Revista da SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

REVISÃO/REVIEW

IMPORTÂNCIA DO DIABETES *MELLITUS* NA ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO DE DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA E RISCO CARDIOVASCULAR GLOBAL

IMPORTANCE OF DIABETES MELLITUS IN THE RISK STRATIFICATION OF CORONARY ARTERIAL DISEASE AND GLOBAL CARDIOVASCULAR RISK

Maria Cristina de Oliveira Izar[1]
Ana Paula Marte Chacra[2]
Hermes Toros Xavier[2]

1. Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil.
2. Instituto do Coração, Faculdade de Medicina da USP (InCor), São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Rua Loefgren, 1350, Vila Clementino, São Paulo, SP, Brasil. 04040-001.
mcoizar@terra.com.br
mcoizar@cardiol.br

Recebido em 06/02/2018,
Aceito em 16/04/2018

RESUMO

O diabetes *mellitus* é uma doença epidêmica. Os adultos portadores de diabetes têm taxas de doenças cardiovasculares duas a três vezes maiores do que aquelas observadas em adultos não diabéticos. O reconhecimento de que o diabetes é uma doença heterogênea em relação ao risco cardiovascular foi fundamental para a identificação correta dos indivíduos sob maior risco, os quais necessitam de tratamento farmacológico mais intensivo, e daqueles cujo risco é menor, em que o uso de medidas não farmacológicas isoladamente em uma fase inicial é opcional. Ferramentas para estratificação de risco mais precisas, uso apropriado de métodos de rastreamento de isquemia no paciente assintomático e indicação dos métodos de imagem são brevemente revisados neste capítulo. O tratamento de todos os fatores de risco inclui a moderna abordagem do paciente com diabetes, visando a redução de eventos macro e microvasculares.

Descritores: Diabetes *mellitus*; Doença da artéria coronariana; Infarto do miocárdio; Acidente vascular cerebral.

ABSTRACT

Diabetes mellitus can be considered an epidemic disease. Adults with diabetes have two to three times higher rates of cardiovascular disease than those observed in non-diabetic adults. The recognition that diabetes is a heterogeneous disease in relation to cardiovascular risk was fundamental for the correct identification of individuals at higher risk, who require more intensive pharmacological intervention, and those at lower risk, where the use of non-pharmacological strategies alone in an initial phase is optional. More precise risk stratification tools, the appropriate use of screening methods for tracking ischemia in the asymptomatic patient, and the indication of imaging tests will be summarized in this review. Treatment based on global risk factor control includes the modern approach for the patient with diabetes, aiming at reducing both macro- and microvascular events.

Keywords: *Diabetes mellitus; Coronary artery disease; Myocardial infarction; Stroke.*

INTRODUÇÃO

O diabete *mellitus* é uma doença epidêmica e adultos portadores de diabetes têm historicamente, taxas de doenças cardiovasculares que são duas a três vezes as taxas observadas em adultos não diabéticos.[1]

O risco de eventos cardiovasculares aumenta continuamente com o aumento da glicemia em jejum, mesmo antes do diagnóstico de diabetes.[2,3] Os poucos países na América do Norte, Escandinávia e do Reino Unido que estudaram as tendências na incidência de eventos cardiovasculares, como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico ou mortalidade cardiovascular, relataram grandes reduções nos últimos 20 anos entre pessoas com diabetes tipo 1 e tipo 2,[4] embora a redução tenha sido menor do que a que ocorreu entre os não-diabéticos. Essa redução tem sido atribuída à redução na prevalência de tabagismo, melhor manejo do diabetes e dos fatores de risco cardiovasculares associados.

O reconhecimento de que o diabetes é uma doença heterogênea com relação ao risco cardiovascular foi fundamental. Tem sido demonstrado que nem todos os pacientes diabéticos pertencem a categorias de risco alto ou muito alto, com um percentual considerável composto por pacientes jovens, sem fatores de risco clássicos e que podem ser classificados adequadamente em categorias de risco intermediário, ou mesmo em baixo risco cardiovascular. Assim, é importante identificar aqueles de maior risco,

que necessitem tratamento farmacológico mais intensivo e aqueles cujo risco é menor, podendo-se utilizar medidas não-farmacológicas isoladamente numa fase inicial.

Importantes estudos tanto na área de prevenção cardiovascular, como de tratamento no paciente com diabetes contribuíram para a evolução da abordagem do paciente com diabetes na prevenção primária e secundária.[5] Ferramentas para estratificação de risco mais precisas, novas classes de fármacos hipolipemiantes e de drogas anti-hiperglicemiantes que conferem segurança e até mesmo proteção cardiovascular, algumas delas demonstrando redução na mortalidade, fazem parte da nova abordagem ao paciente com diabetes.

As Sociedades Brasileira de Diabetes (SBD), Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo (SBEM) constituíram um painel de especialistas formado por cardiologistas e endocrinologistas para revisar as melhores evidências disponíveis e para elaborar uma diretriz contendo recomendações práticas para a estratificação de risco e prevenção da doença cardiovascular no DM. As principais inovações incluíram considerações sobre o impacto da terapêutica hipolipemiante e anti-hiperglicemiante no risco cardiovascular, uma abordagem prática baseada em fatores de risco para orientar o uso das estatinas, incluindo novas definições das metas do LDL-colesterol e colesterol não-HDL, e uma abordagem baseada em evidências para avaliar a isquemia miocárdica silenciosa e a aterosclerose subclínica em pacientes com diabetes. O posicionamento conjunto dessas sociedades sobre diabetes e prevenção cardiovascular revisou as melhores evidências atualmente disponíveis e propôs uma abordagem prática baseada em risco, para a estratificação do risco e o tratamento de pacientes com diabetes.[6]

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR

Os pacientes com diabetes tipo 1 e 2 são divididos em quatro grandes categorias de risco cardiovascular: Baixo, Intermediário, Alto e Muito Alto (Tabela 1) com base na idade, presença de estratificadores de risco (ER) (Tabela 2), doença aterosclerótica subclínica (DASC), (Tabela 3) ou doença aterosclerótica clínica (DACL). (Tabela 4) A taxa de eventos cardiovasculares em 10 anos para os Riscos Baixo, Intermediário, Alto e Muito Alto é estimada em: <10%, 10-20%, 20-30% e >30%, respectivamente. (Tabela 1)[6]

Tabela 2. Estratificadores de risco (ER) no paciente com diabetes melito.

Idade >49 anos para homens ou >56 anos para mulheres[7]
[a]Duração do diabetes superior a 10 anos[8]
[b]História familiar de doença arterial coronária prematura[9]
[c]Presença de síndrome metabólica definida pelo IDF[10]
Hipertensão arterial tratada ou não tratada[11]
[d]Tabagismo vigente[12]
Taxa de filtração glomerular estimada abaixo de 60 mL/min/1,73 m^2 [13]
Albuminúria acima de 30 mg/g de creatinina[14]
Neuropatia autonômica[15]
Retinopatia diabética[16,17]

[a]Válido para pacientes com início do diabetes após os 18 anos de idade;[b] História familiar de doença coronária prematura é definida pela presença de eventos coronários em parentes de primeiro grau (pai, mãe ou irmãos) antes dos 55 anos de idade para homens ou 65 anos para mulheres; [c] A definição da International Diabetes Federation (IDF) de síndrome metabólica consiste em: circunferência abdominal ≥94 cm para homens e ≥ 80cm para mulheres, e dois ou mais dos seguintes critérios; (1) triglicerídeos ≥150 mg/dL para homens e mulheres; (2) HDL-c <40 mg/dL em homens e <50 mg/dL em mulheres; (3) pressão arterial ≥130/85 mmHg ou tratamento para hipertensão; e (4) glicemia em jejum ≥110 mg/ dL;[d] O tabagismo vigente é definido quando o último episódio ocorreu em menos de 1 ano antes do momento da estratificação. Adaptado de Faludi et al.[6]

Tabela 3. Doença aterosclerótica subclínica (DASC).

