



Arquivos Brasileiros de Cardiologia

www.arquivosonline.com.br

Sociedade Brasileira de Cardiologia • ISSN-0066-782X • Volume 109, Nº 6, Supl. 1, Dezembro 2017

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)



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)

Autores da Diretriz:

Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Bianco HT, Chacra APM, Bertoluci MC, Moreira RO, Turatti LAA, Bertolami A, Sulzbach ML, Schaan BD, Valerio CM, Bertolami MC, Malachias MVB, Vencio S, Betti RTB, Fonseca FAH, Salles JEN, Hohl A, Trujilho FR, Lima EG, Miname MH, Zanella MT, Lamounier R, Sá JR, Amodeo C, Pires AC, Santos RD, Póvoa RMS, Berwanger O, Rocha AM

Nota: Esta diretriz foi publicada originalmente em inglês no dia 14 de julho de 2017 pela revista Diabetology & Metabolic Syndrome.

Link de acesso: <https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-017-0251-z> / DOI: 10.1186/s13098-017-0251-z.

Embora não presentes na publicação original, os autores Rui Manuel dos Santos Póvoa, Otávio Berwanger da Silva e Aloisio Marchi da Rocha foram incluídos nesta versão da Diretriz.



www.cardiol.br

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

www.arquivosonline.com.br

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

Diretor Científico

Raul Dias dos Santos Filho

Editor-Chefe

Luiz Felipe P. Moreira

Editores Associados

Cardiologia Clínica

José Augusto Barreto-Filho

Cardiologia Cirúrgica

Paulo Roberto B. Évora

Cardiologia Intervencionista

Pedro A. Lemos

Cardiologia Pediátrica/ Congênitas

Antonio Augusto Lopes

Arritmias/Marcapasso

Mauricio Scanavacca

Métodos Diagnósticos Não-Invasivos

Carlos E. Rochitte

Pesquisa Básica ou Experimental

Leonardo A. M. Zornoff

Epidemiologia/Estatística

Lucia Campos Pellanda

Hipertensão Arterial

Paulo Cesar B. V. Jardim

Ergometria, Exercício e Reabilitação Cardíaca

Ricardo Stein

Primeiro Editor (1948-1953)

† Jairo Ramos

Conselho Editorial

Brasil

Aguinaldo Figueiredo de Freitas Junior (GO)
Alfredo José Mansur (SP)
Aloir Queiroz de Araújo Sobrinho (ES)
Amanda G. M. R. Sousa (SP)
Ana Clara Tude Rodrigues (SP)
André Labrunie (PR)
Andrei Sposito (SP)
Angelo A. V. de Paola (SP)
Antonio Augusto Barbosa Lopes (SP)
Antonio Carlos C. Carvalho (SP)
Antônio Carlos Palandri Chagas (SP)
Antonio Carlos Pereira Barretto (SP)
Antonio Cláudio L. Nóbrega (RJ)
Antonio de Padua Mansur (SP)
Ari Timerman (SP)
Armênio Costa Guimarães (BA)
Ayrton Pires Brandão (RJ)
Beatriz Matsubara (SP)
Brivaldo Markman Filho (PE)
Bruno Caramelli (SP)
Carisi A. Polanczyk (RS)
Carlos Eduardo Rochitte (SP)
Carlos Eduardo Suaide Silva (SP)
Carlos Vicente Serrano Júnior (SP)
Celso Amodeo (SP)
Charles Mady (SP)
Claudio Gil Soares de Araujo (RJ)
Cláudio Tinoco Mesquita (RJ)
Cleonice Carvalho C. Mota (MG)
Clerio Francisco de Azevedo Filho (RJ)
Dalton Bertolim Prêcoma (PR)
Dário C. Sobral Filho (PE)
Décio Mion Junior (SP)
Denilson Campos de Albuquerque (RJ)
Djair Brindeiro Filho (PE)
Domingo M. Braille (SP)
Edmar Atik (SP)
Emilio Hideyuki Moriguchi (RS)
Enio Buffolo (SP)
Eulógio E. Martinez Filho (SP)
Evandro Tinoco Mesquita (RJ)

Expedito E. Ribeiro da Silva (SP)
Fábio Vilas-Boas (BA)
Fernando Bacal (SP)
Flávio D. Fuchs (RS)
Francisco Antonio Helfenstein Fonseca (SP)
Gilson Soares Feitosa (BA)
Gláucia Maria M. de Oliveira (RJ)
Hans Fernando R. Dohmann (RJ)
Humberto Villacorta Junior (RJ)
Ínes Lessa (BA)
Iran Castro (RS)
Jarbas Jakson Dinkhuysen (SP)
João Pimenta (SP)
Jorge Ilha Guimarães (RS)
José Antonio Franchini Ramires (SP)
José Augusto Soares Barreto Filho (SE)
José Carlos Nicolau (SP)
José Lázaro de Andrade (SP)
José Pérciles Esteves (BA)
Leonardo A. M. Zornoff (SP)
Leopoldo Soares Piegas (SP)
Lucia Campos Pellanda (RS)
Luís Eduardo Rohde (RS)
Luís Cláudio Lemos Correia (BA)
Luiz A. Machado César (SP)
Luiz Alberto Piva e Mattos (SP)
Marcia Melo Barbosa (MG)
Marcus Vinícius Bolívar Malachias (MG)
Maria da Consolação V. Moreira (MG)
Mario S. S. de Azeredo Coutinho (SC)
Maurício I. Scanavacca (SP)
Max Grinberg (SP)
Michel Batlouni (SP)
Murilo Foppa (RS)
Nadine O. Clausell (RS)
Orlando Campos Filho (SP)
Otávio Rizzi Coelho (SP)
Otoni Moreira Gomes (MG)
Paulo Andrade Lotufo (SP)
Paulo Cesar B. V. Jardim (GO)
Paulo J. F. Tucci (SP)
Paulo R. A. Caramori (RS)
Paulo Roberto B. Évora (SP)
Paulo Roberto S. Brofman (PR)

Pedro A. Lemos (SP)
Protásio Lemos da Luz (SP)
Reinaldo B. Bestetti (SP)
Renato A. K. Kalil (RS)
Ricardo Stein (RS)
Salvador Rassi (GO)
Sandra da Silva Mattos (PE)
Sandra Fuchs (RS)
Sergio Timerman (SP)
Silvio Henrique Barberato (PR)
Tales de Carvalho (SC)
Vera D. Aiello (SP)
Walter José Gomes (SP)
Weimar K. S. B. de Souza (GO)
William Azem Chalela (SP)
Wilson Mathias Junior (SP)

Exterior

Adelino F. Leite-Moreira (Portugal)
Alan Maisel (Estados Unidos)
Aldo P. Maggioni (Itália)
Ana Isabel Venâncio Oliveira Galrinho (Portugal)
Ana Maria Ferreira Neves Abreu (Portugal)
Ana Teresa Timóteo (Portugal)
Cândida Fonseca (Portugal)
Fausto Pinto (Portugal)
Hugo Grancelli (Argentina)
James de Lemos (Estados Unidos)
João A. Lima (Estados Unidos)
John G. F. Cleland (Inglaterra)
Manuel de Jesus Antunes (Portugal)
Marco Alves da Costa (Portugal)
Maria João Soares Vidigal Teixeira Ferreira (Portugal)
Maria Pilar Tornos (Espanha)
Nuno Bettencourt (Portugal)
Pedro Brugada (Bélgica)
Peter A. McCullough (Estados Unidos)
Peter Libby (Estados Unidos)
Piero Anversa (Itália)
Roberto José Palma dos Reis (Portugal)

