23</sup>

#### **6.4. Análise Estatística**

Após a recolha dos dados estabeleceram-se quatro grupos, tendo em conta a ocorrência ou não de complicações cardiovasculares e a ocorrência ou não de complicações cerebrovasculares. Dada a sobreposição de indivíduos entre os grupos (doentes com ambas as complicações e doentes sem nenhuma complicação), estes não são independentes entre si, não sendo por isso passíveis de serem comparados do ponto de vista estatístico. Por este motivo, foram realizadas duas linhas de análise estatística independentes entre grupos mutuamente exclusivos, uma avaliando apenas o grupo de indivíduos com complicações cardiovasculares relativamente àqueles sem complicações desse tipo, outra analisando apenas o grupo de indivíduos com complicações cerebrovasculares relativamente àqueles sem essas complicações.

Inicialmente, tanto para os parâmetros quantitativos (tensão arterial sistólica – TAS, tensão arterial diastólica – TAD, frequência cardíaca – FC, Peso, IMC, HbA1c e Creatinina),

como para a variável idade, foi aplicado o teste de Mann-Whitney para comparar os valores destas variáveis entre os pares de grupos considerados, visto não seguirem uma distribuição normal em alguns dos grupos ou estes terem dimensão muito pequena. Nos restantes parâmetros avaliados (género, DM, HTA, tabagismo, alcoolismo, dislipidemia, fibrilhação auricular – FA, EAM prévio, AVC prévio, intervenção coronária percutânea prévia – PCI prévia e  $eGFR \leq 45$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>), tendo em conta o tamanho da amostra, foi aplicado o teste exato de Fisher para perceber se a existência de algum dos dois tipos de complicações estava associada a alguma destas variáveis.

De seguida, relativamente às variáveis quantitativas, dado que na maioria dos casos a distribuição era sensivelmente simétrica, aplicou-se a ANOVA a 2 fatores para comparar o controlo metabólico ao longo do tempo e para averiguar o efeito isolado do tempo, tendo em conta a ocorrência ou não quer de complicações cerebrovasculares, quer de complicações cardiovasculares. Assim, foi possível perceber se o controlo metabólico ao longo do tempo era semelhante entre cada grupo. Excecionalmente, para o Peso e IMC foi aplicado o teste de Friedman, dado que o modelo da ANOVA a 2 fatores não permitiu a obtenção de resultados para avaliar o efeito tempo na análise longitudinal.

Por fim, para a análise das variáveis estudadas enquanto fatores de risco para a ocorrência de complicações cardiovasculares e cerebrovasculares, aplicou-se regressão logística de forma a identificar fatores de risco independentes de cada uma das complicações consideradas. Apenas se consideraram para análise as variáveis Tempo, Sexo, Idade, Tabagismo, Alcoolismo, Dislipidemia, FA, EAM Prévio, AVC Prévio, PCI Prévio,  $eGFR \leq 45$ , TAS, TAD, FC, Peso, IMC, HbA1c e Creatinina por serem as que têm pelo menos 80% dos casos com valores, de forma a não reduzir substancialmente a dimensão da amostra.

A análise foi realizada no SPSS, versão 23, tendo sido avaliada ao nível de significância de 0,05.

## 7. Resultados

### 7.1. Globalmente

O efetivo da amostra foi constituído por 80 indivíduos pertencentes à população de utentes seguidos no serviço de Cardiologia A do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra. Do total de indivíduos considerados, 64 (80%) são do sexo masculino e 16 (20%) do sexo feminino, e tinham idades compreendidas entre 36 e 83 anos, de média  $67,40 \pm 8,99$ . Destes, 2 (2,5%) eram fumadores e 27 (33,75%) referiam consumo regular de álcool. Na **Tabela 1** pode-se observar em maior detalhe os antecedentes clínicos dos sujeitos constituintes da amostra.

**Tabela 1** – Distribuição dos sujeitos da amostra segundo diferentes variáveis estudadas

	n (%)
<b>Dislipidémia</b>	78 (97,5)
<b>Fibrilhação Auricular</b>	15 (18,75)
<b>EAM Prévio</b>	51 (63,75)
<b>AVC Prévio</b>	16 (20)
<b>PCI Prévio</b>	36 (45)
<b>eGFR <math>\leq 45</math></b>	16 (20)

### 7.2. Complicações Cardiovasculares

Para fins de análise estatística os sujeitos foram agrupados de acordo com a ocorrência de complicações cardiovasculares em 2 grupos distintos:

**Grupo A** – 67 (83,75%) dos sujeitos **não apresentaram complicações;**

**Grupo B** – 13 (16,25%) dos sujeitos tiveram **complicações cardiovasculares.**

#### 7.2.1. Caracterização da Amostra

No início do estudo confirmou-se não existir diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos considerados na idade ( $p=0,489$ ). Além disso, verificou-se que a prevalência de ocorrência de complicações cardiovasculares foi semelhante entre homens e mulheres, independente dos hábitos tabágicos, de consumo de álcool, da presença de dislipidémia, de FA, de AVC ou PCI prévio. A exceção foram os doentes com história de **EAM prévio** em que se verificou existir diferença estatisticamente significativa ( $p=0,026$ )

entre os grupos. Assim, pode-se afirmar existir homogeneidade demográfica e clínica entre os grupos, no momento inicial do estudo, exceto para uma das variáveis em causa (EAM prévio).

**Tabela 2** – Caracterização demográfica e clínica dos grupos considerados na análise cardiovascular

<b>COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES</b>				
		<b>N</b>	<b>S</b>	<b>p-value</b>
<b>Género</b>	M	56 (87,5%)	8 (12,5%)	0,122
	F	11 (68,75%)	5 (31,25%)	
<b>Tabagismo</b>	N	61 (84,72%)	11 (15,28%)	0,3
	S	1 (50,00%)	1 (50,00%)	
<b>Alcoolismo</b>	N	39 (82,98%)	8 (17,02%)	0,999
	S	23 (85,19%)	4 (14,81%)	
<b>Dislipidemia</b>	N	1 (50,00%)	1 (50,00%)	0,3
	S	66 (84,62%)	12 (15,38%)	
<b>FA</b>	N	55 (84,62%)	10 (15,38%)	0,702
	S	12 (80,00%)	3 (20,00%)	
<b>EAM prévio</b>	N	28 (96,55%)	1 (3,45%)	<b>0,026</b>
	S	39 (76,47%)	12 (23,53%)	
<b>AVC prévio</b>	N	52 (81,25%)	12 (18,75%)	0,448
	S	15 (93,75%)	1 (6,25%)	
<b>PCI Prévio</b>	N	38 (86,36%)	6 (13,64%)	0,551
	S	29 (80,56%)	7 (19,44%)	
<b>eGFR ≤ 45</b>	N	51 (85,00%)	9 (15,00%)	0,708
	S	13 (81,25%)	3 (18,75%)	

Relativamente às variáveis clínicas quantitativas verificou-se existir diferença estatisticamente significativa entre os grupos para os valores de **TAD inicial** e para os valores de **FC**, sendo que o Grupo B apresentou valores mais baixos que o grupo A. Contudo, conforme se pode verificar na tabela em anexo (**Anexo C**), todos os valores médios e medianos de TAD e de FC, em qualquer dos grupos considerados, são valores dentro do intervalo da normalidade.

### 7.2.2. Análise Longitudinal

Na população considerada, foram avaliadas as oscilações de cada variável entre os dois grupos, como um todo ao longo do tempo e ainda sua a variação entre os dois grupos ao longo do tempo (**Tabela 3**).

**Tabela 3** – Significado estatístico das oscilações de cada variável na ocorrência de eventos cardiovasculares

<b>COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES</b>			
	<b>Grupos</b>	<b>Tempo</b>	<b>Tempo * Grupos</b>
<b>TAS</b>	p = 0,853	p = 0,657	p = 0,466
<b>TAD</b>	<b>p = 0,010</b>	p = 0,674	p = 0,830
<b>FC</b>	<b>p = 0,014</b>	p = 0,466	p = 0,058
<b>Peso</b>	p = 0,792	p = 0,974	p = 0,359
<b>IMC</b>	p = 0,454	p = 0,341	p = 0,952
<b>HbA1c%</b>	p = 0,567	<b>p = 0,020</b>	p = 0,467
<b>Creatinina</b>	p = 0,750	<b>p &lt; 0,001</b>	p = 0,998

Comparando os parâmetros avaliados, apenas se observaram variações estatisticamente significativas entre os grupos para a **TAD** e para a **FC**, cujos valores progrediram no sentido decrescente no grupo B com um coeficiente de variação de 6,4% e de 11,6%, respectivamente (**Tabela 4** e **Tabela 5**).

**Tabela 4** – Descrição das variações longitudinais dos valores de TAD na análise cardiovascular

<b>TAD</b>							
<b>Complicações</b>	<b>T0</b>		<b>Variação</b>		<b>T final</b>		<b>Média Total</b>
	<b>Media</b>	<b>n</b>	<b>Sentido</b>	<b>Coefficiente</b>	<b>Media</b>	<b>n</b>	
Grupo A	80,612 ± 9,9863	67	↗	4,5%	82,000 ± 0,0000	2	79,092 ± 10,1001
Grupo B	74,154 ± 10,1722	13	↘	6,4%	73 ± 29,6985	2	76,270 ± 13,9435

**Tabela 5** – Descrição das variações longitudinais dos valores de FC na análise cardiovascular

<b>FC</b>							
<b>Complicações</b>	<b>T0</b>		<b>Variação</b>		<b>T final</b>		<b>Média Total</b>
	<b>Media</b>	<b>n</b>	<b>Sentido</b>	<b>Coefficiente</b>	<b>Media</b>	<b>n</b>	
Grupo A	70,642 ± 10,7798	67	↘	11,1%	66,500 ± 12,0208	2	67,934 ± 11,1750
Grupo B	61,538 ± 9,4129	13	↘	11,6%	60,000 ± 11,3137	2	64,420 ± 13,5968

Adicionalmente, verificou-se também haver variação estatisticamente significativa nos valores medidos ao longo do tempo tanto para a **HbA1c**, como para a **Creatinina**, de forma independente da divisão em dois grupos. Em ambas as variáveis identificou-se um padrão decrescente ao longo do tempo de estudo (**Tabela 6** e **Tabela 7**).

**Tabela 6** – Descrição das variações longitudinais dos valores de HbA1c na análise cardiovascular

HbA1c%							
Complicações	T0		Variação		T final		Média Total
	Media	n	Sentido	Coefficiente	Media	n	
Grupo A	7,855 ± 0,8143	66	↘	5,2%	7,050 ± 0,6364	2	7,180 ± 0,7811
Grupo B	7,783 ± 0,9301	12	↘	7,1%	6,300 ± 0,1414	2	7,191 ± 0,8215
Total	7,844 ± 0,8271	78	↘	4,0%	6,675 ± 0,5737	4	7,182 ± 0,7875

**Tabela 7** – Descrição das variações longitudinais dos valores de Creatinina na análise cardiovascular

Creatinina							
Complicações	T0		Variação		T final		Média Total
	Media	n	Sentido	Coefficiente	Media	n	
Grupo A	99,063 ± 37,9523	64	↘	18,7%	83,000 ± 42,4264	2	96,565 ± 36,2371
Grupo B	100,167 ± 32,9237	12	↘	24,9%	73,500 ± 6,3640	2	93,141 ± 34,3751
Total	99,237 ± 37,0009	76	↘	19,6%	78,250 ± 25,3689	4	95,967 ± 35,9081

Todas as outras variáveis foram negligenciáveis no seu efeito a nível cardiovascular (**Anexo E** e **Anexo G**).