[a]Escore de cálcio arterial coronário (CAC) >10 U Agatston
Placa carotídea (espessura íntima-média >1,5 mm)[18]
[b]Angiotomografia coronária computadorizada (ATCC) com presença de placa[19]
Índice de tornozelo-braquial <0,9[20]
[c]Aneurisma da aorta abdominal (AAA)[21-25]

[a] Quando disponível, a mensuração da CAC deve ser a modalidade preferida; [b] ATCC não deve ser realizado rotineiramente em pacientes assintomáticos; [c] Pacientes portadores de AAA estão em risco elevado de morbidade e mortalidade cardiovascular pela presença de fatores de risco habituais e comorbidades associadas ao aneurisma. Adaptado de Faludi et al.[6]

Tabela 4. Doença aterosclerótica clínica (DACL).

Síndrome coronariana aguda
Infarto agudo do miocárdio ou angina instável
Angina estável ou antecedente de infarto agudo do miocárdio
Acidente vascular encefálico atero-trombótico ou ataque isquêmico transitório
Revascularização coronariana, carotídea ou periférica.
Insuficiência vascular periférica ou amputação de membros
Doença aterosclerótica grave (estenose >50%) em qualquer território vascular

Adaptado de Faludi et al.[6]

Tabela 1 - Categorias de risco cardiovascular em pacientes com diabetes.

Categoria de Risco	Taxa de evento DAC em 10 anos (%)	Idade	Condição
Baixo	<10	Homem <38 anos	Sem estratificadores de risco (ER)[a] Sem doença aterosclerótica subclínica (DASC)[b] Sem doença aterosclerótica clínica (DACL)[c]
		Mulher <46 anos[7]	
Intermediário	10-20	Homem 38-49 anos	
		Mulher 46-56 anos	
Alto	20-30	Homem > 49 anos ou qualquer idade se ER ou DASC	Estratificadores de risco (ER)[a] Doença aterosclerótica subclínica (DASC)[b] Sem doença aterosclerótica clínica (DACL)[c]
		Mulher > 56 anos ou qualquer idade se ER ou DASC	
Muito Alto	>30	Qualquer idade se DACL	Doença aterosclerótica clínica (DACL)[c]

DAC: doença arterial coronária; [a] Estratificadores de risco (Tabela 2); [b] Doença aterosclerótica subclínica (Tabela 3); [c] Doença aterosclerótica clínica (Tabela 4). Adaptado de Faludi et al.[6]

Riscos Baixo e Intermediário

As categorias de Risco Baixo e Intermediário são baseadas apenas na idade e nos ER (Tabela 2). A DASC (Tabela 3) e a DACL (Tabela 4) não estão presentes nesses grupos de risco. Em estudo de coorte retrospectivo na população de Ontário, 379.003 indivíduos com diabetes foram incluídos e acompanhados por uma média de oito anos, até a ocorrência do primeiro infarto do miocárdio ou morte por todas as causas.[7] Observou-se que a transição do Risco Baixo para o Intermediário ocorreu aos 38 para homens e aos 46 anos para as mulheres. Já a transição do Risco Intermediário para o Alto Risco ocorreu nas idades de 49 e 56 anos, respectivamente, para homens e mulheres.[7] Portanto, os pacientes com diabetes sem doença cardiovascular clínica ou subclínica e sem ER são considerados como de Risco Intermediário, quando as idades estão entre 38- 49 anos (nos homens), ou 46-56 anos (nas mulheres) e, de Baixo Risco se forem mais jovens, na ausência de ER, DASC ou DACL.[7]

Alto Risco

O grupo de pacientes com diabetes de Alto Risco é definido pela presença, em qualquer idade, de pelo menos um ER (Tabela 2) ou um indicador de DASC, (Tabela 3) na ausência de DACL. (Tabela 4) Na ausência dessas condições, um paciente com diabetes também é considerado de Alto Risco quando a idade é superior a 49 anos em homens ou superior a 56 anos em mulheres.[7]

Muito Alto Risco

O grupo estratificado como de Muito Alto Risco inclui pacientes que, em qualquer idade, possuem DACL conforme definido na Tabela 4.

Escolha dos estratificadores de risco no paciente com diabete *mellitus*

A escolha de estratificadores de risco foi definida com base em estudos que demonstraram seu impacto na ocorrência de doenças cardiovasculares no paciente com diabetes. A idade > 49 anos no homem e > 56 anos na mulher foi definida com base num estudo de coorte retrospectivo de base populacional, realizado na cidade de Ontario, Canadá, com 379.000 participantes com diabetes e 9.018.082 não portadores de diabetes, seguidos de 1994 a 2000 para avaliação de eventos cardiovasculares. A transição para a categoria de Alto Risco ocorreu mais precocemente em homens e mulheres com diabetes quando comparado aos indivíduos não-diabéticos (diferença média de 14,6 anos).[7]

Para o desfecho infarto agudo do miocárdio, AVC ou morte por qualquer causa, homens e mulheres com diabetes passaram para a categoria de Alto Risco aos 47,9 e 54,3 anos, respectivamente. Quando a definição de doença cardiovascular (DCV) foi mais abrangente, incluindo também revascularização coronária ou carotídea, as idades para a transição para a categoria de alto risco foram, respectivamente, 41,3 e 47,7 anos para homens e mulheres.[7] O estudo concluiu que o diabetes confere um risco equivalente a 15 anos adicionais de idade. No entanto, em geral, pessoas mais jovens com diabetes (com 40 anos ou menos) não parecem estar sob um Alto Risco de eventos cardiovasculares. A idade deve ser levada em conta como alvo para a redução do risco cardiovascular.

O impacto da idade do aparecimento do diabetes e de sua duração foram avaliados em um estudo prospectivo. Foram incluídos 4.045 participantes homens de 60-79 anos. Tanto o diabetes de início precoce, como tardio, foram associados com um risco significantemente maior de eventos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas comparado aos homens não-diabéticos sem doença cardiovascular prévia, mesmo ajustado para fatores de risco convencionais e novos marcadores de risco (proteína C-reativa, fator de Von Willebrand e disfunção renal). Apenas os homens com diabetes de início precoce (associados com uma duração da doença maior do que 16,7 anos) apresentaram risco semelhante àqueles com infarto prévio e sem diabetes. Os autores concluíram que tanto o diabetes de início precoce como tardio estão associados a risco aumentado de eventos cardiovasculares maiores e mortalidade, mas apenas naqueles com início precoce do diabetes (e associados a uma duração da doença maior que 10 anos) parecem se comportar como equivalentes de risco cardiovascular.[8]

Já o antecedente familiar de doença arterial coronária (DAC)[9] foi avaliado numa coorte prospectiva de mulheres diabéticas na pós-menopausa e sem doença vascular no período basal. A história familiar foi definida como um infarto num parente de primeiro grau. A doença coronária incidente foi definida como infarto não-fatal, revascularização coronária ou morte coronária. Num seguimento de 7,3 (±1,8) anos, 14,3% dos participantes apresentaram um evento coronário. O risco de um evento coronário foi 50% maior (HR = 1,50, IC 95%: 1,20 –1,87, p = 0,0003) naqueles com história familiar positiva de infarto do miocárdio em pelo menos um parente de primeiro grau e, 79% maior (HR = 1,79, IC 95%: 1,36 – 2,35, p < 0,0001) se dois parentes de primeiro grau tiveram um infarto do miocárdio, comparados a participantes sem história familiar de infarto do miocárdio, após ajustes para outras co-variáveis. O risco de doença coronária aumentou com a pressão sistólica (HR = 1,01, IC 95% CI: 1,003–1,02, p = 0,001), mas diminuiu com a elevação da pressão diastólica (HR = 0,98, IC 95%: 0,97–0,999, p = 0,005) e com a prática de atividade física por duas ou mais vezes por semana (HR = 0,70, IC 95%: 0,52–0,93, p = 0,02). Os resultados sugeriram que a história familiar de infarto do miocárdio é preditora de doença coronária em mulheres com diabetes na pós-menopausa.