Sociedade Brasileira de Cardiologia

Presidente

Marcus Vinícius Bolívar Malachias

Vice-Presidente

Eduardo Nagib Gauri

Diretor Científico

Raul Dias dos Santos Filho

Diretora Financeira

Gláucia Maria Moraes Oliveira

Diretor Administrativo

Denilson Campos de Albuquerque

Diretor de Relações Governamentais

Renault Mattos Ribeiro Júnior

Diretor de Tecnologia da Informação

Osni Moreira Filho

Diretor de Comunicação

Celso Amodeo

Diretor de Pesquisa

Leandro Ioshpe Zimerman

Diretor de Qualidade Assistencial

Walter José Gomes

Diretor de Departamentos Especializados

João David de Sousa Neto

Diretor de Relacionamento com Estaduais e Regionais

José Luis Aziz

Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular – SBC/Funcor

Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza

Ouvidor Geral

Lázaro Fernandes de Miranda

Editor-Chefe dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Luiz Felipe P. Moreira

Governador do Capítulo Brasil do ACC

Roberto Kalil Filho

Coordenadorias Adjuntas

Coordenador de Relações Internacionais

David de Pádua Brasil

Coordenador da Universidade Corporativa

Gilson Soares Feitosa Filho

Coordenador de Diretrizes e Normatizações

José Francisco Kerr Saraiva

Coordenador de Registros Cardiovasculares

Otávio Rizzi Coelho

Coordenador de Valorização Profissional

Carlos Japhet da Matta Albuquerque

Coordenador de Novos Projetos

Fernando Augusto Alves da Costa

Coordenadores de Educação Continuada

Marcelo Westerlund Montera e Rui Manuel dos Santos Póvoa

Conselho de Planejamento Estratégico

Andrea Araújo Brandão, Ari Timeman, Dalton Bertolin Precoma, Fábio Biscegli Jatene

Editoria do Jornal SBC

Carlos Eduardo Suaide Silva

Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

SBC/AL – Pedro Ferreira de Albuquerque

SBC/AM – Marcelo Mouco Fernandes

SBC/BA – Nivaldo Menezes Filgueiras Filho

SBC/CE – Sandro Salgueiro Rodrigues

SBC/CO – Danilo Oliveira de Arruda

SBC/DF – José Roberto de Mello Barreto Filho

SBC/ES – Bruno Moulin Machado

SBC/GO – Aguinaldo Figueiredo Freitas Jr.

SBC/MA – Márcio Mesquita Barbosa

SBC/MG – José Carlos da Costa Zanon

SBC/MS – Delcio Gonçalves da Silva Junior

SBC/MT – Max Wagner de Lima

SBC/NNE – Claudine Maria Alves Feio

SBC/PA – Sônia Conde Cristino

SBC/PE – Paulo Sérgio Rodrigues Oliveira

SBC/PB – Miguel Pereira Ribeiro

SBC/PI – Wildson de Castro Gonçalves Filho

SBC/PR – Gerson Luiz Bredt Júnior

SBC/RJ (SOCERJ) – Ricardo Mourilhe Rocha

SBC/RN – Maria de Fátima Azevedo

SBC/RO (SOCERON) – João Roberto Gemelli

SBC/RS (SOCERGS) – Gustavo Glotz de Lima

SBC/SC – Maria Emilia Lueneberg

SBC/SE – Sergio Costa Tavares Filho

SBC/SP (SOCESP) – Ibraim Masciarelli
Francisco Pinto

SBC/TO – Andrés Gustavo Sánchez

Presidentes dos Departamentos Especializados e Grupos de Estudos

SBC/DA – André Arpad Faludi

SBC/DCC – José Carlos Nicolau

SBC/DCC/CP – Maria Angélica Binotto

SBC/DCM – Elizabeth Regina Giunco Alexandre

SBC/DECAGE – José Maria Peixoto

SBC/DEIC – Luis Eduardo Paim Rohde

SBC/DERC – Salvador Manoel Serra

SBC/DFCVR – João Jackson Duarte

SBC/DHA – Eduardo Costa Duarte Barbosa

SBC/DIC – Samira Saady Morhy

SBCCV – Fabio Biscegli Jatene

SBHCI – Marcelo José de Carvalho Cantarelli

SOBRAC – Denise Tessariol Hachul

GAPO – Bruno Caramelli

GECC – Mauricio Wajngarten

GECESP – Daniel Jogaib Daher

GECETI – Gilson Soares Feitosa Filho

GECHOSP – Evandro Tinoco Mesquita

GEICIP – Gisela Martina Bohns Meyer

GEEN – Andréa Maria Gomes Marinho Falcão

GECCO – Roberto Kalil Filho

GECCABE – José Antônio Marin Neto

GECCG – Nelson Samesima

GECCPED – Estela Azeka

GEMCA – Álvaro Avezum Junior

GEMIC – Felix Jose Alvarez Ramires

GERCPM – Tales de Carvalho

GERTC – Marcello Zapparoli

GETAC – João David de Souza Neto

GEVAL – Luiz Francisco Cardoso

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 109, Nº 6, Suplemento 1, Dezembro 2017

Indexação: ISI (Thomson Scientific), Cumulated Index Medicus (NLM), SCOPUS, MEDLINE, EMBASE, LILACS, SciELO, PubMed



Av. Marechal Câmara, 160 - 3º andar - Sala 330
20020-907 • Centro • Rio de Janeiro, RJ • Brasil

Tel.: (21) 3478-2700

E-mail: arquivos@cardiol.br

www.arquivosonline.com.br

SciELO: www.scielo.br

Departamento Comercial

Telefone: (11) 3411-5500
e-mail: comercialsp@cardiol.br

Produção Editorial

SBC - Tecnologia da Informação e
Comunicação
Núcleo Interno de Publicações

Produção Gráfica e Diagramação

SBC - Tecnologia da Informação e
Comunicação
Núcleo Interno de Publicações

Os anúncios veiculados nesta edição são de exclusiva responsabilidade dos anunciantes, assim como os conceitos emitidos em artigos assinados são de exclusiva responsabilidade de seus autores, não refletindo necessariamente a opinião da SBC.

Material de distribuição exclusiva à classe médica. Os Arquivos Brasileiros de Cardiologia não se responsabilizam pelo acesso indevido a seu conteúdo e que contrarie a determinação em atendimento à Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 96/08 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que atualiza o regulamento técnico sobre Propaganda, Publicidade, Promoção e informação de Medicamentos. Segundo o artigo 27 da insígnia, "a propaganda ou publicidade de medicamentos de venda sob prescrição deve ser restrita, única e exclusivamente, aos profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar tais produtos (...)".

Garantindo o acesso universal, o conteúdo científico do periódico continua disponível para acesso gratuito e integral a todos os interessados no endereço: www.arquivosonline.com.br.