### 7.2.3. Predição de risco

Na população em estudo cada variável foi também estudada como possível fator causal para a ocorrência ou não de complicações cardiovasculares.

**Tabela 8** – Fatores preditores de complicações cardiovasculares

	Odds-Ratio (p-value)	IC 95%
<b>FC</b>	0,91 (0,017)	0,84 - 0,98
<b>EAM Prévio</b>	8,03 (0,062)	0,9 - 71,64

A única variável identificada como fator de prognóstico independente para a ocorrência de complicações cardiovasculares foi a **FC** (teste de Omnibus:  $\chi^2(2)=0,91$ ;  $p=0,017$ ), atuando como fator protetor para a ocorrência de complicações cardiovasculares.

Na população espera-se que o risco de ocorrência de complicações cardiovasculares diminua com o aumento da frequência cardíaca.

Adicionalmente, identificou-se a ocorrência de **EAM prévio** (teste de Omnibus:  $\chi^2(2)=8,03$ ;  $p=0,062$ ) como um fator tendencialmente significativo para o aumento da probabilidade de ocorrência de complicações cardiovasculares. Assim, antecedentes de EAM aumentam, em média, 8 vezes a probabilidade de complicações cardiovasculares.

O conjunto de variáveis independentes identificadas como preditoras de complicações cardiovasculares explica 29% da ocorrência das mesmas ( $R^2$  de Nagelkerke=0,290, com  $p=0,002$ ), tendo o modelo obtido um bom ajuste (teste de Hosmer-Lemeshow com  $p=0,352$ ).

### 7.3. Complicações Cerebrovasculares

Para fins de análise estatística os sujeitos foram agrupados de acordo com a ocorrência de complicações cardiovasculares 2 grupos distintos:

**Grupo C** – 74 (92,5%) dos sujeitos **não apresentaram complicações;**

**Grupo D** – 6 (7,5%) dos sujeitos tiveram **complicações cerebrovasculares.**

#### 7.3.1. Caracterização da Amostra

No início do estudo verificou-se não existir diferença estatisticamente significativa na idade dos dois grupos considerados ( $p=0,405$ ), tendo-se o mesmo verificado para as variáveis Género, Tabagismo, Alcoolismo, Dislipidemia, FA, EAM prévio, PCI prévio e  $eGFR \leq 45$ . A exceção foram os doentes com história de **AVC prévio** em que se verificou existir diferença estatisticamente significativa ( $p=0,013$ ) entre os grupos. Desta forma confirmou-se homogeneidade demográfica e clínica entre os grupos no momento inicial do estudo, exceto para uma das variáveis em causa.

**Tabela 9** – Caracterização demográfica e clínica dos grupos considerados na análise cerebrovascular

		<b>COMPLICAÇÕES CEREBROVASCULARES</b>		
		<b>N</b>	<b>S</b>	<b>p-value</b>
<b>Género</b>	M	61 (95,3%)	3 (4,7%)	0,091
	F	13 (81,3%)	3 (18,8%)	
<b>Tabagismo</b>	N	67 (93,1%)	5 (6,9%)	0,999
	S	2 (100,00%)	0 (0,00%)	
<b>Alcoolismo</b>	N	44 (93,6%)	3 (6,4%)	0,999
	S	25 (92,6%)	2 (7,4%)	
<b>Dislipidemia</b>	N	2 (100,00%)	0 (0,00%)	0,999
	S	72 (92,3%)	6 (7,7%)	
<b>FA</b>	N	61 (93,8%)	4 (6,2%)	0,313
	S	13 (86,7%)	2 (13,3%)	
<b>EAM prévio</b>	N	27 (93,1%)	2 (6,9%)	0,999
	S	47 (92,2%)	4 (7,8%)	
<b>AVC prévio</b>	N	62 (96,9%)	2 (3,1%)	<b>0,013</b>
	S	12 (75%)	4 (25%)	
<b>PCI Prévio</b>	N	40 (90,9%)	4 (9,1%)	0,685
	S	34 (94,4%)	2 (5,6%)	
<b>eGFR <math>\leq 45</math></b>	N	54 (90%)	6 (10%)	0,333
	S	16 (100%)	0 (0,00%)	

Relativamente às variáveis clínicas quantitativas verificou-se existir diferença estatisticamente significativa entre os grupos para os valores de **TAS inicial** ( $p=0,028$ ), sendo que o Grupo D apresentou valores médios e medianos mais altos que o grupo C (**Anexo D**).

### 7.3.2. Análise Longitudinal

Avaliaram-se as oscilações de cada variável entre os dois grupos considerados nesta análise. Considerou-se ainda para cada parâmetro a variabilidade global ao longo do tempo e a diferença entre os dois grupos também ao longo do tempo (**Tabela 10**).

**Tabela 10** – Significado estatístico das oscilações de cada variável na ocorrência de eventos cerebrovasculares

<b>COMPLICAÇÕES CÉREBROVASCULARES</b>			
	<b>Grupos</b>	<b>Tempo</b>	<b>Tempo * Grupos</b>
<b>TAS</b>	<b>p = 0,018</b>	p = 0,361	p = 0,637
<b>TAD</b>	<b>p &lt; 0,001</b>	p = 0,582	p = 0,614
<b>FC</b>	<b>p = 0,030</b>	p = 0,760	<b>p &lt; 0,001</b>
<b>Peso</b>	<b>p &lt; 0,001</b>	-	p = 1,000
<b>IMC</b>	<b>p = 0,006</b>	-	p = 0,999
<b>HbA1c%</b>	p = 0,401	p = 0,188	p = 0,893
<b>Creatinina</b>	<b>p = 0,022</b>	p = 0,683	p = 0,967

Dentro dos parâmetros avaliados, a maioria (**TAS, TAD, FC, Peso, IMC, Creatinina**) apresentou variações estatisticamente significativas entre os dois grupos, sendo a HbA1c a única exceção.

Tanto a **TAS**, como o **IMC** assumem um padrão decrescente para ambos os grupos ao longo do tempo com um coeficiente de variação de 6,1% e de 7,6%, respetivamente, no Grupo D (**Tabela 11** e **Tabela 12**).

**Tabela 11** – Descrição das variações longitudinais dos valores de TAS na análise cerebrovascular

<b>TAS</b>							
<b>Complicações</b>	<b>T0</b>		<b>Variação</b>		<b>T final</b>		<b>Média Total</b>
	<b>Media</b>	<b>n</b>	<b>Sentido</b>	<b>Coefficiente</b>	<b>Media</b>	<b>n</b>	
Grupo C	143,973 ± 16,3238	74	↘	5,2%	130,750 ± 16,5605	4	139,928 ± 17,4905
Grupo D	158,000 ± 11,4193	6	↘	6,1%	137	1	153,879 ± 13,7790

**Tabela 12** – Descrição das variações longitudinais dos valores de IMC na análise cerebrovascular

IMC							
Complicações	T0		Variação		T final		Média Total
	Media	n	Sentido	Coefficiente	Media	n	
Grupo C	32,5629 ± 7,0140	74	↘	1,9%	31,4218 ± 6,7469	4	31,2574 ± 5,5171
Grupo D	32,1578 ± 6,2516	6	↘	7,6%	26,8136	1	29,0719 ± 3,7519

Por sua vez, a variável **Peso** apresenta-se de forma isolada com um padrão crescente a nível do Grupo C e decrescente no Grupo D, com um coeficiente de variação de 5,4% neste último (**Tabela 13**).

**Tabela 13** – Descrição das variações longitudinais dos valores de Peso na análise cerebrovascular

Peso							
Complicações	T0		Variação		T final		Média Total
	Media	n	Sentido	Coefficiente	Media	n	
Grupo C	87,176 ± 14,2101	74	↗	1,2%	88,125 ± 21,8341	4	86,762 ± 14,4018
Grupo D	81,917 ± 13,0630	6	↘	5,4%	73	1	79,539 ± 11,5780

Finalmente, a **TAD**, a **FC** e a **Creatinina** seguem um padrão decrescente apenas no Grupo C, assumindo em contrapartida padrão ascendente nos valores medidos ao longo do tempo no Grupo D, com um coeficiente de variação dentro deste último grupo de 9,9%, 23,6% e 14,2% respetivamente (**Tabela 14**, **Tabela 15** e **Tabela 16**).

**Tabela 14** – Descrição das variações longitudinais dos valores de TAD na análise cerebrovascular

TAD							
Complicações	T0		Variação		T final		Média Total
	Media	n	Sentido	Coefficiente	Media	n	
Grupo C	79,365 ± 10,3838	74	↘	3,7%	77,500 ± 17,9165	4	78,197 ± 10,9552
Grupo D	82,000 ± 8,5790	6	↗	9,9%	87	1	85,182 ± 7,6012

**Tabela 15** – Descrição das variações longitudinais dos valores de FC na análise cerebrovascular

FC							
Complicações	T0		Variação		T final		Média Total
	Media	n	Sentido	Coefficiente	Media	n	
Grupo C	69,622 ± 10,9102	74	↘	8,5%	63,250 ± 10,2429	4	67,191 ± 11,2380
Grupo D	63,500 ± 12,1450	6	↗	23,6%	75	1	69,424 ± 17,7130

**Tabela 16** – Descrição das variações longitudinais dos valores de Creatinina na análise cerebrovascular

Creatinina							
Complicações	T0		Variação		T final		Média Total
	Media	n	Sentido	Coefficiente	Media	n	
Grupo C	100,600 ± 37,6661	70	↘	20,3%	78,250 ± 25,3689	4	96,625 ± 36,6329
Grupo D	83,333 ± 25,0573	6	↗	14,2%	89	1	85,179 ± 17,8098

Para a variável **FC** verificou-se existir concomitantemente uma variação estatisticamente significativa de valores medidos entre grupos ao longo do tempo.

Desta forma, verifica-se que a única variável sem qualquer efeito estatisticamente significativo a nível cerebrovascular é a **HbA1c** (**Anexo F** e **Anexo H**).

### 7.3.3. Predição de risco

Avaliou-se também o efeito causal de cada uma das variáveis consideradas para a ocorrência ou não de complicações cerebrovasculares.