Uma metanálise de 87 estudos prospectivos incluindo 951.083 participantes, onde foram avaliados a presença de síndrome metabólica segundo as definições do NCEP III ou do rNCEP e o risco de doenças cardiovasculares, concluiu que a presença de síndrome metabólica se associou a um aumento de duas vezes no risco de eventos cardiovasculares e de 1,5 vezes na mortalidade por todas as causas.[10]

A hipertensão arterial é a condição mais comumente encontrada na prevenção primária e associa-se ao infarto do miocárdio, AVC, insuficiência renal e morte, se não for detectada precocemente e tratada apropriadamente. Sua ocorrência em diabéticos é associada com risco aumentado de eventos cardiovasculares. Recentes diretrizes internacionais modificaram os valores categorizados como pressão arterial normal (<120 / < 80 mmHg), pressão arterial elevada

(120-129 / < 80 mmHg), hipertensão arterial estágio 1 (130-139 ou 80-89 mmHg) e hipertensão arterial estágio 2 (≥ 140 / ≥ 90 mmHg) (11). A terapia farmacológica nestes pacientes deve ser iniciada se a pressão arterial for > 130/80 mmHg e o alvo a ser alcançado é de < 130/80 mmHg. Estas recomendações se aplicam à maioria das condições, incluindo os pacientes com diabetes, bem como naqueles não diabéticos.[11]

Poucos estudos epidemiológicos investigaram a importância de fatores de risco cardiovasculares no risco de eventos coronários em ambos os sexos. Em particular, não é claro se o tabagismo se associa ao maior risco de doença arterial coronária em homens e mulheres. As associações entre fumo, lípides séricos, pressão arterial e infarto do miocárdio foram examinadas num estudo prospectivo de base populacional com 11.843 homens e mulheres com idades entre 35 e 52 anos no período basal. Num seguimento de 12 anos, ocorreram 495 casos de infarto do miocárdio em homens e 103 em mulheres. A incidência de infarto do miocárdio foi 4,6 vezes maior em homens, mas aumentou seis vezes em mulheres e três vezes em homens que fumassem pelo menos 20 cigarros por dia, comparado aos não fumantes. A taxa de eventos em mulheres consideradas fumantes pesadas, excedeu a taxa de eventos em homens que nunca fumaram. Em análise multivariada o tabagismo foi identificado como um fator de risco ainda maior nas mulheres (risco relativo, 3,3; IC 95%, 2,1 – 5,1) do que nos homens (risco relativo, 1,9; IC 95%, 1,6 – 2,3). Entre aqueles com idade abaixo de 45 anos no período basal, as diferenças entre os sexos relacionadas ao tabagismo foram maiores (nas mulheres: risco relativo, 7,1; IC 95%, 2,6 – 19,1; em homens: risco relativo, 2,3; IC 95%, 1,6 – 3,2). O colesterol total, HDL colesterol e a pressão sistólica foram também altamente preditores de eventos em ambos os sexos.[12]

Existe considerável controvérsia sobre o uso da taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) e albuminúria para definir doença renal crônica (DRC) e classificá-la em estágios. Uma metanálise foi realizada para verificar as associações combinadas e independentes entre a eTFG e albuminúria com mortalidade.[13] Dados sobre mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular em estudos com mais de 1.000 participantes e contendo informações basais sobre eTFG e concentrações de albumina urinária foram selecionados. Modelos de regressão foram utilizados para estimar a razão de risco para mortalidade global e cardiovascular associadas à eTFG e albuminúria, ajustadas para possíveis fatores confundidores. Observou-se que a eTFG < 60 mL/min/1,73 m^2 e a relação albumina/creatinina de 1,1 mg/mmol (10 mg/g) ou maior foram preditores independentes do risco de morte na população geral. O estudo avaliou dados quantitativos de ambas medidas de função renal para avaliar o risco e a definição de estágios de doença renal crônica.[13] Em uma análise do estudo HOPE,[14] o grau de albuminúria foi um fator de risco para eventos cardiovasculares em indivíduos com ou sem diabetes; o risco aumenta com o aumento da relação albumina/creatinina, começando com níveis bem abaixo do limiar para microalbuminúria. Assim, a pesquisa de albuminúria identifica indivíduos sob risco de eventos cardiovasculares.

No estudo ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), a presença de neuropatia autonômica cardíaca (NAC) foi avaliada como preditora de mortalidade. Num seguimento de 3,5 anos, ocorreram 329 mortes por todas as causas. Na análise ajustada, os participantes que apresentavam NAC tiveram 1,55-2,14 vezes mais chance de morrer do que os participantes sem NAC, dependendo da definição utilizada para NAC (p < 0,02 para todos). O efeito da alocação para o tratamento intensivo na mortalidade total e cardiovascular foi semelhante entre os participantes com ou sem a presença de NAC no período basal.[15] No mesmo estudo,[16] tanto a gravidade da retinopatia, como sua progressão foram determinantes da incidência de eventos cardiovasculares. A retina pode fornecer um índice anatômico dos efeitos de fatores metabólicos e hemodinâmicos nos desfechos cardiovasculares futuros. Metanálise de estudos observacionais[17]demonstrou que a presença de retinopatia diabética (RD) se associou com um risco aumentado de mortalidade por todas as causas e eventos cardiovasculares tanto no diabetes tipo 1, como no tipo 2.

A utilidade dos marcadores da presença de placa carotídea, tais como a soma da espessura da placa (PS) ou a medida máxima da espessura da placa (P-max), combinadas à espessura médio-intimal da artéria carótida comum (cIMT) foram investigadas em pacientes diabéticos tipo 2 sem doença cardiovascular prévia na predição do risco de doença arterial coronária.[18] Embora P-max e PS nas artérias carótidas tenham se mostrado marcadores úteis na detecção de doença coronária, a combinação dessas medidas com o cIMT proporciona um método de rastreamento muito superior na detecção de doença arterial coronária em indivíduos com diabetes assintomáticos.

Em indivíduos com diabetes assintomáticos, a avaliação de doença arterial coronária pela tomografia de coronárias confere predição de risco incremental, melhor discriminação e capacidade de reclassificação por paciente, por vaso e por segmento de vaso acometido.[19]

Com relação ao índice tornozelo-braquial (ITB), valores baixos de ITB foram independentemente associados com alto risco de mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular em pacientes chineses com diabetes tipo 2. O ITB pode ser considerado uma ferramenta ideal para predição de mortalidade em pacientes com diabetes. [20] Da mesma forma, a presença de aneurisma de aorta abdominal em paciente com diabetes confere risco aumentado de eventos cardiovasculares.[21-25]

METAS TERAPÊUTICAS NA DISLIPIDEMIA DO PACIENTE COM DIABETES

Após estratificado o risco cardiovascular no paciente com diabetes, impõe-se a definição de metas terapêuticas e a utilização de estatinas como primeira escolha na abordagem da dislipidemia nesses pacientes.

Alvos terapêuticos para o LDL-c e não-HDL-c

Os alvos terapêuticos para o LDL-colesterol (meta primária) e o não-HDL-colesterol (meta secundária) são apresentados na Tabela 5.

Utilização de doses apropriadas de estatinas para alcance das metas preconizadas

A utilização de estatinas em doses apropriadas para alcance das metas preconizadas é apresentada na Tabela 6.

Recomendação de estatinas de acordo com o risco cardiovascular no paciente com diabetes

A recomendação de estatinas de acordo com o risco cardiovascular no paciente com diabetes é apresentada na Tabela 7.

Tabela 5. Alvos de LDL-colesterol e não-HDL-colesterol em pacientes com diabetes de acordo com o risco cardiovascular.

Nível de Risco	Sem estatina	Em tratamento com estatina	
	% redução	LDL-c (mg/dL)	não-HDL-c (mg/dL)
Baixo	30-50	<100	<130
Intermediário	30-50	<100	<130
Alto	>50	<70	<100
Muito Alto	>50	<50	<80

Adaptado de Faludi et al.[6]

Tabela 6. Média da porcentagem esperada de redução do LDL-c com uso de estatina.

Estatina (em mg)	Média esperada de redução do LDL-c (%)	Média esperada de redução do LDL-c (%)	Média esperada de redução do LDL-c (%)
	<30	30–50	≥50
Sinvastatina	10	20–40	40 + ezetimiba
Pravastatina	10–20	40–80	–
Fluvastatina	20–40	80	–
Atorvastatina	–	10–20	40–80
Rosuvastatina	–	5–10	20–40
Pitavastatina	1	2–4	–
Lovastatina	20	40	–

Adaptado de Faludi et al.[6]

Tabela 7. Recomendação para o tratamento com estatina de acordo com a categoria de risco cardiovascular em diabetes.