Filiada à Associação
Médica Brasileira

APOIO



Ministério da
Educação

Ministério da
Ciência e Tecnologia



Sumário

Resumo	página 1
Introdução	página 1
Módulo 1 – Estratificação de risco cardiovascular	página 2
Módulo 2 – Rastreamento de doença aterosclerótica subclínica	página 2
Módulo 3 – Rastreamento da isquemia miocárdica silenciosa	página 5
Módulo 4 – Gerenciamento da hiperglicemia	página 7
Módulo 5 – Manejo da dislipidemia	página 13
Módulo 6 – Abordagem da hipertensão arterial	página 18
Módulo 7 – Justificativa da terapia antiplaquetária	página 23



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)

REALIZAÇÃO

Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM)

CONSELHO DE NORMATIZAÇÕES E DIRETRIZES

Antonio Carlos Sobral Sousa, Claudio Pereira da Cunha, Lucélia Batista Neves Cunha Magalhães, Sergio Emanuel Kaiser

COORDENADOR DE NORMATIZAÇÕES E DIRETRIZES

José Francisco Kerr Saraiva

AUTORES

André Arpad Faludi, Maria Cristina de Oliveira Izar, José Francisco Kerr Saraiva, Henrique Tria Bianco, Ana Paula Marte Chacra, Marcello Casaccia Bertoluci, Rodrigo Oliveira Moreira, Luiz Alberto Andreotti Turatti, Adriana Bertolami, Martha L. Sulzbach, Beatriz D. Schaan, Cynthia Melissa Valerio, Marcelo Chiara Bertolami, Marcus Vinícius Bolívar Malachias, Sérgio Vencio, Roberto Tadeu Barcellos Betti, Francisco Antonio Helfenstein Fonseca, João Eduardo Nunes Salles, Alexandre Hohl, Fábio Rogério Trujillo, Eduardo Gomes Lima, Marcio Hiroshi Miname, Maria Teresa Zanella, Rodrigo Lamounier, João Roberto Sá, Celso Amodeo, Antonio Carlos Pires, Raul Dias dos Santos Filho, Rui Manuel dos Santos Póvoa, Otávio Berwanger da Silva, Aloisio Marchi da Rocha

Esta diretriz deverá ser citada como:

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(6Supl.1):1-31

Nota: estas Diretrizes se prestam a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para seus pacientes.

Correspondência:

Sociedade Brasileira de Cardiologia
Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907
e-mail: scb@cardiol.br

Continuação

Maria Cristina de Oliveira Izar	Amgen, Sanofi, Pfizer	Abbott, Aché, Amgen, AstraZeneca, Biolab, EMS, NovoNordisk, Sanofi	Abbott, Amgen	Não	Não	Abbott, Aché, Libbs, Sanofi, Torrent	Não
Maria Teresa Zanella	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Martha L. Sulzbach	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Otávio Berwanger da Silva	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Raul Dias dos Santos Filho	Amgen, Akcea, Pfizer, Kowa	Amgen, AstraZeneca, Biolab, MSD, Sanofi/Regeneron	Amgen, AstraZeneca, Biolab, Merck, NovoNordisk, Sanofi/Regeneron	Pfizer, Kowa	Amgen, Sanofi/Regeneron	Biolab, Boehringer Ingelheim	Não
Roberto Tadeu Barcellos Betti	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Rodrigo Lamounier	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Rodrigo Oliveira Moreira	Boehringer Ingelheim, Eli Lilly	Aché, Novo Nordisk, AstraZeneca, Servier, Merck Serono, Novartis	Aché, Novo Nordisk, AstraZeneca, Novartis	Não	Aché, Novo Nordisk, AstraZeneca, Servier, Merck Serono, Novartis	Novo Nordisk	Não
Rui Manuel dos Santos Póvoa	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Sérgio Vencio	Ache, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Cristália, EMS, Hipermarcas, Janssen, Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi.	AstraZeneca, Novartis, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim	Novartis, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim	Não	Novartis, Novo Nordisk	Novo Nordisk	Não

Glossário e abreviações

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária	HR	<i>hazard ratio</i>
ASC	área sob a curva	IAM	infarto agudo do miocárdio
ATC	angioplastia transluminal coronária	IC95%	intervalo de confiança de 95%
ATCC	angiotomografia computadorizada coronária	IECA	inibidor da enzima conversora da angiotensina
AVC	acidente vascular cerebral	IMS	isquemia miocárdica silenciosa
BCC	bloqueadores dos canais de cálcio	ITB	índice tornozelo-braquial
BNP	peptídeo natriurético tipo B	LDL	lipoproteína de baixa densidade
BRA	bloqueador do receptor da angiotensina	MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
CAC	calcificação arterial coronariana	NNH	número necessário para causar dano
cPC	carga de placa carotídea	NNT	número necessário para tratar
CTT	<i>Cholesterol Treatment Trialists</i>	NT-proBNP	fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B
DAC	doença arterial coronária	NYHA	<i>New York Heart Association</i>
DACE	doença arterial coronária estabelecida	PAD	pressão arterial diastólica
DACL	doença aterosclerótica clínica	PAS	pressão arterial sistólica
DASC	doença aterosclerótica subclínica	PCR-us	proteína C reativa - ultrasensível
DCV	doença cardiovascular	PCSK9	pró-proteína convertase subtilisina-kexina tipo 9, sigla do inglês <i>proprotein convertase subtilisin-kexin type 9</i>
DCVA	doença cardiovascular aterosclerótica	ROC-curve	curva ROC – do inglês <i>Receiver Operating Characteristic</i>
DHS	<i>Diabetes Heart Study</i>	RR	risco relativo
DM	diabetes melito	RRR	redução de risco relativo
DRC	doença renal crônica	SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
ECG	Eletrocardiograma	SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
EMEA	<i>European Medicines Evaluation Agency</i>	SBEM	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo
EMIC	espessura médio-intimal de carótidas	SPECT	tomografia computadorizada por emissão de fóton único, sigla do inglês <i>single-photon emission computed tomography</i>
ER	estratificadores de risco	TG	triglicérides
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	TGF	taxa de filtração glomerular
HbA1c	hemoglobina glicada	UKPDS	<i>UK Prospective Diabetes Study</i>
HDL	lipoproteína de alta densidade		
HF	hipercolesterolemia familiar		

Resumo

Fundamentação: desde o primeiro posicionamento da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) sobre diabetes e prevenção cardiovascular, em 2014,¹ importantes estudos têm sido publicados na área de prevenção cardiovascular e tratamento do diabetes,² os quais contribuíram para a evolução na prevenção primária e secundária nos pacientes com diabetes. Ferramentas de estratificação de risco mais precisas, novos fármacos hipolipemiantes e novos antidiabéticos com efeitos cardiovasculares e redução da mortalidade, são parte desta nova abordagem para os pacientes com diabetes. O reconhecimento de que o diabetes é uma doença heterogênea foi fundamental, sendo claramente demonstrado que nem todos os pacientes diabéticos pertencem a categorias de risco alto ou muito alto. Um percentual elevado é composto por pacientes jovens, sem os fatores de risco clássicos, os quais podem ser classificados adequadamente em categorias de risco intermediário ou mesmo em baixo risco cardiovascular. O presente posicionamento revisa as melhores evidências atualmente disponíveis e propõe uma abordagem prática, baseada em risco, para o tratamento de pacientes com diabetes.