**Tabela 17** – Fatores preditores de complicações cerebrovasculares

	<b>Odds-Ratio (p-value)</b>	<b>IC 95%</b>
<b>AVC Prévio</b>	74,626 (0,007)	3,319 - 1678,09
<b>TAS</b>	1,097 (0,036)	1,006 - 1,197

As variáveis identificadas como fatores de prognóstico independentes para a ocorrência de complicações cerebrovasculares foram a **história prévia de AVC** (teste de Omnibus:  $\chi^2(2)=74,63$ ;  $p=0,007$ ) e as variações de **TAS** ao longo do tempo (teste de Omnibus:  $\chi^2(2)=1,1$ ;  $p=0,036$ ), sendo que o conjunto de variáveis independentes identificadas como preditoras de complicações cerebrovasculares explica 54,7% da ocorrência das mesmas ( $R^2$  de Nagelkerke=0,457, com  $p=0,001$ ), tendo o modelo obtido um bom ajuste (teste de Hosmer-Lemeshow com  $p=0,461$ ). Assim, a existência de história prévia de AVC traduz-se num aumento de risco de complicações cerebrovasculares em cerca de 75 vezes, de forma independente dos valores de TAS. Estes, por sua vez, quando aumentados traduzem um aumento da probabilidade de ocorrência de complicações cerebrovasculares em cerca de 1,1 vezes, em média, por cada unidade de aumento de TAS.

## 8. Discussão

Neste estudo foi proposto analisar o impacto do controlo metabólico adequado em doentes diabéticos na ocorrência de eventos vasculares estudando concomitantemente a possível influência de outras comorbilidades. Houve ainda a tentativa de estabelecer relações de causalidade quer para a ocorrência de complicações cardiovasculares, quer cerebrovasculares.

### 8.1. Complicações Cardiovasculares

Verificou-se que, de todos os parâmetros estudados ao longo do tempo, apenas nos valores de **TAD** e a **FC** se encontrou uma diferença significativa entre o grupo sem e o grupo com complicações cardiovasculares, tendo este último apresentado valores médios e medianos de TAD e de FC superiores às do primeiro. Contudo, nenhuma destas variáveis apresentou variação temporal significativa dentro de cada grupo e, embora a diferença encontrada tenha sido estatisticamente significativa, apenas foi de encontro á diferença de valores já previamente estabelecida entre os dois grupos no momento inicial do estudo, não sendo por isso possível considerá-la como relevante para a ocorrência de complicações durante o estudo.

Outros dois parâmetros que apresentaram variações temporais foram a **HbA1c** e a **Creatinina**. Embora ambos os casos apresentassem um decréscimo nos valores medidos, apenas se observou-se variação estatisticamente significativa nos resultados globais e não para cada um dos grupos considerados. Desta forma, não foi possível estabelecer nenhuma relação de probabilidade com a ocorrência ou não de complicações cardiovasculares.

Os restantes parâmetros estudados ao longo deste estudo mostraram-se negligenciáveis no seu efeito a este nível pois não existiu variação inter-grupo ou temporal suficientemente grande para se estabelecer uma relação de influência com segurança.

Por fim, foi possível estabelecer duas relações de causalidade para a ocorrência de complicações cardiovasculares. Nesta população verificou-se que **frequências cardíacas** mais elevadas seriam um fator protetor contra a ocorrência destas complicações. Esta conclusão vai diretamente contra as evidências mais recentes que não só identificam a FC como um fator de risco independente para eventos cardiovasculares fatais, como também para eventos não-cardiovasculares.<sup>24</sup> Contudo, ainda não foram identificados valores de FC para os quais este risco se torna significativo<sup>24</sup> e, embora se tenha estabelecido esta relação de proteção cardiovascular com o aumento da FC, os valores de médios e medianos não só permaneceram dentro dos valores de referência para a normalidade na duração total do estudo (FC<100bpm), como se mantiveram dentro do intervalo 60-80bpm (**Anexo C**), considerado o intervalo médio normal de frequência cardíaca em repouso.<sup>25</sup> É por isso razoável assumir que a correlação estabelecida apenas se verifique para variações de valores dentro do espectro da normalidade, não devendo extrapolações similares ser realizadas para valores anormalmente elevados.

Em contrapartida, a existência de **história prévia de EAM** revelou-se um fator de risco tendencialmente significativo que, estando presente, aumenta de forma independente o risco de complicações cardiovasculares em média até 8 vezes. Assim, numa amostra maioritariamente constituída por idosos já com múltiplas comorbilidades identificadas verifica-se que, mais do que o controlo crónico e rigoroso dessas comorbilidades, o que realmente vai influenciar a ocorrência de novos eventos cardiovasculares é a já existência de história prévia desses mesmos eventos. Esta constatação pode querer sugerir que a ocorrência prévia de EAM vai aumentar a suscetibilidade cardíaca e o tropismo cardiovascular das pessoas com esse antecedente. Outra possibilidade é que, ao invés de identificar um risco adquirido de novo, identifique sim indivíduos que já teriam de base uma maior vulnerabilidade cardíaca. Eventualmente podem-se verificar ambas as hipóteses mas,

independentemente do que originou esta maior suscetibilidade, o que se pode concluir com certeza é a necessidade de monitorização mais frequentemente, mais rigorosa e acima de tudo de forma mais dirigida à cardioproteção nestes doentes. Esta conclusão parece ir diretamente ao encontro das evidências mais recentes, as quais sugerem que em indivíduos pós-EAM o risco de re-enfarte permanece superior ao da restante população a longo prazo, com a necessidade de medidas terapêuticas preventivas prolongadas.<sup>26</sup>

## 8.2. Complicações Cerebrovasculares

A este nível verificou-se existir influência estatisticamente significativa para todas as variáveis estudadas excetuando a **HbA1c**. Em ambos os grupos este parâmetro decresceu com o tempo independentemente da ocorrência de complicações, o que não será mais do que uma reflexão da adesão à terapêutica médica otimizada por parte de ambos os grupos. Contudo, embora quantitativamente esta variável tenha apresentado melhorias no controlo metabólico da amostra populacional, as evidências mais recentes revelam não existir relação entre um controlo glicémico intenso (HbA1c=6,5%) e a redução da ocorrência das complicações macrovasculares decorrentes desta doença,<sup>2,27</sup> o que aparenta ir de encontro ao evidenciado neste estudo.

Em contrapartida, três parâmetros claramente identificados como relevantes a este nível foram a **TAD**, a **FC** e a **Creatinina**. Embora os dois grupos tenham começado de patamares similares para estas três variáveis, progrediram em sentidos opostos, com o agravamento progressivo destas variáveis nos indivíduos que desenvolveram complicações cerebrovasculares.

Embora a evidência atual não aponte para a **hipertensão diastólica** isolada como um fator de risco independente para acidentes cerebrovasculares, o mesmo já não se pode dizer para doentes com **hipertensão sistólica concomitante**.<sup>28</sup> Contudo, embora também se tenha demonstrado uma diferença significativa entre TAS nos grupos considerados (com valores

médios e medianos tendencialmente superiores no grupo onde ocorreram este tipo de complicações), esta já se encontrava presente no momento inicial do estudo. Desta forma, devido à heterogeneidade populacional dos grupos para a TAS, não é possível tirar conclusões relativamente a este parâmetro. Pode-se contudo admitir que a presença concomitante de valores elevados de TAS e de TAD tenham maior peso enquanto fator de risco pois, embora ambos os grupos apresentassem valores de TAS acima dos valores de referência para a normalidade ( $< 140\text{mmHg}$ ), apenas os indivíduos que desenvolveram complicações cerebrovasculares apresentaram um aumento progressivo ao longo do tempo para valores de TAD, tendo os indivíduos sem este tipo de complicações progredido no sentido inverso. Adicionalmente, foi possível identificar o aumento da TAS como um fator causal na ocorrência de complicações cerebrovasculares o que só vem reiterar a importância desta variável a nível cerebrovascular.<sup>28</sup> Da mesma forma, embora não exista evidência recente de que a FC possa influenciar a ocorrência destas complicações enquanto fator independente já foi provado que tem um peso cumulativo em associação a outros fatores de risco, não devendo por isso ser descurada.<sup>29</sup> Por fim, em oposição às duas outras variáveis já discutidas, elevações ligeiras a moderadas de **creatinina** já se provaram serem fator de risco independente para múltiplos eventos vasculares, entre eles os cerebrovasculares.<sup>30</sup> Assim, embora nem todas estas variáveis sejam passíveis de aumentar o risco de eventos cerebrovasculares individualmente, a associação concomitante de valores progressivamente mais elevados das três no grupo de doentes que sofreu complicações, provavelmente terá sido um dos fatores contributivos para a sua ocorrência. Tendo isso em conta, parece ser crucial que não se foque a abordagem terapêutica num único parâmetro de forma agressiva, mas sim que esta seja feita de forma mais abrangente de maneira a melhorar o panorama global do doente. Tendo em vista estes resultados, atitudes com o objetivo de melhorar valores de

tensão arterial, frequência cardíaca e função renal, poderão ser uma combinação potencialmente benéfica nestes doentes.

A nível da análise longitudinal, os outros dois parâmetros com variações significativas inter-grupo foram o **peso** e o **IMC**. De uma forma geral estas duas variáveis refletiram uma melhoria global a nível de toda a amostra, consequência provável do seguimento e monitorização regular destes parâmetros a nível hospitalar. Esta evolução longitudinal parece ir contra ao descrito na literatura, onde a obesidade é identificada como um fator de risco pela sua associação a outras comorbilidades, nomeadamente os restantes constituintes da síndrome metabólica, e não enquanto fator de risco independente.<sup>31,32</sup> É contudo de salientar que todos os participantes do estudo estavam acima dos valores ótimos estipulados na literatura (18,5 a 24,9 kg/m<sup>2</sup>),<sup>33</sup> e assim se mantiveram durante todo o período de seguimento. Adicionalmente, é possível que mesmo na presença de perda ponderal, não exista uma correlação forte o suficiente entre a obesidade isoladamente e a ocorrência destes eventos para que o emagrecimento atue como um fator protetor na presença de outras comorbilidades que sejam conhecidos fatores de risco independentes, possivelmente mais potentes, a pesarem no sentido contrário. Além desta correlação com outras comorbilidades, há ainda a incógnita da distribuição da gordura corporal, visto na literatura mais recente se estabelecer uma estreita relação causal entre acidentes cerebrovasculares, especificamente, e a obesidade abdominal.<sup>34</sup> Como neste estudo esse não foi um dos parâmetros avaliados, não há forma de se aferir se essa diminuição de peso e IMC ocorreu em locais de maior risco ou não. Desta forma, é impossível perceber a real relevância da perda ponderal, particularmente caso esta tenha ocorrido com manutenção de obesidade abdominal, dita de maior risco.

Por fim, verificou-se que a existência de antecedentes de AVC prévio é um fator causal na ocorrência de eventos cerebrovasculares e que, estando presente, aumenta até 75 vezes de forma independente o risco de complicações. Portanto, tendo em vista a marcada

exacerbação do risco na presença deste fator, já previamente descrito na literatura,<sup>35</sup> podemos concluir que mais do que controlar agressivamente as comorbidades dos doentes após a ocorrência de complicações, devemos sim apostar no reforço e implementação de medidas preventivas para a ocorrência deste tipo de eventos, que entre outras incluirão o controlo adequado de comorbidades. Ainda remetendo para os resultados obtidos, um bom alvo terapêutico nestes doentes será eventualmente a tensão arterial visto aparentar ter um maior peso no incremento do risco que as restantes variáveis alvo de estudo, a par do antecedente de AVC prévio.