Categoria do Risco	Tratamento com estatina
Baixo Risco	Opcional[a]
Risco Intermediário	Recomendado
Risco Alto	Altamente recomendado
Risco Muito Alto	Obrigatório

[a]Opcional significa que as medidas não farmacológicas (estilo de vida) são aceitáveis, desde que seja atingido e mantido um alvo LDL-c <100 mg/dL. Para pacientes com LDL-c >160 mg/dL as estatinas são aconselháveis em qualquer categoria de risco. Adaptado de Faludi et al.[6]

SITUAÇÕES ESPECIAIS

Hipercolesterolemia familiar (HF)

Recomenda-se que pacientes portadores de diabetes e LDL-c >190 mg/dL sejam investigados para hipercolesterolemia familiar (HF). [I, C].[6]

O diagnóstico de HF em pacientes com diabetes deve ser sempre considerado e investigado quando as concentrações de LDL-c estejam acima de 190 mg/dL. Concentrações de LDL-c >250 mg/dL em paciente com idade igual ou superior a 30 anos, LDL-c >220 mg/dL em pacientes com idade entre 20-29 anos e LDL-c >190 mg/dL em pacientes menores de 20 anos indicam aproximadamente 80% de probabilidade de HF no cenário da triagem da população geral.[26,27]

Doença renal crônica dialítica

Pela falta de evidências de benefício do tratamento hipolipemiante com estatinas em pacientes com insuficiência renal crônica em fase dialítica, recomenda-se que pacientes com diabetes e insuficiência renal crônica em diálise, sem DACL, (Tabela 4) NÃO iniciem o uso de estatinas. Seu uso pode se associar a maior risco de AVC [III, A]. No entanto, em pacientes com insuficiência renal crônica já em terapia com estatinas antes do início da diálise, a retirada da estatina não é recomendada.[28,29]

Insuficiência cardíaca

Em pacientes portadores de diabetes e insuficiência cardíaca classe III-IV, o início da terapia com estatina não é recomendado por não haver evidência clara de benefício neste grupo de pacientes [III, A].[6]

Hipertrigliceridemia

No paciente com diabetes e hipertrigliceridemia leve a moderada (TG 150-400 mg/dL), a combinação de estatina e fibrato geralmente não é recomendada para redução do risco cardiovascular. No entanto, na situação específica de um paciente com triglicerídeos >204 mg/dL e HDL-c <34 mg/dL, a combinação de fenofibrato e estatina pode ser considerada quando as modificações do estilo de vida falharam [IIa, B].[30]

ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA NO PACIENTE DIABÉTICO

O paciente com diabetes *mellitus* (DM) apresenta risco cardiovascular heterogênio, resultante de características clínicas, alterações metabólicas e interação entre fatores de risco tradicionais, predisposição genética e fatores ambientais. A presença de um gradiente de risco individual, traduz a complexidade e dificuldade da estratificação de risco nessa população, que às vezes chega a ser um desafio, mas fundamental para o entendimento das relações que o paciente estabelece com a doença.

Considerações sobre a utilização dos escores de risco nos pacientes com diabetes

O método para avaliação do risco de doença coronária em pacientes diabéticos, assintomáticos e de prevenção primária, se fundamenta em escores clínicos como o escore de risco de Framingham (ERF) ou UKPDS, dentre outros, baseado em fatores de risco tradicionais.[31] O ERF, por exemplo, utiliza idade, sexo, pressão arterial, colesterol total, HDL e presença de diabetes *mellitus* para o cálculo do risco de infarto ou morte por DAC em 10 anos.[32] Apesar de útil, seu valor preditivo é modesto quando avaliado pela estatística C (0,70-0,75). Um escore de risco deve discriminar os pacientes que no futuro terão ou não algum desfecho. A análise discriminatória é mensurada pela área abaixo da curva ROC, também chamada de área sob a curva (AUC), quando se fala em prognóstico.[33] Pelo baixo desempenho dos vários marcadores de risco em aumentarem a AUC, isto é, de conferirem um poder de discriminação maior entre os que terão ou não um evento, outras abordagens analisaram a capacidade preditiva de um marcador, como a reclassificação. A reclassificação avalia a capacidade de um novo

teste quando adicionado a um modelo, redistribuir o sujeito para uma categoria de risco maior ou menor.[34]

Os escores de previsão de risco estabelecem em qual categoria de risco o paciente se encontra, além de informar sobre prognóstico, bem como riscos e benefícios de tratamentos preventivos individuais. Por esta razão, a estimativa precisa do risco é importante.

As equações multivariadas disponíveis para mensuração do risco cardiovascular, em indivíduos diabéticos, foram derivadas da população em geral ou de populações com diabetes, e têm sido utilizadas em várias coortes. No estudo ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation), os pacientes foram estratificados por meio das equações de risco de Framingham e UK (UKPDS). Quando comparadas, essas equações superestimaram o risco na população diabética, além de apresentarem limitado poder de discriminação entre indivíduos de Alto e Baixo Risco. Esse é um dos exemplos que confirma a dificuldade de se estratificar o risco por meio de escores clínicos, já que a maioria dos eventos coronários continua a ocorrer em pacientes considerados de Risco Baixo ou intermediário.[35] A limitação dos escores clínicos de risco decorre da própria fisiopatologia da aterosclerose. Estudos de randomização Mendeliana, estudos de coorte longitudinais com populações jovens, além de estudos de autópsias, demonstraram que a exposição ao risco de aterosclerose ocorre precocemente, varia de intensidade ao longo da vida e inclui fatores genéticos e ambientais não contabilizados. Uma medida única dos fatores de risco tradicionais, no indivíduo adulto, não consegue quantificar a exposição ao risco dependente do tempo. O risco de doença cardiovascular seria expresso de forma mais precisa, em função da exposição cumulativa a todos esses determinantes de risco, durante a vida.[36]

Novos biomarcadores

O uso de novos biomarcadores pode identificar outras vias fisiopatológicas, como a proteína C-reativa de alta sensibilidade (hsCRP) e a presença de inflamação na etiopatogenia da aterosclerose. Entretanto, esses biomarcadores são pouco específicos, pois se alteram em várias condições inflamatórias, além da variabilidade de mensuração e capacidade modesta em refletir a exposição acumulada ao risco. Os mesmos acrescentam pouco ao ERF em relação à estratificação de risco.[36] O *Emerging Risk Factors Collaboration* avaliou 250.000 indivíduos, nos quais se adicionou a medida da PCR-us ao ERF. Observou-se melhora modesta na reclassificação do risco de apenas 1,5%, o que significa ser necessário dosar a PCR-us em 500 indivíduos de Risco Intermediário, para se prevenir um evento cardiovascular em 10 anos, o que é pouco custo-efetivo.[37]

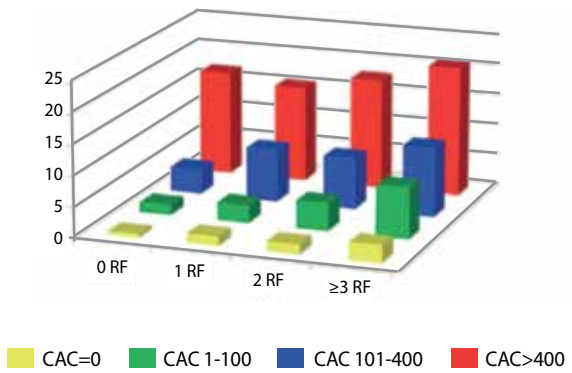
Aterosclerose subclínica

Outra alternativa para melhorar a previsão de risco envolve o uso de imagens, que medem diretamente a carga de aterosclerose. A calcificação arterial coronária faz parte do desenvolvimento de aterosclerose, ocorrendo quase que exclusivamente em artérias ateroscleróticas, sendo ausentes nas paredes normais dos vasos.[38] O escore de cálcio coronário (CAC) é determinado por tomografia computadorizada de feixe de elétrons (EBCT) e multi-detector (MDCT).[39] As imagens da carga de placa aterosclerótica personalizam a avaliação de risco, integrando o efeito cumulativo entre determinantes de risco genéticos ou epigenéticos, com fatores de risco mensuráveis (pressão sanguínea e níveis séricos de colesterol) e não mensuráveis (poluição do ar e fumo passivo), visualizando diretamente o leito vascular. A aterosclerose avaliada por meio de métodos de imagem, pode reduzir imprecisões na quantificação da exposição ao risco, que às vezes têm início em estágios bem precoces. A visualização direta do leito vascular permite aos clínicos identificar indivíduos que, por razões pouco claras, não desenvolvem aterosclerose, apesar do risco aparentemente significativo, bem como indivíduos que na ausência de fatores de risco, desenvolvem doença aterosclerótica. O escore de cálcio tem uma forte correlação com a carga aterosclerótica coronária total, sendo um preditor independente de risco de doenças cardiovasculares.[40,41]