Estruturação: perante este desafio e reconhecendo a natureza multifacetada da doença, a SBD uniu-se à Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e à Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo (SBEM), e formou um painel de especialistas, constituído por 28 cardiologistas e endocrinologistas, para revisar as melhores evidências disponíveis e elaborar uma diretriz contendo recomendações práticas para a estratificação de risco e prevenção da Doença Cardiovascular (DVC) no Diabetes Mellito (DM). As principais inovações incluem: (1) considerações do impacto de novos hipolipemiantes e das novas medicações antidiabéticas no risco cardiovascular; (2) uma abordagem prática, baseada em fator de risco, para orientar o uso das estatínas, incluindo novas definições das metas da Lipoproteína de Baixa Densidade-colesterol (LDL-colesterol) e colesterol não Lipoproteína de Alta Densidade HDL; (3) uma abordagem baseada em evidências, para avaliar a isquemia miocárdica silenciosa (IMS) e a aterosclerose subclínica em pacientes com diabetes; (4) as abordagens mais atuais para o tratamento da hipertensão; e (5) recomendação de atualizações para o uso de terapia antiplaquetária. Esperamos que esta diretriz auxilie os médicos no cuidado dedicado aos pacientes com diabetes.

Métodos: inicialmente, os membros do painel foram divididos em sete subcomitês para definirem os tópicos principais que necessitavam de uma posição atualizada das sociedades. Os membros do painel pesquisaram e buscaram no PubMed estudos clínicos randomizados e metanálises de estudos clínicos e estudos observacionais de boa qualidade, publicados entre 1997 e 2017, usando termos MeSH: [diabetes], [diabetes tipo 2], [doença cardiovascular], [estratificação de risco cardiovascular] [doença arterial coronária], [rastreamento], [isquemia silenciosa], [estatinas], [hipertensão], [ácido acetilsalicílico]. Estudos observacionais de baixa qualidade, metanálises com alta heterogeneidade e estudos transversais não foram incluídos, embora talvez tenham impactado no Nível de Evidência indicado. A opinião de especialistas foi usada quando os resultados das buscas não eram satisfatórios para um item específico. É importante salientar que este posicionamento não teve a intenção de incluir uma revisão sistemática rigorosa.

Um manuscrito preliminar, destacando recomendações de grau e níveis de evidência (Quadro 1), foi esboçado. Este passo levou a várias discussões entre os membros dos subcomitês, que revisaram os achados e fizeram novas sugestões. O manuscrito foi, então, revisto pelo autor líder, encarregado da padronização do texto e da inclusão de pequenas alterações, sendo submetido à apreciação mais detalhada pelos membros dos comitês, buscando uma posição de consenso. Depois desta fase, o manuscrito foi enviado para a banca editorial e edição final, sendo encaminhado para publicação.

Palavras-chave: Diabetes *mellitus*; Prevenção cardiovascular; Triagem cardiovascular; Glicemia; Fatores de risco; Doença arterial coronária; Dislipidemias; Hipertensão; Agentes Antiplaquetários.

Introdução

Esta diretriz está dividida em sete módulos:

Risco cardiovascular, que abrange módulo 1, Estratificação do risco cardiovascular; módulo 2, Rastreamento de aterosclerose subclínica; e módulo 3, Rastreamento de IMS.

Prevenção cardiovascular, que abrange módulo 4, Manejo da hiperglicemia; módulo 5, Manejo da dislipidemia; módulo 6: Manejo da hipertensão arterial sistêmica; e Módulo 7: Terapia antiplaquetária.

Quadro 1 – Grau de recomendações e níveis de evidências adotados nesta revisão

Grau de recomendação	
Classe I	A evidência é conclusiva ou, se não, existe consenso de que o procedimento ou tratamento é seguro e eficaz
Classe II	Há evidências contraditórias ou opiniões divergentes sobre segurança, eficácia, ou utilidade do tratamento ou procedimento
Classe IIa	As opiniões são favoráveis ao tratamento ou procedimento. A maioria dos especialistas aprova
Classe IIb	A eficácia é bem menos estabelecida, e as opiniões são divergentes
Classe III	Há evidências ou consenso de que o tratamento ou procedimento não é útil, eficaz, ou pode ser prejudicial
Níveis de Evidência	
A	Múltiplos estudos clínicos randomizados concordantes e bem elaborados ou metanálises robustas de estudos clínicos randomizados
B	Dados de metanálises menos robustas, um único estudo clínico randomizado ou estudos observacionais
C	Opinião dos especialistas

Módulo 1 – estratificação de risco cardiovascular

Os pacientes com diabetes tipos 1 e 2 são divididos em quatro grandes categorias de risco cardiovascular, a saber: baixo, intermediário, alto e muito alto (Tabela 1) com base na idade, na presença de Estratificadores de Risco (ER) (Quadro 2), Doença Aterosclerótica Subclínica (DASC) (Quadro 3), ou Doença Aterosclerótica Clínica (DACL) (Quadro 4). As taxas de eventos cardiovasculares de 10 anos para os riscos baixo, intermediário, alto e muito alto foram, respectivamente, < 10, 10-20, 20-30 e > 30%.

As categorias de risco baixo e intermediário são baseadas apenas na idade e nos ER (Quadro 2). DASC (Quadro 3) e DACL (Quadro 4) não estão presentes nestes grupos de risco. Em estudo de coorte retrospectivo na população de Ontário, 379.003 indivíduos com diabetes foram incluídos e acompanhados por 8 anos em média, até a ocorrência do primeiro infarto do miocárdio ou de morte por todas as causas.³ A transição do risco baixo para intermediário ocorreu aos 38 e 46 anos, respectivamente, para homens e mulheres. A transição do risco intermediário para alto risco ocorreu nas idades de 49 e 56 anos, respectivamente, para homens e mulheres.³ Assim, pacientes com diabetes sem DCV clínica ou subclínica e ER são considerados de risco intermediário, quando as idades estão entre 38 e 49 anos (homens) ou 46 e 56 anos (mulheres), e de baixo risco, se forem mais jovens.

O grupo alto risco é definido pela presença, em qualquer idade, de pelo menos um ER (Quadro 2) ou um indicador de DASC (Quadro 3), na ausência de DACL (Quadro 4). Mesmo na ausência destas condições, um paciente com diabetes também é considerado de alto risco quando a idade é superior a 49 anos em

Quadro 2 – Estratificadores de risco (ER)

Idade > 49 anos para homens ou > 56 anos para mulheres ³
Duração do diabetes superior a 10 anos ^{4*}
História familiar de doença arterial coronária prematura ^{5†}
Presença de síndrome metabólica definida pelo IDF ^{6‡}
Hipertensão arterial tratada ou não tratada ⁷
Tabagismo vigente ^{8§}
Taxa de filtração glomerular estimada abaixo de 60 mL/min/1,73 m ² ⁽⁹⁾
Albuminúria > 30 mg/g de creatinina ¹⁰
Neuropatia autonômica ¹¹
Retinopatia diabética ^{12,13}

* Válido para pacientes com início do diabetes após os 18 anos de idade;
† 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; ‡ a definição da IDF de síndrome metabólica consiste em: circunferência abdominal ≥ 94 cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres, e dois ou mais dos seguintes critérios: (1) triglicérides ≥ 150 mg/dL para homens e mulheres; (2) HDL-colesterol < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres; (3) pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg ou tratamento para hipertensão; e (4) glicemia em jejum ≥ 110 mg/dL; tabagismo vigente é definido quando o último episódio ocorreu em menos de 1 ano antes do momento da estratificação. IDF: International Diabetes Federation.