### **8.3. Limitações do Estudo**

A seleção da população estudada foi feita a partir de um grupo de indivíduos já previamente vigiados em meio hospitalar e sob terapêutica médica ótima o que poderá justificar a diminuição de muitos dos parâmetros estudados, de forma independente da ocorrência ou não de complicações macrovasculares.

Adicionalmente, a amostra foi selecionada predominantemente dentro da população de indivíduos já seguidos no Serviço de Cardiologia e como tal com provável patologia cardíaca de base. Assim, tendo em conta que no momento de inclusão não foram tidas em conta características demográficas nem antecedentes patológicos prévios é possível que desde início tenha existido um enviesamento da amostra no sentido da maior vulnerabilidade cardiovascular. Esta heterogeneidade populacional pode vir justificar a maior prevalência de EAM prévio (n=51) *versus* AVC prévio (n=16) e como tal a maior ocorrência de complicações cardiovasculares, podendo adicionalmente ser fonte de viés por mascarar o efeito dos parâmetros estudados.

Ainda no momento de seleção de doentes, existiram limitações no sentido de estudar o efeito isolado da diabetes *mellitus* na ocorrência de complicações macrovasculares pois, invariavelmente, os doentes diabéticos eram já portadores de múltiplas outras comorbidades,

já por si potenciais fatores de risco não negligenciáveis para a ocorrência dos eventos alvo de estudo. Isto impossibilitou um estudo direcionado unicamente à diabetes *mellitus*.

Por fim, em adição ao processo de seleção dos doentes, o facto de estes serem provenientes de duas bases de dados diferentes, com períodos de seguimento diferentes, obrigou a que a análise longitudinal fosse feita como se de grupos independentes se tratassem, logo mais conservadora do que uma análise de medidas repetidas que tem em conta uma menor variabilidade entre os indivíduos. No entanto, dado que qualquer das análises teve em conta o tempo como co-variável, não existem problemas metodológicos em termos estatísticos, é apenas possível que se tenham detetado menos valores com significância estatística do que aqueles que seriam encontrados numa análise de medidas repetidas.

## 9. Conclusão

Os resultados obtidos neste estudo vieram reforçar a importância de abordagens multidisciplinares na medicina, mesmo na presença de uma doença tão preponderante como a diabetes *mellitus*. Neste sentido, demonstrou-se que a ocorrência de eventos vasculares não é efeito de um fator isoladamente, mas é sim reflexo do desequilíbrio de múltiplos fatores em interação, sendo portanto mais benéfico para o doente um controle global adequado ao invés de um foco agressivo na redução da HbA1c.

Adicionalmente, não deverão ser descurados os fatores de risco não modificáveis, nomeadamente os eventos prévios. Isto deve-se ao facto de se ter demonstrado que em termos terapêuticos o mais importante será prevenir agressivamente a ocorrência de eventos pois, estando estes presentes, parecem determinar uma evolução no sentido da recorrência, de forma independente do controlo de fatores de risco modificáveis, nomeadamente a HbA1c.

Desta forma, estes achados poderão vir a contribuir para o aperfeiçoar do tratamento de doentes diabéticos com múltiplas comorbilidades no sentido de ser dada a devida relevância aos múltiplos fatores de risco identificáveis. Porém, visto terem sido reconhecidas diversas limitações ao adequado decorrer do estudo, deverão ser realizados estudos futuros para consolidar estas conclusões.

## 10. Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor Pedro Monteiro, agradeço por ter acreditado em mim e na minha capacidade de escrever um artigo científico original, por tanto me ensinar ao longo de todo este percurso e por todo o incentivo que me deu durante a realização deste trabalho.

Agradeço à minha co-orientadora, Professora Doutora Bárbara Oliveiros, pela a ajuda prestada a nível de trabalho estatístico e organizacional, sem a qual este trabalho teria sido imensuravelmente mais difícil.

Obrigada ao Exmo. Professor Doutor Lino Gonçalves por nos dar a todos, ano após ano, a oportunidade de realizar o trabalho final na área da Cardiologia, fomentando o nosso interesse e curiosidade pela mesma.

Agradeço ainda a todos os que de forma voluntariosa me ajudaram na realização deste trabalho, em particular no Serviço de Investigação Clínica em Cardiologia, no serviço de Cardiologia A do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra.

Por último e não menos importante, agradeço o apoio incondicional e toda a paciência face aos meus desabafos por parte de todos os que me rodeiam, particularmente aos meus pais, à Sandra e ao Sérgio pelas sugestões e correções linguísticas quando mais precisei delas.

Obrigada,

Maria Carolina Borega de Sousa Dias

Coimbra, 03 de abril de 2018

## 11. Referências Bibliográficas

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 5th. 2011. 144 p.
2. Grant PJ, Chairperson E, Germany SDA, France ND, Uk CD, Germany HH, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2013;34:3035–87.
3. America Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33:S62–9.
4. World Health Organization. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. 2011. p. 1–25.
5. World Health Organization. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia. 2006. p. 50.
6. Mari A, Tura A, Natali A, Laville M, Laakso M. Impaired beta cell glucose sensitivity rather than inadequate compensation for insulin resistance is the dominant defect in glucose intolerance. *Diabetologia*. 2010;53:749–56.
7. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2003;46:3–19.
8. Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and Diabetes in the Developing World — A Growing Challenge. *N Engl J Med*. 2007;356:213–5.
9. Kim J, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal Relationships Between Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction Molecular - Molecular and Pathophysiological Mechanisms. *Circulation*. 2006;113:1888–904.
10. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001;414:799–806.

11. Zeng G, Quon MJ. Insulin-stimulated Production of Nitric Oxide Is Inhibited by Wortmannin-Direct Measurement in Vascular Endothelial Cells Guangyuan. *J Clin Invest.* 1996;98:894–8.
12. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2010;55(13):1318–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.061>
13. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, et al. The Assessment of Endothelial Function From Research Into Clinical Practice. *Circulation.* 2012;126:753–67.
14. Cosentino F, Hishikawa K, Katusic Z, Luscher T. High Glucose Increases Nitric Oxide Synthase Expression and Superoxide Anion Generation in Human Aortic Endothelial Cells. *Circulation.* 1997;96:25–8.
15. Paneni F, Mocharla P, Akhmedov A, Costantino S, Osto E, Volpe M, et al. Gene Silencing of the Mitochondrial Adaptor p66 Shc Suppresses Vascular Hyperglycemic Memory in Diabetes. *Circ Res.* 2012;111:278–89.
16. Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. The “Metabolic Memory”: Is More Than Just Tight Glucose Control Necessary To Prevent Diabetic Complications ? *JCEM.* 2009;94:410–5.
17. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes : systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ.* 2011;6898(November):1–20.
18. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Ph D, Emanuele N, et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360:129–39.

19. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2561–72.
20. Gerstein H, Miller M, Byington R, Goff DJ, Bigger J, Buse J, et al. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;358:2545–59.
21. Rosenstock J, Perkovic V, Alexander JH, Cooper ME, Marx N, Pencina MJ, Toto RD, Wanner C, Zinman B, Baanstra D, Pfarr E, Mattheus M, Broedl UC, Woerle HJ, George JT, von Eynatten M, McGuire DK; CARMELINA® investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of the Cardiovascular safety and Renal Microvascular outcome study with Linagliptin (CARMELINA(®)): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in patients with type 2 diabetes and high cardio-renal risk. *Cardiovasc Diabetol.* 2018 Mar 14;17(1):39. doi: 10.1186/s12933-018-0682-3. NCT01897532
22. Fitchett D, Bluhmki E, Ph D, Hantel S, Ph D, Mattheus M, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;372(22):2117–28. NCT01131676
23. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bořhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2013;34:2168.
24. Grassi G. Heart rate as marker of cardiovascular risk [document on the Internet]. European Society of Cardiology. 2007 [cited 2018 Mar 15]. p. Volume 5 N° 21. Available from: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-5/Heart-Rate-as-marker-of-Cardiovascular-Risk-Title-Heart-Rate-as-marker-of-Car>
25. Togni M, Schaub MC, Wenaweser P, Hess OM. High heart rate : a cardiovascular risk factor ? *Eur Heart J.* 2006;27(March):2387–93.

26. Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Jernberg T, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients : nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J.* 2015;36(March):1163–70.
27. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–2572.
28. Nielsen WB, Lindenstrøm E, Vestbo J, Jensen GB. Is Diastolic Hypertension an Independent Risk Factor for Stroke in the Presence of Normal Systolic Blood Pressure in the Middle-aged and Elderly? *Am J Hipertens.* 1997;10(Junho):634–9.
29. Xu T, Bu X, Li H, Zhang M, Wang A, Tong W, et al. Smoking, Heart Rate, and Ischemic Stroke: A Population-Based Prospective Cohort Study Among Inner Mongolians in China. *Stroke.* 2013;44:2457–62.
30. Merino JG, Eliasziw M, Spence JD, Barnett HJ. Serum Creatinine Concentration and the Risk of Stroke, Myocardial Infarction, and Vascular Death in Patients with Symptomatic Carotid Stenosis. *Stroke [Internet].* 2001 Jan 1;32(Suppl 1):365 LP-365. Available from: [http://stroke.ahajournals.org/content/32/Suppl\\_1/365.2.abstract](http://stroke.ahajournals.org/content/32/Suppl_1/365.2.abstract)
31. Rundek T, Sacco RL. Risk Factor Management to Prevent First Stroke. *Natl Inst Heal.* 26(4):14–5.
32. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, et al. Body Mass Index and the Risk of Stroke in Men. *Arch Intern Med.* 2002;162:2557–62.
33. Romero JR, Morris J, Pikula A. Stroke prevention : modifying risk factors. 2008;2(4):287–303.

34. Suk S, Sacco RL, Boden-albala B, Cheun JF, Pittman JG, Elkind MS, et al. The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 2003;34:1586–93.
35. Yaghi S, Willey JZ, Andrews H, Boehme AK, Quarles L, Marshall RS, et al. Abstract T P385: Cortical Deficits and Prior Stroke Predict Stroke Recurrence in Patients with Mild Deficits. *Stroke* [Internet]. 2015 Feb 1;46(Suppl 1):ATP385 LP-ATP385. Available from: [http://stroke.ahajournals.org/content/46/Suppl\\_1/ATP385.abstract](http://stroke.ahajournals.org/content/46/Suppl_1/ATP385.abstract)

## 12. Anexos

### 12.1. Anexo A – Consentimento Informado



#### **TÍTULO DO PROJECTO DE INVESTIGAÇÃO:**

#### **INVESTIGADOR:**

**NOME DO DOENTE:** \_\_\_\_\_

#### **1. INFORMAÇÃO GERAL E OBJECTIVOS DO ESTUDO**

Este estudo irá decorrer na Unidade de Investigação Clínica em Cardiologia do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra com o objectivo de avaliar, numa amostra de doentes diabéticos a participarem em ensaios clínicos, a relação entre a ocorrência de eventos cardio e cerebrovasculares com a evolução da diabetes mellitus, antes e após do seguimento e controlo terapêutico da mesma. Pretende-se também extrapolar a influência de determinados factores de risco na ocorrência desses mesmos eventos. Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra de modo a garantir a protecção dos direitos, segurança e bem-estar de todos os doentes incluídos e garantir prova pública dessa protecção.