Heterogeneidade do risco: fatores de risco tradicionais *versus* aterosclerose subclínica

Mesmo na presença de uma relação direta entre o risco predito pelo ERF, de acordo com o número de fatores de risco e a gravidade da CAC, a distribuição desta dentro dos grupos estratificados pelos fatores de risco é heterogênea.[42] A carga de placa aterosclerótica não é um achado obrigatório em pacientes mais velhos ou com muitos fatores de risco.[43-46] Da mesma forma, pacientes jovens, com zero ou um fator de risco, podem ter uma carga aumentada de placa de aterosclerose. Esse fenômeno foi demonstrado no estudo observacional com aproximadamente 44.000 indivíduos assintomáticos e sem doença coronária prévia, submetidos à CAC e acompanhados por um período médio de cinco anos. Entre os indivíduos com zero fator de risco, 53% apresentaram CAC diferente de zero e, quando ajustados para idade e sexo, o aumento da calcificação esteve associado a um risco de mortalidade total de três a 18 vezes. A presença de CAC acima de 400 se associou com aumento significativo de mortalidade no grupo com zero fator de risco, principalmente quando comparada ao grupo com três ou mais fatores de risco e com CAC zero. Esse estudo demonstrou que valores de CAC a partir de 100 foram considerados marcadores de mortalidade, em todos os grupos estratificados pelo número de fatores de risco (Figura 1). Tais descobertas desafiam o uso exclusivo de algoritmos tradicionais para avaliação de risco, à medida em que a intensidade das medidas terapêuticas preventivas são determinadas pelo risco dos pacientes.[45,46]

Embora o diabetes *mellitus* seja reconhecido como um importante fator de risco para doença arterial coronária (DAC), se ele confere um risco similar de doença coronária quando comparado a pacientes com histórico prévio de infarto do miocárdio, continua controverso. Estudos prévios mostraram que o risco de DAC é equivalente entre pacientes com diabetes livres de DAC, e indivíduos com infarto do miocárdio prévio e sem diabetes.[47,48] No entanto, em meta-análise de 13 estudos, incluindo 45.108 pacientes, observou-se que a presença de diabetes não era um equivalente de risco de doença coronária. Pacientes diabéticos, sem história de infarto do miocárdio, tinham um risco 43% menor de doença coronária se comparados a pacientes não-diabéticos, com infarto do miocárdio prévio.[49] Recentemente, estudo prospectivo que



Modificado de Nasir et al.[42] Circ Cardiovasc Imaging. 2012;5:467-473.

Figura 1. Associação da calcificação coronária e fatores de risco tradicionais na predição do risco de mortalidade por todas as causas em indivíduos assintomáticos.

seguiu 1.586.061 adultos, durante 10 anos, observou que o risco de novos eventos coronários foi menor nos pacientes com diabetes e sem DAC prévia comparado aos pacientes com DAC e sem diabetes.[50]

A heterogeneidade no risco dos pacientes com diabetes é relacionada às diferenças nas características clínicas próprias da doença, que incluem idade de início, duração e gravidade do diabetes medidas pela glicemia de jejum, além do risco cardiometabólico concomitante. Nos últimos anos, apesar da evolução na terapêutica, há um excesso de mortalidade cardiovascular no diabetes tipo 2. Subgrupos de pacientes com risco relativamente baixo, podem estar sendo excessivamente tratados, enquanto outros com risco alto, necessitam de modificações mais intensas dos fatores de risco. Essas diferenças traduzem a variabilidade da carga de placa da aterosclerose subclínica nessa população.[6]

Métodos para avaliação da aterosclerose subclínica no diabetes *mellitus*

A função endotelial, reatividade microvascular, medida da espessura íntima-média (EIM carotídea) e medida da calcificação coronariana são alguns dos marcadores que já podem estar alterados mesmo em pacientes com diagnóstico recente de diabetes *mellitus*. Como estão presentes desde as fases iniciais da lesão aterosclerótica, podem ser considerados marcadores precoces de aterosclerose subclínica. A estratificação do risco cardiovascular com esses marcadores visa melhorar a predição do risco. Algumas das técnicas que são utilizadas para detecção precoce de aterosclerose subclínica: escore de cálcio coronário e avaliação da espessura íntima-média (EIM).[6]

Prevalência da CAC e associação com fatores de risco no diabetes

A prevalência de calcificação coronária (CAC) em pacientes diabéticos assintomáticos, sem DAC prévia, foi maior quando comparada a não diabéticos, bem como os preditores de risco associados à CAC.[51] Nas populaçoes de não-diabéticos, observou-se associação dos fatores de risco tradicionais em grupos jovens e mais velhos com a CAC, que aumentou proporcionalmente ao numero de fatores de risco presentes.[51] A presença de CAC também se associou à concentração de apoB sérica em homens assintomáticos.[52] Além disso, a CAC se correlacionou à adiposidade intra-abdominal e medidas de resistência insulínica.[53] Não foi demonstrado associação entre CAC e PCR-us.[54]

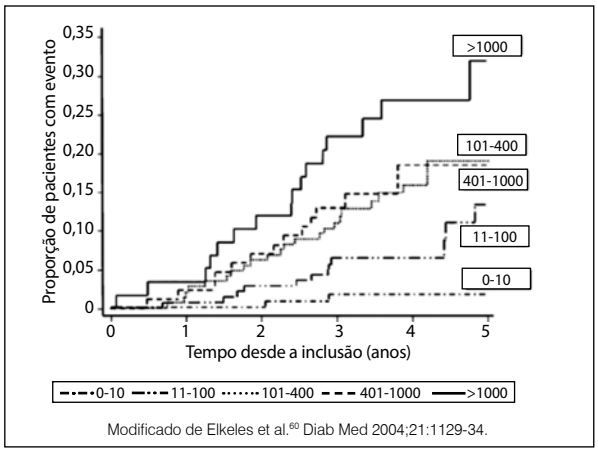
Em três coortes de indivíduos do sexo masculino e feminino, com diabetes tipo 2, de etnias distintas, uma dos EUA[55] e duas do Reino Unido,[56,57] fatores de risco cardiovasculares incluindo idade, sexo masculino e PA sistólica se correlacionaram com a CAC, exceto tabagismo. Lipoproteínas ricas em triglicérides se correlacionaram de forma independente e significativa com a CAC.[55] Em duas dessas coortes, a presença de CAC se associou à terapia com estatinas.[56,57] A CAC também esteve associada à relação cintura-quadril,[56] mas foi ausente em relação a HbA1c e grau de microalbuminúria.[56,57]

Em relação aos novos biomarcadores, o marcador inflamatório interleucina (IL) -6, mas não a PCR us [58] e a presença e extensão da retinopatia diabética foram relacionadas à CAC.[59]

Escore de cálcio coronário e a predição de eventos cardiovasculares no DM2

Determinada a prevalência de CAC e sua associação com fatores de risco, estudos avaliaram a adição da CAC aos modelos de predição de risco. No Estudo MESA (*Multi-Etnic Atherosclerosis Study*) fatores de risco e escore de cálcio foram avaliados em 8722 homens e mulheres, incluindo brancos, negros, hispânicos e chineses, seguidos por 3,8 anos. As áreas sob a curva ROC foram maiores quando o escore de cálcio foi adicionado a fatores de risco clássicos. A presença de CAC foi fortemente preditora de DAC, independente dos fatores de risco clássicos, para todos os grupos étnicos incluídos no estudo. Nos subgrupos de diabéticos, quanto maior a CAC, maior o risco de eventos cardiovasculares.[42]

O estudo PREDICT (*Patients With Renal Impairment And Diabetes Undergoing Computed Tomography*) avaliou prospectivamente o valor preditivo da CAC para eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2.[60] O estudo seguiu 589 pacientes com diabetes, sem doença cardiovascular prévia, idade média de 63,1 anos, durante quatro anos (Figura 2). Quanto maior o escore de cálcio coronário, maior o risco de eventos cardiovasculares. Um



Modificado de Elkeles et al.[60] Diab Med 2004;21:1129-34.