Quadro 3 – Doença aterosclerótica subclínica

Escore de cálcio arterial coronário > 10 U Agatston*
Placa carotídea (espessura íntima média > 1,5 mm) ¹⁴
Angiotomografia coronária computadorizada com presença de placa ^{15†}
Índice tornozelo braquial < 0,9 ¹⁶
Aneurisma da aorta abdominal ^{17-21‡}

* Quando disponível, a mensuração da calcificação arterial coronariana deve ser a modalidade preferida; a angiotomografia coronária computadorizada não deve ser realizada rotineiramente em pacientes assintomáticos; pacientes portadores de aneurisma de aorta abdominal estão em risco elevado de morbidade e mortalidade cardiovascular, pela presença de fatores de risco habituais e comorbidades associadas ao aneurisma.

Quadro 4 – Doença aterosclerótica clínica

Síndrome coronariana aguda
Infarto agudo do miocárdio ou angina instável
Angina estável ou antecedente de infarto agudo do miocárdio
Acidente vascular cerebral aterotrombótico 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

homens ou 56 anos em mulheres. Finalmente, o grupo de muito alto risco inclui pacientes que, em qualquer idade, apresentam DACL conforme definido no Quadro 4.

Módulo 2 – rastreamento de doença aterosclerótica subclínica

A calcificação arterial coronariana (CAC) está associada a eventos cardiovasculares e mortalidade em pacientes com diabetes [I, A]

Resumo das evidências

A CAC é um marcador de carga de placa aterosclerótica, como demonstrado em estudos anatômicos.²² Os estudos MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*)²³ e de Heinz Nixdorf²⁴ evidenciaram que presença de CAC é um preditor de eventos coronários, sendo útil na estratificação do risco cardiovascular entre os pacientes em prevenção primária. Isto também é verdade para pacientes com diabetes: quanto maior a CAC, maior o risco de eventos cardiovasculares em indivíduos com diabetes.²⁵

Raggi et al.²⁶ acompanharam 10.377 indivíduos assintomáticos (903 com diabetes) submetidos à avaliação do escore de cálcio no período basal, sendo, então, acompanhados por 5 anos. Nos pacientes com diabetes, a média de CAC foi maior quando comparada a não diabéticos (281 ± 567 vs. 119 ± 341 ; $p < 0,0001$). O estudo também mostrou que quanto maior o escore de cálcio, maior a taxa de mortalidade

Tabela 1 – Categorias de risco cardiovascular em pacientes com diabetes

Categoria de risco	Taxa de evento de DAC em 10 anos (%)	Idade (anos)	Condição
Baixo	< 10	Homem < 38 Mulher < 46 ³	Sem ER, DASC e DACL
Intermediário	10-20	Homem 38-49 Mulher 46-56 Homem > 49	
Alto	20-30	Mulher > 56 anos ou qualquer idade se ER ou DASC	ER, DASC Sem DACL
Muito alto	> 30	Qualquer idade se DACL	DACL

DAC: doença arterial coronária; ER: estratificadores de risco; DASC: doença aterosclerótica subclínica; DACL: doença aterosclerótica clínica.

nos pacientes com diabetes. No entanto, na presença de CAC zero, a taxa de sobrevida foi semelhante em pacientes com e sem diabetes (98,8% vs. 99,4%, respectivamente; $p = 0,5$).

O estudo PREDICT (*Patients with renal impairment and diabetes undergoing computed tomography*)²⁷ seguiu 589 pacientes com diabetes e sem DCV (idade média de 63,1 anos) durante 4 anos em média. Quanto maior o escore de cálcio coronário, maior o risco de eventos cardiovasculares. Quando se utilizou o escore de risco UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), a Área sob a Curva (curva ROC) foi de 0,63; quando o escore de cálcio foi incluído, houve aumento significativo da ASC para 0,73 ($p = 0,03$).

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]

Resumo das evidências

Em estudo de coorte com 44.052 indivíduos assintomáticos encaminhados para realizar exame de CAC, incluindo 2.384 com diabetes,²⁸ a CAC estratificou melhor o risco cardiovascular nestes últimos. Os pacientes nas categorias de risco baixo e intermediário tiveram taxa de mortalidade de 39,4 mortes/1.000/ano quando a CAC era superior a 100. 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 foi capaz de reclassificar um número considerável de pacientes de baixo risco em uma categoria de alto risco.²⁷ $CAC > 0$ esteve presente em 57,3% dos pacientes em categoria de baixo risco e em 70,6% na categoria de risco intermediário.

O estudo CARDIA (*The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study*),²⁹ prospectivo, populacional, que

avaliou o risco de desenvolvimento Doença Arterial Coronária (DAC) e morte em adultos jovens, recrutou 5.115 participantes com idade entre 18 a 30 anos, com CAC avaliada aos 15, 20 e 25 anos após o recrutamento. Os principais desfechos foram: incidência de DAC, incluindo infarto do miocárdio fatal e não fatal; síndrome coronariana aguda sem infarto do miocárdio; e revascularização coronariana ou morte por doença coronária. A probabilidade de desenvolver CAC, no intervalo de 32 a 56 anos, foi estimada usando fatores de risco clássicos, avaliados em 7 anos, e entre 18 e 38 anos de idade. Os participantes foram acompanhados por 12,5 anos, sendo observados 57 novos eventos de DAC e 108 novos eventos cardiovasculares. Após ajustes para fatores de risco e tratamento, aqueles com presença de CAC tiveram aumento de cinco vezes no risco de DAC (*hazard ratio* – HR: de 5,0; Intervalo de Confiança de 95% – IC95% 2,8-8,7) e um aumento de três vezes no risco de DCV (HR: 3,0; IC95% 1,9-4,7). De acordo com os intervalos de escore de cálcio de 1 a 19, 20 a 99 e > 100, a razão de risco para DAC foi 2,6 (IC95% 1,0-5,7), 5,8 (IC95% 2,6-12,1) e 9,8 (IC95% 4,5-20,5), respectivamente. Índice $CAC \geq 100$ esteve associado à incidência de 22,4 óbitos por 100 participantes em 12,5 anos (HR: 3,7; IC95% 1,5-10,0). 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 discriminar o risco cardiovascular em prevenção primária.