#### **2. PROCEDIMENTO DO ESTUDO**

Acesso a dados analíticos previamente colhidos em contexto de ensaio clínico no serviço de Cardiologia A – Investigação Clínica em Cardiologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra para análise estatística.

#### **3. RISCOS E POTENCIAIS INCOVENIENTES PARA O DOENTE**

Não aplicável

#### **4. POTENCIAIS BENEFÍCIOS**

Não aplicável



## **5.PARTICIPAÇÃO/ABANDONO VOLUNTÁRIO**

É inteiramente livre de aceitar ou recusar participar neste estudo. Pode retirar o seu consentimento em qualquer altura sem qualquer consequência para si, sem precisar de explicar as razões, sem qualquer penalidade ou perda de benefícios e sem comprometer a sua relação com o Investigador que lhe propõe a participação neste estudo.

## **6.CONFIDENCIALIDADE**

Os seus registos manter-se-ão confidenciais e anonimizados de acordo com os regulamentos e leis aplicáveis. Se os resultados deste estudo forem publicados a sua identidade manter-se-á confidencial. A Comissão de Ética responsável pelo estudo pode solicitar o acesso aos seus registos clínicos para assegurar-se que o estudo está a ser realizado de acordo com o protocolo. Por este motivo não pode ser garantida confidencialidade absoluta.

## **7.COMPENSAÇÃO**

Este estudo é da iniciativa do Investigador e, por isso, se solicita a sua participação sem uma compensação financeira para a sua execução, tal como também acontece com os investigadores e o Centro de Estudo. Não haverá, por outro lado, qualquer custo para o participante pela sua participação neste estudo.

## **8.CONTACTOS**

Se tiver questões sobre este estudo deve contactar:

Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra 3000-075 Coimbra / Telefone: 239483755/ e-mail: uicc@huc.min.saude.pt

## CONSENTIMENTO INFORMADO

De acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial e suas actualizações:

Declaro ter lido este formulário e aceito de forma voluntária participar neste estudo intitulado *Conhecimentos / Crenças / Adesão / Controlo da diabetes em doentes a participarem em Ensaios Clínicos*.

1. Fui devidamente informado(a) da natureza, objectivos, riscos, duração provável do estudo, bem como do que é esperado da minha parte.
2. Tive a oportunidade de fazer perguntas sobre o estudo e percebi as respostas e as informações que me foram dadas. A qualquer momento posso fazer mais perguntas ao Investigador responsável do estudo (Prof<sup>o</sup> Doutor Pedro Filipe Lopes da Silva Monteiro). O Investigador responsável dará toda a informação importante que surja durante o estudo que possa alterar a minha vontade de continuar a participar.
3. Aceito que utilizem a informação relativa à minha história clínica e farmacoterapêutica no estrito respeito do segredo médico e anonimato. Os meus dados serão mantidos estritamente confidenciais. Autorizo a consulta dos meus dados apenas por pessoas designadas pelo promotor e por representantes das autoridades reguladoras.
4. Aceito seguir todas as instruções que me forem dadas durante o estudo, colaborando com o Investigador.
5. Autorizo o uso dos resultados do estudo para fins exclusivamente científicos.
6. Aceito que os dados gerados durante o estudo sejam informatizados pelo promotor ou outrem por si designado, podendo eu exercer o meu direito de rectificação e/ou oposição.
7. Tenho conhecimento que sou livre de desistir do estudo a qualquer momento, sem ter de justificar a minha decisão e sem comprometer a qualidade dos meus cuidados de saúde.

**Nome do Participante** \_\_\_\_\_

**Assinatura:** \_\_\_\_\_ **Data:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_



Confirmo que expliquei ao participante acima mencionado a natureza, os objectivos e os potenciais riscos do estudo acima mencionado.

**Nome do Investigador:** \_\_\_\_\_

**Assinatura:** \_\_\_\_\_ **Data:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## 12.2. Anexo B – Critérios de seleção de participantes

1. Diagnóstico prévio de DM tipo 2 previamente à assinatura do consentimento informado;
2. Doentes de ambos os géneros com regimes dietéticos e de exercício específicos, com ou sem terapêutica farmacológica prévia para o C-SCADE<sup>22</sup> e sem terem realizado terapêutica anti-diabética com agonistas do recetor GLP-1, inibidores da DPP-4 ou da SGLT-2 durante sete ou mais dias consecutivos no CARMELINA<sup>21</sup>;
3. HbA1c%  $\geq 7.0\%$  e  $\leq 10\%$  com terapêutica prévia ou  $\leq 9.0\%$  na sua ausência para o C-SCADE<sup>22</sup> e  $\geq 6.5\%$  e  $\leq 10.0\%$  na primeira visita para o CARMELINA<sup>21</sup>;
4. Idade  $\geq 18$  anos;
5. IMC  $\leq 45$  kg/m<sup>2</sup> na primeira visita;
6. Consentimento informado assinado e datado na primeira visita de acordo com a legislação vigente;
7. Alto risco cardiovascular, definindo-se este como a presença de determinados critérios, que diferiam ligeiramente entre os estudos. Os doentes do C-SCADE<sup>22</sup> devem cumprir pelo menos um dos seguintes critérios:
  - a. Antecedentes de enfarte agudo do miocárdio (EAM) mais de dois meses antes da assinatura do consentimento informado;
  - b. Doença coronária multivasos, em duas ou mais artérias coronárias e independentemente do estado de revascularização confirmada por:
    - i. Presença de estenose significativa de  $\geq 50\%$  do lúmen, visualizada por angiografia coronária ou TAC multicortes, em duas ou mais artérias coronárias principais;
    - ii. Revascularização prévia por angioplastia coronária percutânea transluminal com ou sem stent ou por bypass coronário, em duas ou mais artérias coronárias principais, dois ou mais meses antes da assinatura do consentimento informado;

- iii. Combinação de uma revascularização prévia numa artéria coronária major há dois meses ou mais com a presença de estenose significativa de  $\geq 50\%$  do lúmen numa artéria coronária principal;

Nota: Doença que afeta a artéria coronária esquerda cumpre por si só o critério de doença de dois vasos.

c. Evidência de doença coronária em vaso único por:

- i. Presença de estenose significativa de  $\geq 50\%$  do lúmen, visualizada por angiografia coronária ou TAC multicortes, numa artéria coronária principal sem revascularização subsequente e

ii. Pelo menos um dos seguintes:

1. Stress test não invasivo positivo confirmado por um dos seguintes:

- a. Teste de tolerância ao exercício positivo na ausência de bloqueio completo de ramo esquerdo, síndrome de Wolff-Parkinson-White ou ritmo cardíaco de origem ventricular ou
- b. Eletrocardiograma (ECG) de stress positivo com anormalidades sistólicas do movimento da parede ou
- c. Cintigrafia positiva que demonstre isquémia induzida por stress, por exemplo pelo aparecer de defeitos de perfusão transitórios durante a perfusão miocárdica;

2. Doente com diagnóstico hospitalar documentado de angina instável nos 12 meses prévios à seleção.

- a. Último episódio mais de dois meses antes da assinatura do consentimento informado com confirmação de doença coronária de vaso único ou multivaso de acordo com a definição supramencionada;

- b. Antecedentes de acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico ou isquémico prévio, mais de 2 meses antes da assinatura do consentimento informado;
- c. Presença de doença arterial periférica, sintomática ou assintomática, documentada por angioplastia prévia dos membros, por cirurgia de colocação de stent ou bypass, por amputação prévia devido a insuficiência circulatória, por evidência angiográfica significativa (>50%) de estenose arterial periférica em pelo menos um dos membros, por medição não invasiva de estenose arterial periférica >50% ou hemodinamicamente significativa em pelo menos um membro ou pela presença de um índice tornozelo-braço (ITB) <0,9 em pelo menos um dos membros.

Já o CARMELINA<sup>21</sup> definiu alto risco cardiovascular, como a presença de pelo menos um dos seguintes critérios:

1. Albuminúria (ratio urinário albumina-creatinina (RAC)  $\geq 30$  mg/g creatinina ou  $\geq 30$  mg/L ou  $\geq 30$   $\mu$ g/min ou  $\geq 30$  mg/24h) em pelo menos 2 de 3 colheitas não relacionadas nas 24h previamente à seleção de doentes, e doença macrovascular prévia, que se define como um ou mais dos seguintes:

- a. Antecedentes de EAM, pelo menos mais de dois meses antes da primeira visita;
- b. Doença coronária avançada com definição equivalente ao C-SCADE<sup>22</sup>;
- c. Doença coronária de alto risco de vaso único com definição equivalente ao C-SCADE<sup>22</sup> a que acrescentou o diagnóstico hospitalar de angina instável 2 a 12 meses antes da primeira visita;
- d. Antecedentes de AVC hemorrágico ou isquémico mais de 3 meses antes da primeira visita;
- e. Doença carotídea, sintomática ou assintomática, documentada por:

- i. Técnicas imagiológicas que demonstrem uma lesão estenótica  $\geq 50\%$  do diâmetro lumial;
  - ii. Antecedentes de revascularização carotídea percutânea ou cirúrgica prévia;
  - iii. Doença arterial periférica documentada de forma equivalente ao C-SCADE<sup>22</sup>.  
Consideraram-se artérias periféricas a íliaca comum, a íliaca interna, a íliaca externa, a femoral e a poplítea.
2. Evidência de função renal diminuída, com ou sem comorbidades cardiovasculares e que se define como:
  - a. Insuficiência renal (definida pela formula MDRD) com uma eGFR:15-45 mL/min/1,73m<sup>2</sup> na primeira visita com qualquer RAC ou
  - b. Insuficiência renal (definida pela formula MDRD) com uma eGFR:15-45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> na primeira visita com RAC >200 mg/g creatinina ou >200 mg/l ou >200 µg/min ou >200 mg/24h demonstrada em pelo menos 2 de 3 colheitas não relacionadas nas 24h previamente à seleção de doentes.