Figura 2. Proporção de pacientes com evento de acordo com as categorias do escore de cálcio, durante o seguimento.

total de 23% dos indivíduos possuía CAC <10 e baixo risco cardiovascular. Apenas 9% apresentaram CAC acima de 1000, contabilizando 25% do total de eventos coronários. Os únicos fatores de risco preditores de desfechos primários, independente da CAC, foram a hipertensão arterial sistólica e o índice HOMA-IR. Houve aumento significativo da área sob a curva ROC (AUC-ROC) de 0,63, quando se utilizou o escore de risco UKPDS, para 0,73 (p=0,03), após adição do escore de cálcio coronário. Esse estudo também concluiu que CAC <10 é útil para detectar indivíduos de Baixo Risco nessa população.

Raggi et al.[61] avaliaram 10.377 indivíduos assintomáticos (903 com diabetes), submetidos ao escore de cálcio coronário e acompanhados por 5 anos. Nos pacientes diabéticos, a média de CAC foi maior quando comparada a não-diabéticos (281 ± 567 *versus* 119 ± 341, p<0,0001). Quanto maior o escore de cálcio, maior a taxa de mortalidade nos pacientes diabéticos. Entretanto, na presença de CAC zero, a taxa de sobrevida foi semelhante em pacientes com e sem diabetes (98,8% contra 99,4%, respectivamente, p = 0,5).

Essas associações foram confirmadas por metanálise de oito estudos de coorte[17] que investigaram a associação de CAC com mortalidade e eventos cardiovasculares. O estudo incluiu 6.521 pacientes com DM2 com seguimento médio de 5.18 anos. Foram comparados o número de eventos em pacientes com CAC acima e abaixo de 10. A prevalência de CAC abaixo de 10 foi de 28,5%. O risco relativo de mortalidade por todas as causas ou eventos CV foi de 5,47 (IC 95% 2,59-11,53 p <0,001). Indivíduos com CAC <10 apresentaram risco 6,8 vezes menor de eventos cardiovasculares. Concluiu-se que o valor preditivo negativo de CAC <10 pode classificar o paciente com DM2 em um risco menor. Ficou demonstrado que quanto maior a calcificação coronária maior a mortalidade por todas as causas, nos indivíduos diabéticos comparada aos não diabéticos, e a ausência de cálcio indicou um Risco Baixo de eventos.

Escore de cálcio coronário na reclassificação do risco cardiovascular no DM2

A presença de aterosclerose subclínica foi avaliada no estudo de coorte de 44.052 indivíduos assintomáticos, incluindo 2.384 com diabetes. Indivíduos nas categorias de risco baixo e intermediário, com CAC superior a 100, apresentaram taxas de mortalidade de 39,4 mortes/1.000/ano. Por outro lado, aqueles classificados na categoria de alto risco, sem presença de cálcio (CAC = 0), apresentaram, no período de 10 anos, taxa de mortalidade de 6,59/1.000/ano. No subgrupo de menor risco (< 5% em 10 anos), 18% tinham CAC > 100, enquanto na categoria de maior risco (> 20% em 10 anos), 16% tinham CAC = 0. A CAC reclassificou um número considerável de pacientes de Baixo Risco em uma categoria de Alto Risco. CAC > 0 esteve presente em 57,3% dos pacientes em categoria de Baixo Risco e em 70,6% na categoria de Risco Intermediário.[62]

Estudos de longo prazo como o estudo CARDIA (*The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study*), avaliaram prospectivamente 5.115 participantes com idade entre 18 a 30 anos e o risco de desenvolvimento de DAC e de eventos cardiovasculares. A CAC foi avaliada aos 15, 20 e 25 anos após o recrutamento. A probabilidade de desenvolver CAC, no intervalo de 32 a 56 anos, foi estimada usando fatores de risco clássicos. Os participantes foram acompanhados por 12,5 anos. Após ajustes para fatores de risco e tratamento, a presença de CAC foi preditora de risco de DAC e doença cardiovascular. A presença de CAC entre indivíduos de 32 a 46 anos foi associada ao aumento do risco de DAC fatal e não fatal durante 12,5 anos de seguimento. Assim, o rastreamento de aterosclerose subclínica, utilizando-se o escore de cálcio coronário, pode ser considerado em indivíduos com fatores de risco no início da idade adulta, para melhor discriminação do risco.[63]

O estudo MESA avaliou a prevalência e a progressão da atrosclerose subclínica, em indivíduos sem doença cardiovascular prévia. Foram incluídos 6.814 homens e mulheres com idade entre 45 e 84 anos, sendo 9,8% pacientes com diabetes, para avaliação do poder preditivo e a melhora da reclassificação obtida pela adição do escore de cálcio coronário IMT (espessamento medio-intimal de carótida) e à CIMT ao escore de risco clínico na estratificação do risco cardiovascular. A adição do escore de cálcio coronário ao escore clínico global de Framingham foi superior na estratificação de risco de DAC e doença cardiovascular nos indivíduos diabéticos e com síndrome metabólica. A determinação do escore de cálcio coronário apresentou as melhores taxas de reclassificação de risco, se comparado ao escore de risco global clínico de Framingham e à CIMT. Esse estudo observou que pacientes com diabetes apresentam um espectro variável de risco, evidenciado pela extensão da CAC, pontuando que muitos indívíduos diabéticos não necessariamente apresentam um risco equivalente de doença coronária.[64]

A espessura médio-intimal da carótida (CIMT) e a estratificação de risco no DM2

A espessura íntima-média de carótidas (CIMT), determinada por ultrassonografia da artéria carótida,[65] é marcador de eventos cardiovasculares. Em indivíduos com mais de 65 anos, valores acima de 11 mm são preditores de eventos cardiovasculares.[66] Aumentos da CIMT acima de 1 mm são marcadores de DAC em indivíduos mais jovens, sem eventos cardiovasculares prévios.[67] A adição da medida CMIT ao escore de risco de Framingham (FRS) melhorou modestamente (7,6% p <0,001) a predição de risco para eventos cardiovasculares em indivíduos diabéticos e com síndrome metabólica (61). Em pacientes com DM2, CMIT acima de 1,9 mm foi preditor de DAC, melhorando a estratificação de risco quando associado aos escores clínicos de Framingham e UKPDS na população japonesa.[68]

Em pacientes assintomáticos com DM2, a soma da espessura máxima da placa acima de 1,1 mm de ambos os lados da parede carotídea, aumenta o valor preditivo para a detecção de estenose coronária superior a 50% (DAC obstrutiva). Isso parece ser independente da idade, hipertensão, hiperlipidemia e HbA1c.[69]

Assim, novos marcadores de risco devem estratificar ou reclassificar os pacientes a fim de orientar decisões terapêuticas. Atualmente, a avaliação da aterosclerose subclínica por métodos de imagem como o escore de cálcio coronário, tem o potencial de identificar o risco individual de forma personalizada. Esses métodos conseguem melhorar

a discriminação e reclassificação do risco cardiovascular. Existem enormes implicações na escolha de estratégias de avaliação de risco. Nenhuma intervenção na prevenção primária é livre de custos ou riscos. Nossa decisão de tratar com uma aspirina ou uma estatina é um compromisso a longo prazo com o paciente, que envolve eficácia, relação custo-benefício e potenciais efeitos colaterais. A estratificação de risco por um método preciso que visualize e quantifique a presença de cálcio na parede das artérias, pelo escore de cálcio, ajuda a identificar aqueles nos quais a equação risco-benefício é favorável, e também aqueles em quem existe possivelmente um dano da terapia (por exemplo, CAC = 0).

Nesse contexto, a Diretriz Brasileira Baseada em Evidências sobre prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes[6] a faz a seguinte recomendação quanto ao uso do escore de cálcio coronário na estratificação de risco nos pacientes com diabetes *mellitus*: "A determinação do escore de cálcio coronário tem as melhores taxas de reclassificação de risco, se comparado a outros marcadores, quando adicionado ao escore de risco global. Isto pode ser especialmente útil para reclassificar os pacientes de Risco Intermediário em categorias de Risco Mais Alto ou Mais Baixo. No entanto, este painel reconhece que, apesar de sua utilidade, o escore de cálcio coronário não é um exame de fácil acesso para grande proporção de pacientes [IIa, B]"

A doença cardiovascular (CV) é a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes diabéticos, o que lhes confere risco cardiovascular maior do que nos não-diabéticos. O diabetes incrementa o risco de infarto do miocárdio, de insuficiência cardíaca congestiva, de doença arterial periférica, de acidente vascular encefálico e da mortalidade.