O estudo MESA³⁰ foi uma coorte prospectiva multicêntrica que avaliou a prevalência e a progressão da DCV subclínica, em indivíduos sem DCV prévia. Foram incluídos 6.814 homens e mulheres com idade entre 45 e 84 anos, sendo 9,8% com diabetes, para avaliar o poder preditivo e a melhora da reclassificação obtida pela adição da CAC (entre outros) ao escore de risco clínico para DCV Aterosclerótica (DCVA). A adição da CAC permitiu discriminar modestamente o risco, quando adicionado ao escore de risco clínico. A diferença na estatística C de Harrell foi significativa (0,74 vs. 0,76; $p = 0,04$), e a adição de CAC foi o único marcador que melhorou o escore de risco clínico.³⁰

Em pacientes com diabetes, CAC > 10 é preditor de mortalidade e eventos cardiovasculares futuros. Recomenda-se que pacientes com diabetes, com CAC > 10 sejam considerados de alto risco cardiovascular [I, A]

Resumo das evidências

Em metanálise de 8 estudos, incluindo 6.521 pacientes com diabetes,³¹ com seguimento médio de 5,18 anos, o Risco Relativo (RR) de desfechos compostos incluindo mortalidade por todas as causas e/ou eventos cardiovasculares, com CAC ≥ 10 vs. CAC < 10 foi de 5,47 (IC95% 2,59-11,53; $p < 0,001$).³¹ No entanto, é importante salientar que houve heterogeneidade significativa entre os estudos ($I^2 = 82,4\%$; $p < 0,001$). A presença de CAC > 10 apresentou sensibilidade de 94% e especificidade de 34% para o desfecho composto. Um maior índice de CAC implicou menor sensibilidade e maior especificidade. A comparação de CAC < 10 vs. todos os outros escores (CAC ≥ 100 , ≥ 400 e ≥ 1.000) esteve associada a aumento no risco de mortalidade por todas as causas e eventos cardiovasculares. Como esperado, a especificidade para CAC aumenta de acordo com o maior limiar deste escore. Para um indivíduo com diabetes e CAC < 10, a probabilidade pós-teste para o desfecho composto foi de 1,8%, representando redução de 6,8 vezes na probabilidade pré-teste de um desfecho cardiovascular. O estudo concluiu que CAC < 10 é útil para detectar indivíduos de baixo risco nessa população.

O *Diabetes Heart Study* (DHS) avaliou a mortalidade cardiovascular em 1.051 pacientes com diabetes seguidos por 7,4 anos. Observou-se associação positiva entre CAC e mortalidade no modelo ajustado para idade, sexo, raça, tabagismo e LDL-colesterol. Usando-se um grupo com CAC entre zero e 9 como referência, o estudo encontrou os seguintes riscos relativos, de acordo com a severidade da CAC: CAC 10 a 99: 1,40 (IC95% 0,57-3,74; $p = 0,47$); CAC 100 a 299: 2,87 (IC95% 1,17-7,77; $p = 0,02$); CAC 300 a 999: 3,04 (IC95% 1,32-7,90; $p = 0,008$); e CAC ≥ 1.000 : 6,71 (IC95% 3,09-16,87; $p = 0,0001$).³² Em 2013, os mesmos autores publicaram análise do escore de cálcio em comparação aos fatores de risco tradicionais na predição de mortalidade cardiovascular. A CAC melhorou a ASC-COR de 0,70 (IC95% 0,67-0,73) para 0,75 (IC95% 0,72-0,78). O índice de reclassificação no grupo de risco moderado (7 a 20% em 10 anos) foi de 0,34, o que significa que 34% dos indivíduos foram reclassificados em diferentes categorias de risco.³³

O escore de cálcio coronário supera a Espessura Médio-Íntima de Carótidas (EMIC) e o Índice Tornozelo-Braquial (ITB) na discriminação e reclassificação do risco cardiovascular, pelo menos em indivíduos não diabéticos [IIa, B]

Resumo das evidências

O estudo MESA comparou o desempenho de diferentes métodos de estratificação em uma população de risco intermediário, sem eventos cardiovasculares prévios (pontuação estimada de risco pelo escore de Framingham entre 5 e 20%).³³ Nesse estudo, a CAC adicionada ao escore

de Framingham melhorou significativamente a ASC-COR (0,784). Quando comparado à EMIC adicionada ao escore de Framingham, a ASC-COR (0,652) foi menor e, ao ITB adicionado ao escore de Framingham, ASC-COR foi ainda menor (0,650). Os índices de reclassificação de risco foram os seguintes: para a CAC, de 0,659; para EMIC, 0,102; e para o ITB, 0,036.³³ Embora os pacientes com diabetes não fossem parte do estudo, o escore de cálcio mostrou-se claramente superior a EMIC e ITB para prever o risco de eventos coronários.

A presença de placa carotídea é preditora de eventos adversos cardiovasculares maiores, além de reclassificar o risco. A adição de informações da placa, como aumento da EMIC (> 1,5 mm), é marcador de risco cardiovascular e pode ser utilizada para reclassificar pacientes de risco intermediário em alto risco [IIb, B]

Resumo das evidências

O estudo ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) seguiu 13.145 indivíduos sem DCV prévia (57% mulheres, idade $54,0 \pm 8,5$ anos, 10% com diabetes) por um período médio de 15,1 anos, sendo observados 1.812 casos de DAC.³⁴ Estudo com 7.463 homens e 5.682 mulheres (total de 13.145 participantes). A espessura médio íntima carotídea (EMIC) no percentil 25^o e 75^o, foi de 0,65 mm e de 0,84 mm para homens e 0,58 mm e 0,74 mm para mulheres, respectivamente. A presença de placa aterosclerótica aumentou o risco de eventos de 13,6% na população geral com EMIC no percentil < 25^o (17,4% em homens, 10,7% em mulheres) para 26,2%; em indivíduos com EMIC entre o percentil 25-75^o (33,5% para homens e 20,7% para mulheres) e 65,3% naqueles com EMIC no percentil > 75^o (73,1% em homens e 59,5% em mulheres), respectivamente. Quando avaliados por grupos de risco, a presença de placa reclassificou 24% no grupo de risco (0-5%); 34,3% no grupo (5-10%); 46,5% no grupo (10-20%); e 54,6% no grupo de risco > 20% em 10 anos. Quando a informação da placa (espessura anormal da parede) e a EMIC foram consideradas além dos fatores de risco, 8,6; 37,5; 38,3; e 21,5% da amostra geral foram reclassificadas em < 5; 5-10; 10-20; e > 20% de risco estimado em 10 anos, respectivamente. A presença de placa e os valores de EMIC reclassificaram 17,4; 32,8; 36,6; e 25,2% dos homens e 5,1; 40,2; 38,4; e 24,9% das mulheres nos mesmos grupos de risco.

O estudo de coorte prospectivo *Biolmage* (*Novel approaches to risk assessment in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease*) incluiu 5.808 adultos assintomáticos sem eventos cardiovasculares prévios para avaliar o papel da imagem vascular na predição de risco cardiovascular.³⁵ Todos os pacientes foram avaliados quanto ao escore de carga de placa carotídea com base em estudo carotídeo ultrassonográfico tridimensional e CAC no início, tendo sido seguidos por mediana de 2,7 anos. O desfecho principal do estudo foi a presença de eventos adversos maiores, definido como morte cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico. Os autores analisaram a carga da placa carotídea (cPC) pela soma das áreas das placas observadas ao longo de ambas as artérias carótidas e suas ramificações.

A cPC foi analisada em tercís. Após ajustes para fatores de risco e comparados com indivíduos sem cPC, as HR para os grandes desfechos nos tercís 1, 2 e 3 foram 0,78 (IC95% 0,31-1,91), 1,45 (IC95% 0,67-3,14) e 2,36 (IC95% 1,13-4,92), respectivamente. O índice de reclassificação melhorou significativamente em 23%. Assim, a detecção de aterosclerose carotídea subclínica melhorou a predição de risco e a reclassificação em comparação com os fatores de risco tradicionais.³⁵

Módulo 3 – rastreamento da isquemia miocárdica silenciosa

Um eletrocardiograma (ECG) de repouso deve ser considerado, pelo menos anualmente, em pacientes assintomáticos com diabetes, com risco intermediário, alto e muito alto [IIa, B]

Resumo das evidências

Com base em opinião de especialistas, recomenda-se um ECG de repouso anual para pacientes com diabetes com risco cardiovascular alto e muito alto, dado seu baixo custo, sua segurança e seu valor prognóstico das anormalidades, o que deve levar a uma investigação mais ampla.