Neste último, além de critérios de inclusão, foram ainda implementados critérios de exclusão, cuja presença determina exclusão automática do estudo, e foram os seguintes:

1. DM tipo 1;
2. Terapêutica com agonistas do recetor GLP-1, inibidores da DPP-4 ou da SGLT-2 durante sete ou mais dias consecutivos;
3. Doença hepática ativa ou função hepática diminuída, que se define por níveis séricos de ALT/TGP, AST/TGO ou fosfatase alcalina (FA)  $\geq 3$  x o limite normal na primeira visita
4. eGFR <15 ml/min com insuficiência renal severa, na primeira consulta, ou necessidade de diálise;
5. Cirurgia bariátrica prévia ou prevista para os próximos 12 meses;

6. Revascularização coronária cirúrgica ou percutânea planeada ou realizada menos de 2 meses antes da primeira visita;
7. Reações de hipersensibilidade ou alergias medicamentosas conhecidas aos produtos utilizados no âmbito do estudo;
8. Alcoolismo ou abuso de drogas prévio ou atual que na opinião do investigador possa interferir com o estudo;
9. Participação noutra estudo com uso de princípios ativos no momento ou menos de 2 meses antes da primeira visita;
10. Mulheres pré-menopausa (com a última menstruação no último ano) que estão grávidas ou a amamentar, que são férteis e não utilizam qualquer método contraceptivo aceitável (em que se incluem a laqueação tubárica, o adesivo transdérmico, os sistemas intra-uterino, os contraceptivos orais ou injetáveis, a abstinência sexual, métodos de barreira e parceiro vasectomizado) ou não tencionam utiliza-lo em toda a duração do estudo e mulheres que se recusem a permitir a realização de testes de gravidez periodicamente ao longo do estudo;
11. Doentes que o investigador considere não serem cumpridores ou de confiança para seguirem as instruções, com uma esperança de vida inferior a 5 anos por causas não cardiovasculares, que tenham tido cancro (exceto o cancro da pele que não o melanoma) nos últimos 3 anos, ou que tenham qualquer patologia que o investigador considere que não lhes permita a participação segura no estudo;
12. Síndrome coronária aguda diagnosticada menos de 2 meses antes da primeira visita;
13. AVC ou acidente isquémico transitório (AIT) nos 3 meses antes da primeira visita.

### 12.3. Anexo C – Parâmetros quantitativos da análise cardiovascular

Tabela 18 – Descrição inicial das variáveis quantitativas da análise cardiovascular

Complicações Cardiovasculares		n	Min	Max	Mean	SD	Median	P25	P75	p-value
Idade	Grupo A	67	36	82	66,66	9,21	67	61	73	0,489
	Grupo B	13	54	83	69	7,84	69	65	74	
TAS (mmHg)	Grupo A	67	108	189	144,88	16,44	143	134	156	0,932
	Grupo B	13	118	178	145,77	16,72	144	133	153	
TAD (mmHg)	Grupo A	67	55	108	80,61	9,99	82	75	86	0,042
	Grupo B	13	60	91	74,15	10,17	75	65	78	
FC (bpm)	Grupo A	67	46	98	70,64	10,78	70	63	79	0,008
	Grupo B	13	49	77	61,54	9,41	60	55	72	
Peso (kg)	Grupo A	67	59	128	86,93	14,05	86	77	94,5	0,681
	Grupo B	13	68	117	86,04	15,04	81,5	77	94	
IMC (kg/cm <sup>2</sup> )	Grupo A	67	23,34	61,14	32,37	6,87	30,69	27,87	34,77	0,597
	Grupo B	13	23,78	44,58	33,36	7,41	31,25	28,28	38,59	
HbA1c (%)	Grupo A	67	6,3	9,9	7,85	0,81	7,8	7,2	8,5	0,724
	Grupo B	13	6,3	9,6	7,78	0,93	7,75	7,05	8,4	
Creatinina	Grupo A	67	42	235	99,06	37,95	89	72	112,5	0,864
	Grupo B	13	60	164	100,17	32,92	85,5	76	118,5	

### 12.4. Anexo D – Parâmetros quantitativos da análise cerebrovascular

Tabela 19 – Descrição inicial das variáveis quantitativas da análise cerebrovascular

Complicações Cerebrovasculares		n	Min	Max	Mean	SD	Median	P25	P75	p-value
Idade	Grupo C	74	36	83	67,16	9,25	68	62	74	0,405
	Grupo D	6	57	71	65,5	5,01	65,5	64	70	
TAS (mmHg)	Grupo C	74	108	189	143,97	16,32	142,5	134	154	<b>0,028</b>
	Grupo D	6	143	178	158	11,42	157,5	153	159	
TAD (mmHg)	Grupo C	74	55	108	79,36	10,38	79,5	74	85	0,385
	Grupo D	6	71	91	82	8,58	84,5	72	89	
FC (bpm)	Grupo C	74	49	98	69,62	10,91	69	61	77	0,289
	Grupo D	6	46	77	63,5	12,14	64	54	76	
Peso (kg)	Grupo C	74	59	128	87,18	14,21	85,75	77	94,5	0,342
	Grupo D	6	71	102	81,92	13,06	77,25	71	93	
IMC (kg/cm <sup>2</sup> )	Grupo C	74	23,34	61,14	32,56	7,01	30,59	27,94	36,05	0,971
	Grupo D	6	26,08	43,56	32,16	6,25	31,71	26,96	32,93	
HbA1c (%)	Grupo C	74	6,3	9,9	7,83	0,78	7,8	7,2	8,45	0,925
	Grupo D	6	6,3	9,6	7,95	1,35	7,5	7,2	9,6	
Creatinina	Grupo C	74	42	235	100,6	37,67	91,5	74	118	0,252
	Grupo D	6	60	128	83,33	25,06	82,5	60	87	

## 12.5. Anexo E – Tabelas de análise longitudinal das variáveis quantitativas relativas às complicações cardiovasculares

**Tabela 20** – Descrição das variações longitudinais dos valores de TAS na análise cardiovascular

TAS							
Complicações	T0		Variação		T final		Média Total
	Media	n	Sentido	Coefficiente	Media	n	
Grupo A	144,881 ± 16,4368	67	↘	6,4%	126,000 ± 25,4558	2	140,285 ± 17,2644
Grupo B	145,769 ± 16,7240	13	↘	4,3%	135,500 ± 9,1924	2	142,840 ± 19,0150

**Tabela 21** – Descrição das variações longitudinais dos valores de Peso na análise cardiovascular

Peso							
Complicações	T0		Variação		T final		Média Total
	Media	n	Sentido	Coefficiente	Media	n	
Grupo A	86,925 ± 14,0473	67	↗	3,4%	93,500 ± 26,1630	2	86,999 ± 14,4034
Grupo B	86,038 ± 15,0422	13	↘	11,0%	82,750 ± 25,1023	2	83,265 ± 13,7208

**Tabela 22** – Descrição das variações longitudinais dos valores de IMC na análise cardiovascular

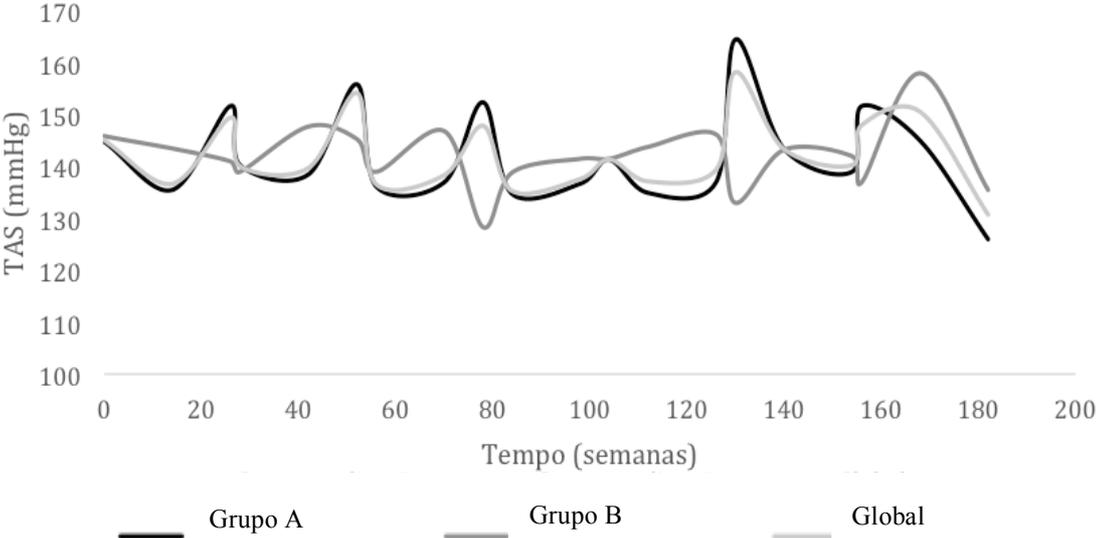
IMC							
Complicações	T0		Variação		T final		Média Total
	Media	n	Sentido	Coefficiente	Media	n	
Grupo A	32,37 ± 6,87	67	↗	3,3%	33,72 ± 7,77	2	31,15 ± 5,39
Grupo B	33,36 ± 7,41	13	↘	7,6%	29,12 ± 7,42	2	31,04 ± 5,74

## 12.6. Anexo F – Tabelas de análise longitudinal das variáveis quantitativas relativas às complicações cerebrovasculares

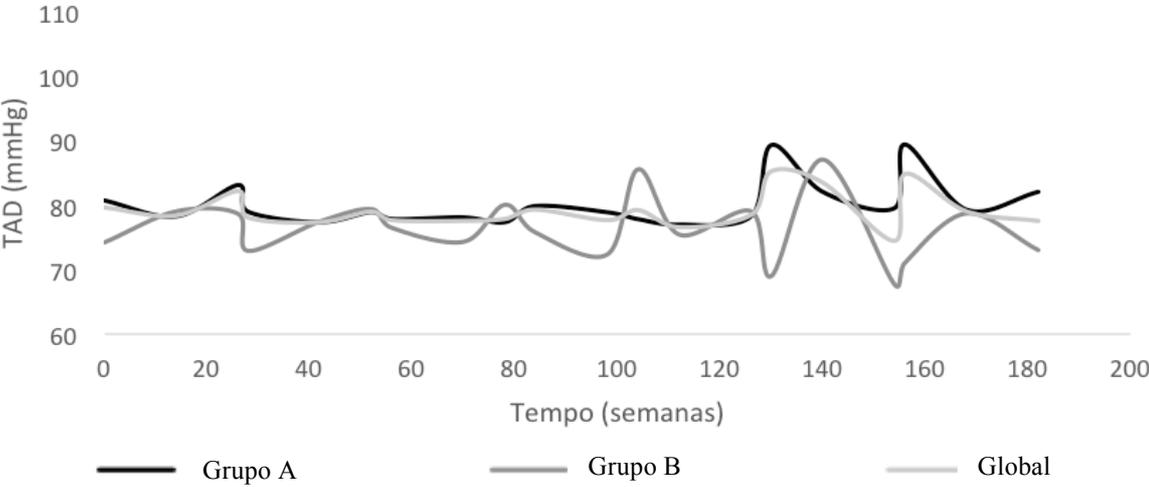
**Tabela 23** – Descrição das variações longitudinais dos valores de HbA1c na análise cerebrovascular

HbA1c							
Complicações	T0		Variação		T final		Média Total
	Media	n	Sentido	Coefficiente	Media	n	
Grupo C	7,83 ± 0,78	72	↘	4,0%	6,68 ± 0,57	4	7,17 ± 0,78
Grupo D	7,95 ± 1,35	6	↘	7,0%	7,4	1	7,41 ± 0,94