Esse incremento no risco está relacionado com o desenvolvimento de aterosclerose de maior gravidade. Mais precoce e de progressão mais extensa, a aterosclerose do diabético frequentemente acomete vasos menores e mais distais, se caracterizando por placas com conteúdo lipídico e núcleo necrótico volumosos, com elevada infiltração de macrófagos e linfócitos T, configurando placas inflamadas e de maior vulnerabilidade.

Essa diferença no risco cardiovascular associado ao diabetes está relacionada, também à intensidade e à multiplicidade dos fatores de risco associados. Como no efeito combinado da dislipidemia associada ao diabetes, na aterosclerose coronária, onde anormalidades qualitativas no LDL-C, levam à formação de partículas pequenas e densas, mais suscetíveis à oxidação, portanto mais aterogênicas, além dos níveis mais elevados de triglicérides e mais reduzidos de HDL-C. Sendo a correção da dislipidemia, especialmente a redução do LDL-C, considerada a intervenção de maior benefício e impacto na redução do risco CV em pacientes diabéticos.

Evidencias atuais apontam para uma necessidade de se intensificar o tratamento visando a redução do risco cardiovascular no paciente diabético. Controle otimizado dos níveis glicêmicos, especialmente com agonistas do receptor de GLP1 e inibidores de SGLT2; alcançar as metas LDL-C, preconizadas de acordo com a estratificação do risco individual, com estatinas, ezetimiba e inibidores da PCSK9; controle adequado dos níveis pressóricos com fármacos que contemplem proteção metabólica; atenção especial à microalbuminúria; combate rigoroso ao tabagismo; e o uso de anti-plaquetários para os pacientes de maior risco, são as intervenções mais custo-efetivas no intento de proporcionar aos pacientes diabéticos uma maior proteção cardiovascular.

Porém, embora o risco cardiovascular esteja aumentado em pacientes com diabetes quando comparado aos indivíduos não diabéticos, evidências recentes indicam que existe uma alta prevalência de indivíduos de baixo risco entre essa população. Assim, a estratificação do risco se faz necessária, quer para intensificar medidas preventivas mais efetivas em categorias de alto risco ou para evitar o excesso de tratamento em pacientes na categoria de Baixo Risco.

Esse tipo de abordagem baseado em risco visa auxiliar os clínicos, endocrinologistas e cardiologistas a aperfeiçoar a prevenção cardiovascular em pacientes com diabetes. Utilizou-se o conceito de tratamento baseado em intensidade da estatina e em alvo lipídico a ser alcançado, por serem considerados importantes em promover melhor adesão e pela utilidade na melhor prevenção dos pacientes com diabete melito. Existe uma clara tendência ao tratamento de alta intensidade nas categorias onde o risco é muito elevado, especialmente no que se refere à terapia hipolipemiante com estatinas, onde os alvos lipídicos propostos requerem tais medidas para alcance de metas rigorosas. Entende-se que pacientes com diabetes em risco muito alto têm mortalidade elevada, sendo uma das ações mais importantes atualmente disponíveis para reduzir o risco residual as reduções dos níveis de LDL-c. A despeito do incremento de custos para o sistema de saúde, quando da utilização de tratamentos de alta intensidade, a intensificação no tratamento, ao evitar eventos e salvar vidas, pode compensar esses custos. As recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Diabetes e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia[6] cumprem a tarefa de reduzir doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes.

CONCLUSÃO

O diabetes é uma doença heterogênea, que embora se associe ao maior risco cardiovascular na maior parte dos pacientes, pode se acompanhar de um risco mais baixo, naqueles indivíduos sem eventos, sem fatores de risco, ou sem evidência de aterosclerose subclínica. Deve-se adotar uma abordagem otimizada na prevenção da doença cardiovascular nos indivíduos de mais alto risco, evitando-se, por outro lado, a exposição exagerada ao tratamento daqueles com mais baixo risco. Portanto, as estratégias de prevenção devem ser individualizadas de acordo com o risco cardiovascular, enquanto a intensificação de tratamento deve ter um foco maior naqueles expostos a riscos maiores.

CONFLITOS DE INTERESSE

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

REFERÊNCIAS

1. Emerging Risk Factors Collaboration; Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E. et al. Diabetes *mellitus*, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010;375(9733):2215–22.
2. Singh GM, Danaei G, Farzadfar F, Stevens GA, Woodward M, Wormser D, et al. The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis. PLoS One. 2013; 8(7):e65174.
3. Danaei G, Lawes CM, Vander HS, Murray CJ, Ezzati M. Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment. Lancet. 2006;368:(9548)1651-59.
4. Barengo NC, Katoh S, Moltchanov V, Tajima N, Tuomilehto J. The diabetes-cardiovascular risk paradox: results from a Finnish population-based prospective study. Eur Heart J. 2008;29:(15)1889-95.
5. Bertoluci M, Rocha VZ. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. Diabetol Metab Syndr. 2017;9:25.
6. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Bianco HT, Chacra APM, Bertoluci MC, et al. Diretriz brasileira baseada em evidências sobre prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes: posicionamento da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Arq Bras Cardiol. 2017;109(6 Suppl.1):1-31.
7. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. Lancet. 2006;368(9529):29-36.
8. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. Arch Intern Med. 2011;171(5):404-10.
9. Li R, O'Sullivan MJ, Robinson J, Safford MM, Curb D, Johnson KC. Family history of myocardial infarction predicts incident coronary heart disease in postmenopausal women with diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. Diabetes Metab Res Rev. 2009;25(8):725-32.
10. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2010;56(14):1113-32.
11. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2017;pii: S0735-1097(17):41519-1.
12. Nj ølstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. Circulation. 1996;93(3):450-6.
13. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium; Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, , et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet. 2010;375(9731):2073-81.
14. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. JAMA. 2001;286(4):421-6.
15. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) trial. Diabetes Care. 2010;33(7):1578-84.
16. Gerstein HC, Ambrosius WT, Danis R, Ismail-Beigi F, Cushman W, Calles J, et al. Diabetic retinopathy, its progression, and incident cardiovascular events in the ACCORD trial. Diabetes Care. 2013;36(5):1266-71.
17. Kramer CK, Rodrigues TC, Canani LH, Gross JL, Azevedo MJ. Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes: meta-analysis of observational studies. Diabetes Care. 2011;34(5):1238-44.
18. Akazawa S, Tojikubo M, Nakano Y, Nakamura S, Tamai H, Yonemoto K, et al. Usefulness of carotid plaque (sum and maximum of plaque thickness) in combination with intima-media thickness for the detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with diabetes. J Diabetes Investig. 2016;7(3):396-403.
19. Min JK, Labounty TM, Gomez MJ, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, et al. Incremental prognostic value of coronary computed tomographic angiography over coronary artery calcium score for risk prediction of major adverse cardiac events in asymptomatic diabetic individuals. Atherosclerosis. 2014;232(2):298-304.
20. Li J, Luo Y, Xu Y, Yang J, Zheng L, Hasimu B, et al. Risk factors of peripheral arterial disease and relationship between low ankle-brachial index and mortality from all-cause and cardiovascular disease in Chinese patients with type 2 diabetes. Circ J. 2007;71(3):377-81.
21. Bown MJ, Sutton AJ, Bell PR, Sayers RD. A meta-analysis of 50 years of ruptured abdominal aortic aneurysm repair. Br J Surg. 2002;89(6):714-30.
22. Glim åker H, Holmberg L, Elvin A, Nybacka O, Almgren B, Bj örck CG, et al. Natural history of patients with abdominal aortic aneurysm. Eur J Vasc Surg. 1991;5(2):125–30.
23. Semmens JB, Norman PE, Lawrence-Brown MM, Holman CD. Influence of gender on outcome from ruptured abdominal aortic aneurysm. Br J Surg. 2000;87(2):191-4.
24. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE; Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study. Abdominal aortic aneurysm in women. J Vasc Surg. 2001;34(1):122-6.
25. Bath MF, Gokani VJ, Sidloff DA, Jones LR, Choke E, Sayers RD, Bown MJ. Systematic review of cardiovascular disease and cardiovascular death in patients with a small abdominal aortic aneurysm. Br J Surg. 2015;102(8):866-72.
26. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. N Engl J Med. 2014;370(19):1809-19.
27. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med. 2015;372(16):1489-99.
28. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes *mellitus* undergoing hemodialysis. N Engl J Med. 2005;353(3):238-48.
29. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med. 2009;360(14):1395-407.
30. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes *mellitus*. N Engl J Med. 2010;362(17):1563-74.
31. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation. 1998;97(18):1837-47.
32. 32. Cook NR, Paynter NP, Eaton CB, Manson JE, Martin LW, Robinson JG, et al. Comparison of the Framingham and Reynolds Risk scores for global cardiovascular risk prediction in the multiethnic Women's Health Initiative. Circulation. 2012;125(14):1748-1756, S1-11.
33. Akosah KO, Schaper A, Cogbill C, Schoenfeld P. Preventing myocardial infarction in the young adult in the first place: how do the National Cholesterol Education Panel III guidelines perform? J Am Coll Cardiol. 2003;41(9):1475-9.
34. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. Stat Med. 2008;27(2):157-72.
35. Kengne AP, Patel A, Colagiuri S, Heller S, Hamet P; ADVANCE Collaborative Group, et al. The Framingham and UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk equations do not reliably estimate the probability of cardiovascular events in a large ethnically diverse sample of patients with diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation (ADVANCE) Study. Diabetologia. 2010 ;53(5):821-31.
36. Blaha MJ, Silverman MG, Budoff MJ. Is there a role for coronary artery calcium scoring for management of asymptomatic patients at risk for coronary artery disease? Clinical risk scores are not sufficient to define primary prevention treatment