No estudo EDIC (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*),³⁶ pacientes com diabetes tipo 1, com seguimento médio de 19 anos, foram submetidos a, pelo menos, um ECG anualmente. A presença de qualquer alteração ao ECG foi associada a risco duas vezes maior de eventos cardiovasculares, (HR: 2,10; IC95% 1,26-3,48) vs. a não anormalidade/ECG normal e 2,19 (IC95% 1,46-3,29) vs. nenhuma grande anormalidade.

No UKPDS, um em cada seis pacientes recém-diagnosticados com diabetes apresentava ECG com evidência de infarto do miocárdio silencioso.³⁷

O estudo MiSAD (*Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes*)³⁸ incluiu 925 pacientes com diabetes tipo 2 de risco intermediário a alto, assintomáticos, submetidos a teste ergométrico, o qual, se positivo, levou a realização da cintilografia do miocárdio. Do total, 12,1% pacientes apresentaram teste de esforço positivo para isquemia miocárdica e, destes, 6,4% tinham defeito perfusional à cintilografia miocárdica de esforço. A prevalência de DAC silenciosa foi de 6,4% (considerada resposta positiva em ambos os testes). Na análise multivariada, dentre os fatores de risco associados com a presença de DAC silenciosa, como idade, colesterol total e proteinúria, a presença de alterações do segmento ST-T ao ECG de repouso apresentou a razão de risco mais elevada (HR: 9,27; IC95% 4,44-19,38), sendo o único fator identificado tanto em mulheres quanto em homens. A cintilografia do miocárdio anormal previu eventos cardíacos em 5 anos (HR: 5,5; IC95% 2,4-12,3; $p < 0,001$). A relevância das alterações do seguimento ST-T no ECG de repouso como preditor de DAC silenciosa confirma a importância de se realizar ECG de repouso periódico em pacientes com diabetes tipo 2.

O rastreamento universal da DAC, por meio de pesquisa de isquemia miocárdica induzida por estresse, não reduziu desfechos cardiovasculares, não sendo recomendado em pacientes com diabetes assintomáticos, na ausência de anormalidades ao ECG de repouso, mesmo na presença de condição de alto risco para eventos cardiovasculares [III, A]

Resumo das evidências

O estudo randomizado, multicêntrico DIAD (*Detection of ischemia in asymptomatic diabetics*) avaliou se a detecção de IMS poderia reduzir eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes assintomáticos. Os participantes foram randomizados para serem submetidos, ou não, a exame de perfusão miocárdica com tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT, sigla do inglês *single-photon emission computed tomography*) para detecção de isquemia silenciosa induzida por estresse farmacológico com adenosina. Um total de 1.123 pacientes foi randomizado. Após seguimento médio de 4,8 anos, não houve diferenças significativas em relação à taxa de eventos entre os grupos com HR de 0,88 (IC95% 0,44-1,88).³⁹

Estudo randomizado prospectivo e multicêntrico DYNAMIT (*Do You Need to Assess Myocardial Ischemia in Type 2 Diabetes*)⁴⁰ avaliou a presença de isquemia miocárdica pela cintilografia, induzida por teste de exercício com bicicleta ou estresse com dipiridamol, em 631 pacientes com diabetes assintomáticos e sem evidência de DAC. O estudo foi descontinuado prematuramente por dificuldades de recrutamento, além de taxa de eventos mais baixa do que o esperado. Não houve diferenças significativas em relação aos desfechos cardiovasculares, entre os grupos submetidos ou não à triagem para detecção de IMS (HR: 1,00; IC95% 0,59-1,71). Em metanálise dos ensaios DYNAMIT e DIAD,³⁹ os resultados não foram diferentes, com intervalos de confiança mais estreitos para cada desfecho.

O estudo prospectivo multicêntrico BARDOT (*Progression to overt or silent CAD in asymptomatic patients with diabetes mellitus at high coronary risk*)⁴¹ avaliou prevalência, progressão, tratamento e desfechos da DAC silenciosa em 400 pacientes assintomáticos com diabetes com alto risco cardiovascular, sem história ou sintomas de DAC. Os pacientes foram submetidos à indução de isquemia com estresse físico ou farmacológico e avaliação da perfusão miocárdica por SPECT, no basal e após 2 anos.⁴¹ Pacientes com perfusão normal receberam cuidados habituais, enquanto aqueles com alterações de perfusão receberam tratamento medicamentoso isolado ou combinado ao tratamento invasivo. Alterações de perfusão foram encontradas em 22% dos pacientes. Os pacientes com perfusão normal apresentaram baixa taxa de primeira manifestação de DAC, em comparação aos com alterações de perfusão. Aqueles com perfusão miocárdica normal apresentaram, em 2 anos, taxa de eventos cardiovasculares acima de 2,9%, mortalidade cardíaca de 0,7% e presença de nova isquemia de 3,2%. Pacientes com perfusão anormal apresentaram taxa de progressão sete vezes maior para DAC manifesta, independente da terapia.⁴¹ No entanto, embora os resultados do estudo BARDOT sugerissem a necessidade de triagem e tratamento de pacientes de alto risco com base na perfusão miocárdica, é importante ressaltar que apenas cerca

Diretrizes

de 20% dos pacientes com perfusão anormal seriam submetidos a terapia anti-iscêmica. Os achados do estudo BARDOT são preliminares e ainda exigem confirmação. Uma estratégia medicamentosa e invasiva combinada pode reduzir a progressão de DAC assintomática detectada por cintilografia, em comparação com a terapia medicamentosa isolada. Assim, a triagem universal não pode ser indicada atualmente em pacientes de alto risco, até que dados mais robustos estejam disponíveis.

Considerar a investigação de isquemia miocárdica em pacientes com diabetes, assintomáticos e na presença de alterações de ECG de repouso, e em pacientes que apresentam sintomas atípicos (dispneia inexplicada, dor torácica atípica ou desconforto), evidência de doença vascular associada (sopros carotídeos, ataque isquêmico transitório, AVC, doença arterial periférica) e CAC muito alta (> 400), quando disponível [IIa, B]

Resumo das evidências

Em subestudo do UKPDS de 30 anos,³⁷ os dados de 5.102 pacientes com diabetes foram analisados por regressão proporcional de Cox para avaliar desfechos guiados por presença de IMS. Dos pacientes de 1.967 com dados basais completos, 326 (16,6%) apresentaram evidência de IMS pelo ECG na inclusão. Um em cada seis pacientes do UKPDS com diabetes recém-diagnosticado apresentou evidência de IMS, que foi associada, de forma independente, a um risco aumentado de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) e mortalidade por todas as causas.