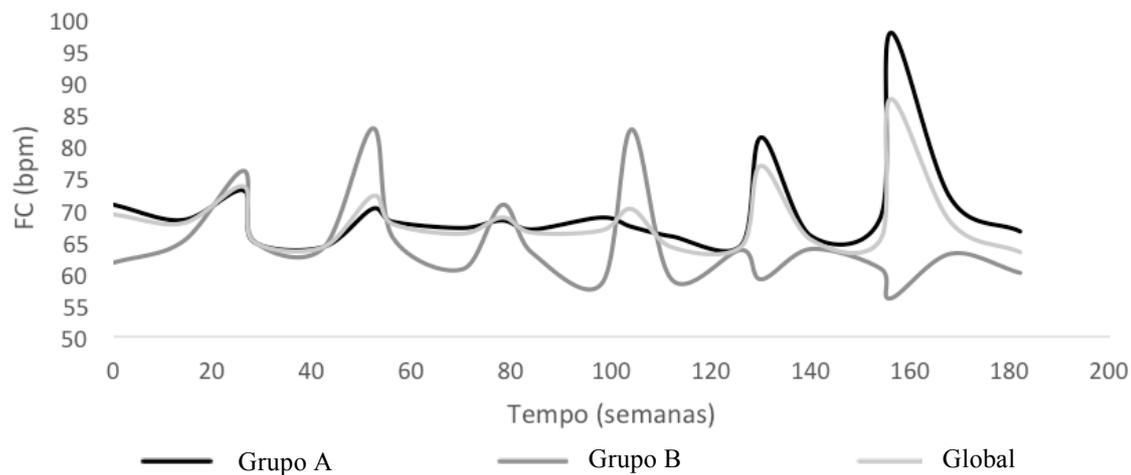
**12.7. Anexo G – Gráficos de análise longitudinal das variáveis quantitativas relativas às complicações cardiovasculares**



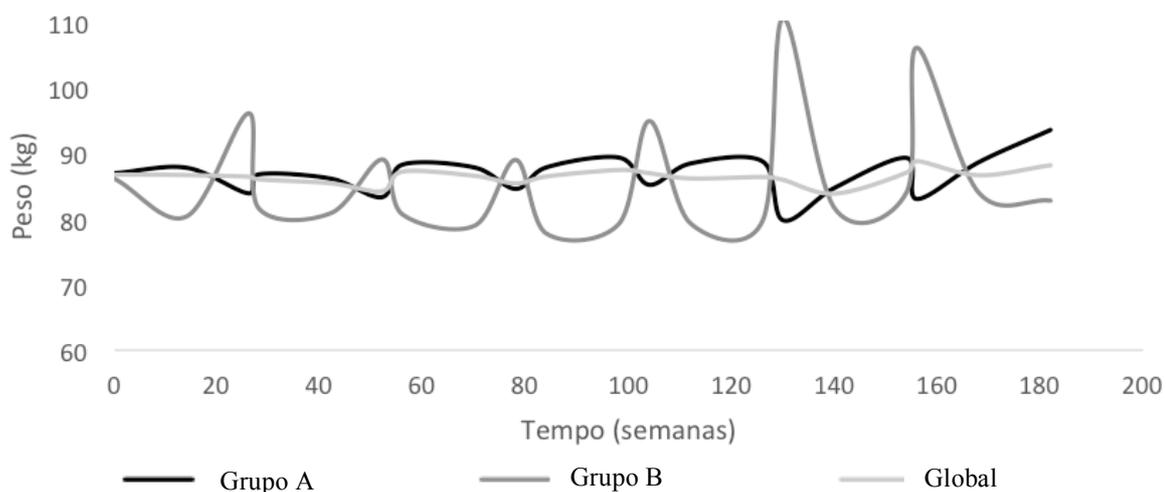
**Figura 1** – Descrição das variações longitudinais dos valores de TAS na análise cardiovascular



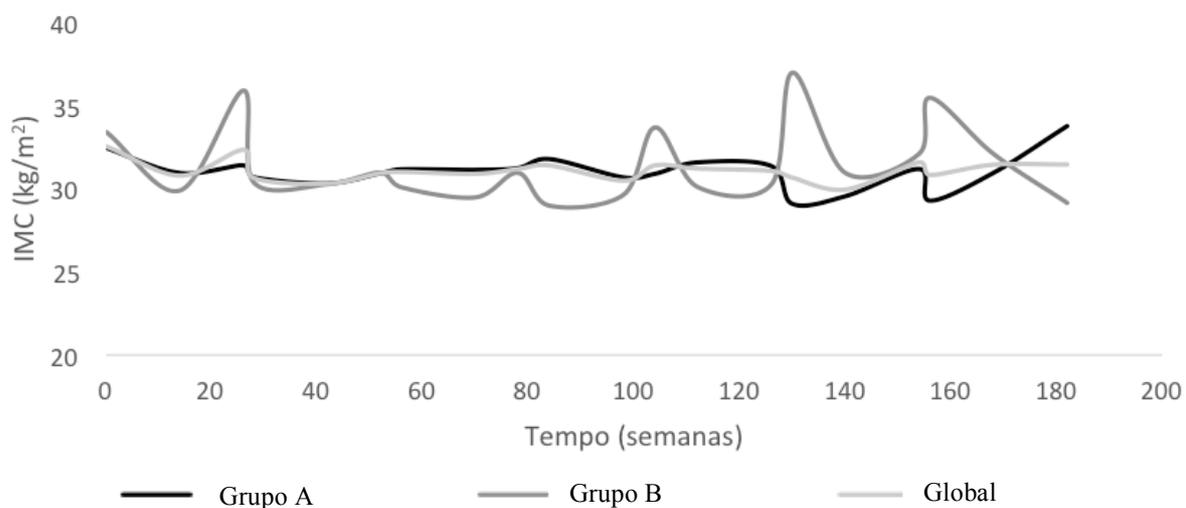
**Figura 2** – Descrição das variações longitudinais dos valores de TAD na análise cardiovascular



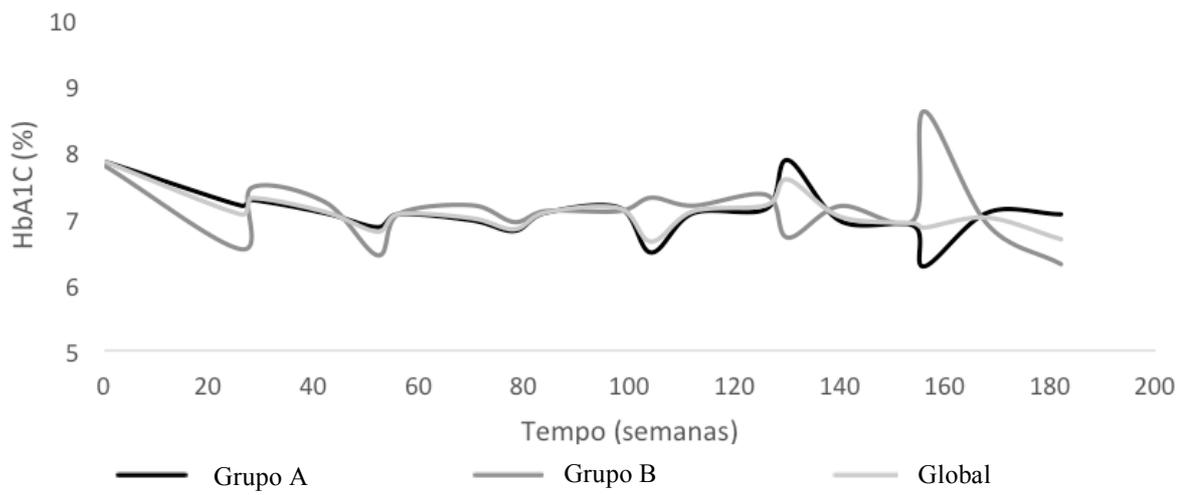
**Figura 3** – Descrição das variações longitudinais dos valores de FC na análise cardiovascular



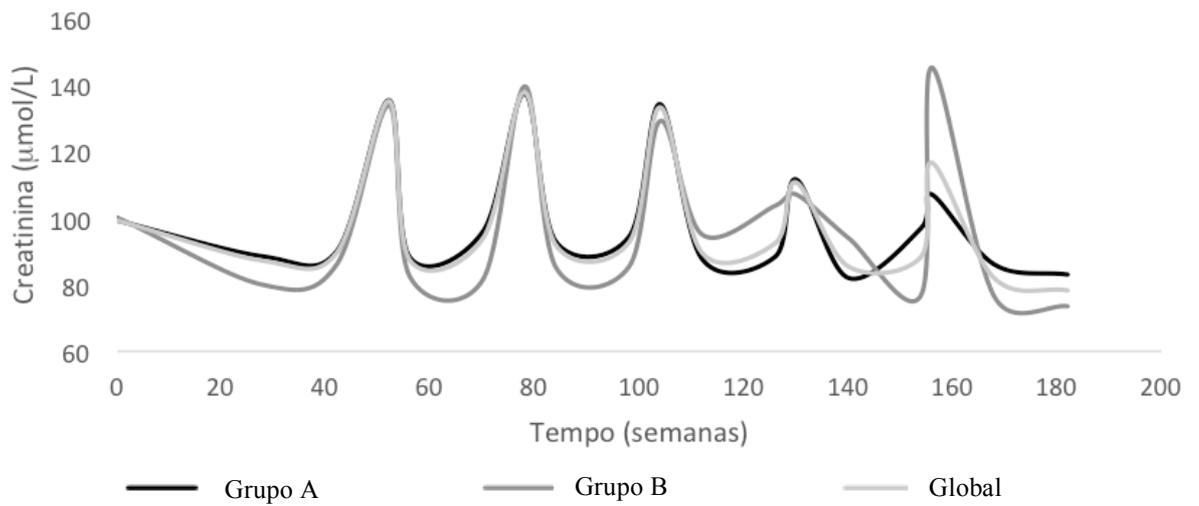
**Figura 4** – Descrição das variações longitudinais dos valores de Peso na análise cardiovascular