strategies among asymptomatic patients. Circ Cardiovasc Imaging. 2014;7(2):398-408.

37. Emerging Risk Factors Collaboration;Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. Lancet. 2010; 375(9709):132-40.
38. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the committee on vascular lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation. 1995;92(5):1355-74.
39. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. J Am Coll Cardiol. 1990;15(4):827-32.
40. Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, Browner WS. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med. 2004;164(12):1285-92.
41. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA writing committee to update the 2000 expert consensus document on electron beam computed tomography). Circulation. 2007;115(3):402-26.
42. Okwuosa TM, Greenland P, Ning H, Liu K, Bild DE, Burke GL, et al. Distribution of coronary artery calcium scores by Framingham 10-year risk strata in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) potential implications for coronary risk assessment. J Am Coll Cardiol. 2011;57(18):1838-45.
43. Tota-Maharaj R, Blaha MJ, Blankstein R, Shaw LJ, Blumenthal RS, Budoff MJ, et al. Coronary artery calcium predicts coronary heart disease events even at the extremes of age: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Circulation. 2011;124:A9868.
44. Silverman MG, Blaha MJ, Krumholz HM, Budoff MJ, Blankstein R, Sibley CT, Agatston A, Blumenthal RS, Nasir K. Impact of coronary artery calcium on coronary heart disease events in individuals at the extremes of traditional risk factor burden: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Eur Heart J. 2014;35(33):2232-41.
45. Nasir K, Rubin J, Blaha MJ, Shaw LJ, Blankstein R, Rivera JJ, et al. Interplay of coronary artery calcification and traditional risk factors for the prediction of all-cause mortality in asymptomatic individuals. Circ Cardiovasc Imaging. 2012;5(4):467-73.
46. Tota-Maharaj R, Blaha MJ, McEvoy JW, Blumenthal RS, Muse ED, Budoff MJ, et al. Coronary artery calcium for the prediction of mortality in young adults <45 years old and elderly adults >75 years old. Eur Heart J. 2012;33(23):2955-62.
47. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med. 1998;339(4):229-34.
48. Natarajan S, Liao Y, Sinha D, Cao G, McGee DL, Lipsitz SR. Sex differences in the effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality. Arch Intern Med. 2005;165(4):430-5.
49. Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. Diabet Med. 2009;26(2):142-8.
50. Rana JS, Liu JY, Moffet HH, Jaffe M, Karter AJ. Diabetes and prior coronary heart disease are not necessarily risk equivalent for future coronary heart disease events. J Gen Intern Med. 2016;31(4):387-93.
51. Hoff JA, Quinn L, Sevrukov A, Lipton RB, Daviglus M, Garside DB, et al. The prevalence of coronary artery calcium among diabetic individuals without known coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2003;41(6):1008-12.
52. Simon A, Chironi G, Gariepy J, Del Pino M, Levenson J. Differences between markers of atherogenic lipoproteins in prediction high cardiovascular risk and subclinical atherosclerosis in asymptomatic men. Atherosclerosis 2005;179(2):339-44.
53. Reilly MP, Wolfe ML, Rhodes T, Girman C, Mehta N, Rader DJ. Measures of insulin resistance add incremental value to the clinical diagnosis of metabolic syndrome in association with coronary atherosclerosis. Circulation. 2004;110(7):803-9.
54. Reilly MP, Wolfe ML, Localio R, Rader DJ; Study of Inherited Risk of Coronary Atherosclerosis. C-reactive protein and coronary artery calcification: The study of inherited risk of coronary atherosclerosis (SIRCA). Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23(10):1851-6.
55. Mazzone T, Meyer PM, Kondos GT, Davidson MH, Feinstein SB, D'Agostino RB Sr, et al. Relationship of traditional and nontraditional risk cardiovascular factors to coronary artery calcium in type 2 diabetes. Diabetes. 2007;56(3):849-55.
56. Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P, et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. Eur Heart J. 2006;27(6):713-21.
57. Elkeles RS, Feher MD, Flather MD, Godsland IF, Nugara F, Richmond W, et al. The association of coronary calcium score and conventional cardiovascular risk factors in type 2 diabetes asymptomatic for coronary heart disease (The PREDICT Study). Diabet Med. 2004;21(10):1129-34.
58. Saremi A, Anderson RJ, Luo P, Moritz TE, Schwenke DC, Allison M, et al. Association between IL-6 and the extent of coronary atherosclerosis in the veterans affairs diabetes trial (VADT). Atherosclerosis. 2009;203(2):610-4.
59. Reaven PD, Emanuele N, Moritz T, Klein R, Davis M; Veterans Affairs Diabetes Trial, et al. Proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetes is related to coronary artery calcium in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). Diabetes Care. 2008;31(5):952-7.
60. Elkeles RS, Godsland IF, Feher MD, Rubens MB, Roughton M; PREDICT Study Group. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PREDICT study. Eur Heart J. 2008;29(18):2244-51.
61. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. J Am Coll Cardiol. 2004;43(9):1663-9.
62. Silverman MG, Blaha MJ, Budoff MJ, Rivera JJ, Raggi P, Shaw LJ, et al. Potential implications of coronary artery calcium testing for guiding aspirin use among asymptomatic individuals with diabetes. Diabetes Care. 2012;35(3):624-6.
63. Carr JJ, Jacobs DR Jr, Terry JG, Shay CM, Sidney S, Liu K, et al. Association of coronary artery calcium in adults aged 32 to 46 years with incident coronary heart disease and death. JAMA Cardiol. 2017;2(4):391-99.
64. Malik S, Budoff MJ, Katz R, Blumenthal RS, Bertoni AG, Nasir K, et al. Impact of subclinical atherosclerosis on cardiovascular disease events in individuals with metabolic syndrome and diabetes. the multi-ethnic study of atherosclerosis. Diabetes Care 2011;34(10):2285-90.
65. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. Circulation. 1986;74(6):1399-406.
66. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med. 1999;340(1):14-22.
67. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. Am J Epidemiol. 1997;146(6):483-94.
68. Fujihara K, Suzuki H, Sato A, Ishizu T, Kodama S, Heianza Y, et al. Comparison of the Framingham risk score, UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Risk Engine, Japanese Atherosclerosis Longitudinal Study-Existing Cohorts Combine (JALS-ECC) and maximum carotid intima-media thickness for predicting coronary artery stenosis in patients with asymptomatic type 2 diabetes. J Atheroscler Thromb. 2014;21(8):799-815.
69. Akazawa S, Tojikubo M, Nakano Y, Nakamura S, Tamai H, Yonemoto K, et al. Usefulness of carotid plaque (sum and maximum of plaque thickness) in combination with intima-media thickness for the detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with diabetes. J Diabetes Investig. 2016;7(3):396-403.