**Figura 5** – Descrição das variações longitudinais dos valores de IMC na análise cardiovascular

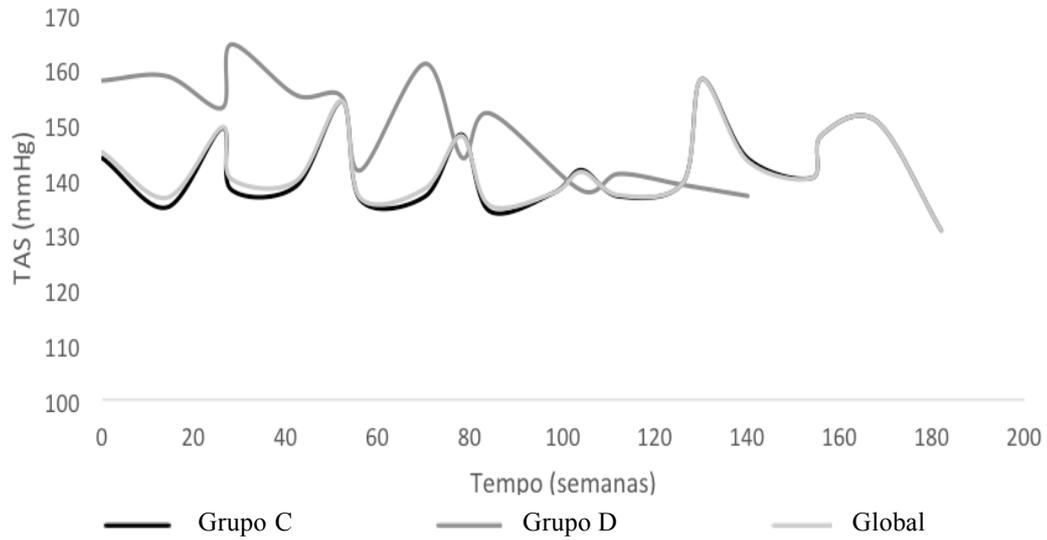


**Figura 6** – Descrição das variações longitudinais dos valores de HbA1c na análise cardiovascular

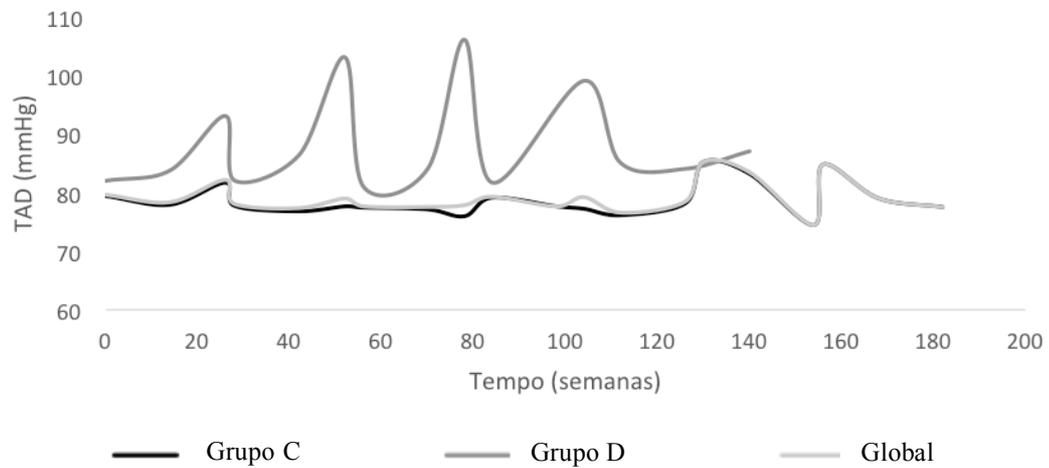


**Figura 7** – Descrição das variações longitudinais dos valores de Creatinina na análise cardiovascular

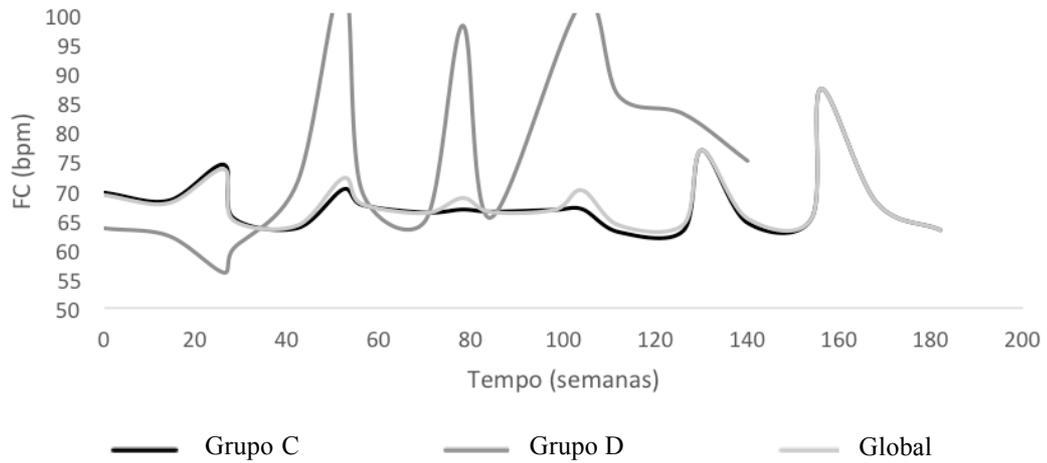
## 12.8. Anexo H – Gráficos de análise longitudinal das variáveis quantitativas relativas às complicações cerebrovasculares



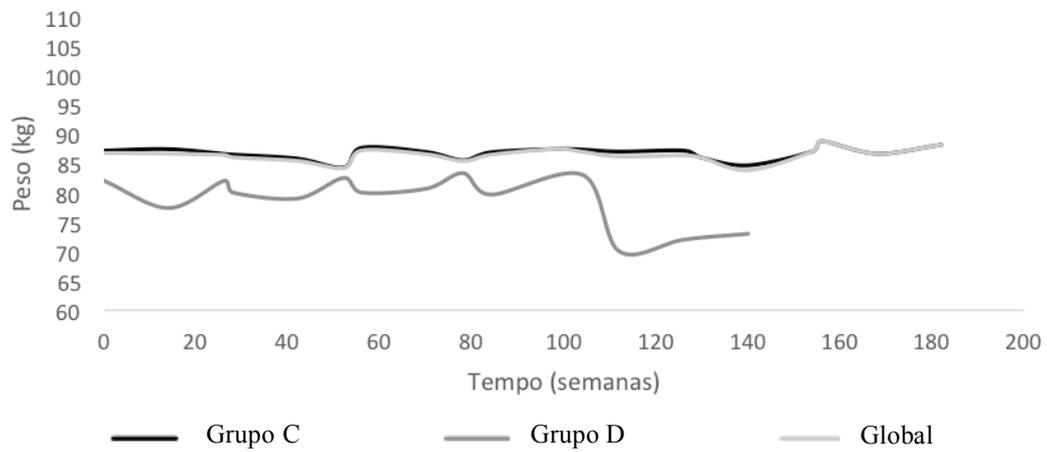
**Figura 8** – Descrição das variações longitudinais dos valores de TAS na análise cerebrovascular



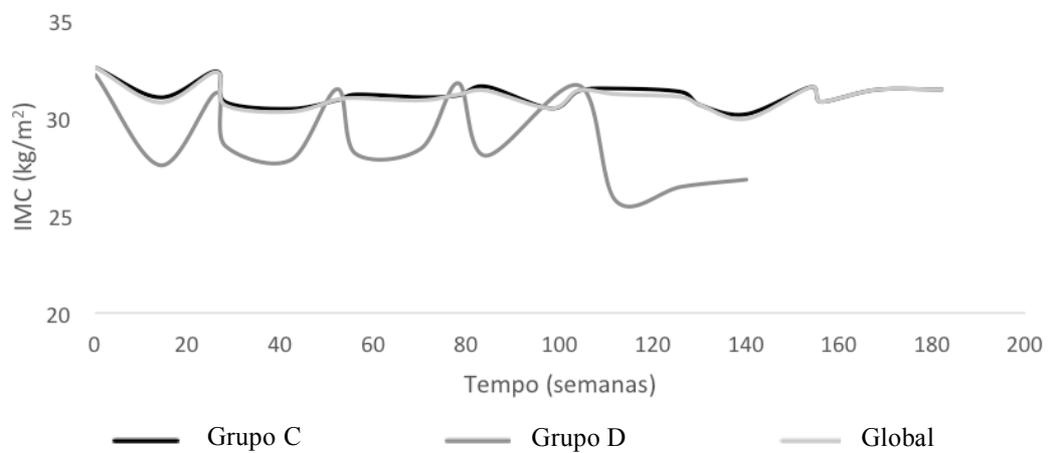
**Figura 9** – Descrição das variações longitudinais dos valores de TAD na análise cerebrovascular



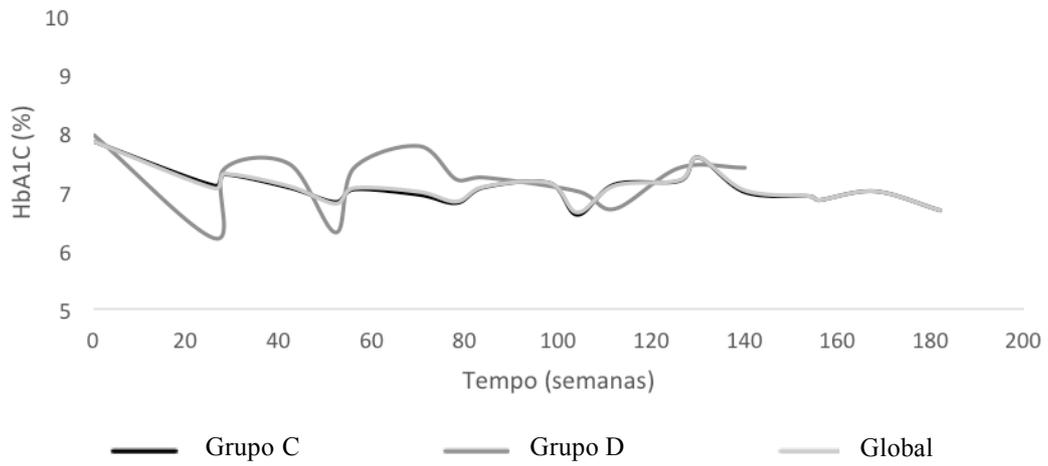
**Figura 10** – Descrição das variações longitudinais dos valores de FC na análise cerebrovascular



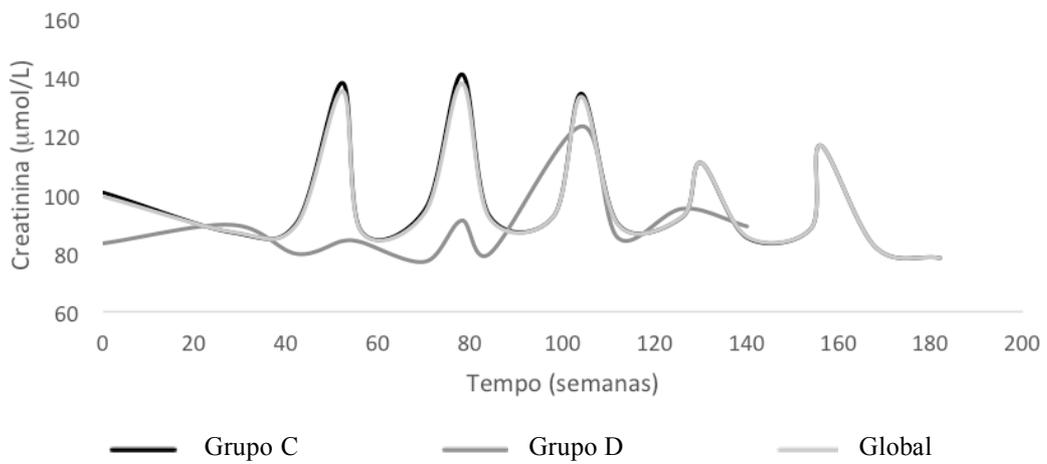
**Figura 11** – Descrição das variações longitudinais dos valores de Peso na análise cerebrovascular



**Figura 12** – Descrição das variações longitudinais dos valores de IMC na análise cerebrovascular



**Figura 13** – Descrição das variações longitudinais dos valores de HbA1c na análise cerebrovascular



**Figura 14** – Descrição das variações longitudinais dos valores de Creatinina na análise cerebrovascular