Raggi et al.²⁶ realizaram seguimento de 10 anos em 377 indivíduos assintomáticos (903 com diabetes) com escore de cálcio basal disponível. Foram usados modelos de regressão proporcional de Cox, com e sem ajuste para outros fatores de risco, para prever a mortalidade por todas as causas como desfecho primário. A mortalidade por todas as causas foi maior em pacientes assintomáticos com diabetes em proporção a CAC de triagem. Em um modelo ajustado de risco, houve interação significativa da CAC com diabetes ($p < 0,00001$), indicando que, para cada aumento na CAC, houve incremento maior na mortalidade para pacientes diabéticos em comparação com não diabéticos. A mortalidade de pacientes diabéticos com CAC > 400 no estudo foi de cerca de 10% em 4 a 5 anos, ou seja, maior do que a dos não diabéticos.

O teste ergométrico deve ser considerado na investigação inicial de isquemia na maioria dos pacientes assintomáticos, exceto na presença de alterações no ECG de repouso, que impeçam a interpretação ou incapacitem realizar esforço físico. Nestes casos, a ecocardiografia com estresse farmacológico, a cintilografia de perfusão miocárdica, a angiotomografia computadorizada coronária (ATCC) e a ressonância magnética cardíaca com perfusão miocárdica são opções razoáveis [IIa, C]

Resumo das evidências

O teste de esforço na esteira é amplamente utilizado para detecção de DAC na população em geral, porque é facilmente

realizado, possui um valor preditivo relativamente bom e é economicamente acessível. Em pacientes diabéticos, o valor preditivo negativo do teste ergométrico é de 87%, com especificidade de 75%. Lyster et al.⁴² estudaram 2.854 homens com diabetes (idade média 49,5 anos) submetidos a teste ergométrico máximo e acompanhados por, em média, 16 anos. Aqueles com ECG de esforço normal apresentaram maior sobrevida livre de DAC, enquanto pacientes com resultado anormal ou que não conseguiram realizar o exercício máximo evoluíram com menores taxas de sobrevida sem DAC.

A cintilografia do miocárdio (SPECT) com tálio ou a cintilografia miocárdica de perfusão com Tc-99m sestamibi fornecem ampla gama de informações, incluindo localização e extensão da isquemia e função ventricular esquerda. Esta modalidade pode ser associada a agentes farmacológicos (dipiridamol, adenosina) para indução de estresse. Em indivíduos com diabetes, o SPECT tem maior sensibilidade (80 a 90%) e especificidade (75 a 90%) do que o teste ergométrico.⁴³ A alternativa para o rastreamento de isquemia é a ecocardiografia de estresse, usando exercício ou estresse farmacológico com dobutamina. O ecocardiograma de estresse detecta possíveis anormalidades no movimento segmentar da parede ventricular, fornecendo informações sobre a intensidade da isquemia e a função ventricular esquerda. Sensibilidade e especificidade são 81 e 85%, respectivamente, em pacientes diabéticos assintomáticos.⁴⁴ A imagem de perfusão pela ressonância cardíaca apresenta sensibilidade de 86,5% e especificidade de 83,4% para detectar estenose coronária angiograficamente significativa (> 50% de artéria coronária esquerda ou 70% doença de ramo), sendo alternativa para pacientes que não podem praticar exercícios.⁴⁵

A ATCC não deve ser usada rotineiramente em pacientes assintomáticos com diabetes, pois não reduz o risco de eventos cardiovasculares quando utilizada para estratificação de risco dessa população [III, B]

Resumo das evidências

O estudo FACTOR 64 (*Effect of Screening for Coronary Artery Disease Using CT Angiography on Mortality and Cardiac Events in High-Risk Patients With Diabetes*)⁴⁶ avaliou se a ATCC de rotina reduziria os desfechos clínicos em pacientes assintomáticos com diabetes tipo 1 ou 2. Pacientes com pelo menos 5 anos de diabetes foram incluídos e distribuídos aleatoriamente para ATCC ou tratamento clínico otimizado. Os resultados da ATCC foram utilizados para tomada de decisões clínicas. Os pacientes não selecionados para ATCC receberam tratamento padrão para os fatores de risco, e os médicos foram encorajados a atingirem metas terapêuticas, de acordo com as diretrizes atuais (hemoglobina glicada < 7,0%, LDL-colesterol < 100 mg/dL e Pressão Arterial Sistólica - PAS < 130 mmHg). Pacientes no braço ATCC com artérias coronárias normais permaneceram na terapia padrão. Já os pacientes que apresentaram lesões proximais moderadas ou severas, lesões distais ou escore CAC > 10 foram recomendados a seguirem alvos de tratamento mais agressivos (LDL-colesterol < 70 mg/dL, HDL-colesterol > 50 mg/dL, Triglicerídeos (TG) < 150 mg/dL, hemoglobina glicada < 6,0% e PAS < 120 mmHg). Aqueles com estenose importante foram submetidos à cineangiogramia invasiva, e a decisão

sobre revascularização ficou a critério do médico assistente. Pacientes com lesões moderadas foram submetidos à avaliação de isquemia miocárdica. Foram randomizados 900 pacientes, sendo 452 para ATCC, com seguimento médio de 4 anos. A duração média do diabetes no grupo não submetido à ATCC foi de 13,5 anos, contra 12,3 anos no braço ATCC. A taxa de eventos do desfecho primário (mortalidade total, IAM não fatal ou angina instável) foi semelhante, com 28 eventos (6,2%) no grupo ATCC vs. 34 eventos (7,6%) no controle (HR: 0,80; IC95% 0,49- 1,32; $p = 0,38$). Não foram observadas diferenças entre os grupos em relação ao desfecho secundário (principais eventos cardiovasculares isquêmicos). A taxa de eventos observados foi menor do que o esperado para o tamanho da amostra, o que pode explicar os resultados negativos. Os pacientes com diabetes cujos fatores de risco estavam bem controlados não se beneficiaram da triagem pela ATCC como medida preventiva para reduzir o risco de eventos cardiovasculares. Assim, a ATCC não pode ser recomendada para o rastreio de pacientes assintomáticos com diabetes neste momento.

Em pacientes nas categorias de risco baixo ou intermediário, com sintomas atípicos, a ATCC pode ser considerada para descartar isquemia miocárdica, pois possui elevado valor preditivo negativo [IIb, B]

Resumo das evidências

Hadamitzky et al.⁴⁷ avaliaram o papel da ATCC na predição de eventos cardiovasculares em 140 indivíduos com diabetes e 1.782 sem diabetes seguidos por, aproximadamente, 33 meses. Os indivíduos apresentaram sintomas atípicos de DAC ou outros fatores de risco. Os pacientes com diabetes e carga de placa elevada, assim como aqueles com diversos segmentos coronarianos com placa aterosclerótica (calcificada ou não), apresentaram taxa de eventos maior do que aqueles sem diabetes (1,8% vs. 0,5% ao ano). A carga de placa foi o melhor marcador de eventos coronários, mesmo quando ajustado para o escore de cálcio.

Módulo 4 – gerenciamento da hiperglicemia

Metas

Em pacientes adultas, não grávidas, portadoras de DM tipo 1 ou 2, e na ausência de comprometimento cognitivo grave ou redução da expectativa de vida, o alvo recomendado para o controle glicêmico é a hemoglobina glicada HbA1c abaixo de 7,0% [I A]

Resumo das evidências

O DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*)⁴⁸ e UKPDS⁴⁹ demonstraram que manter HbA1c abaixo de 7% reduz as complicações microvasculares no diabetes tipo 1 e 2. Em indivíduos com DM tipo 1, a adoção de controle intensivo da glicemia objetivando HbA1c abaixo de 7% nos primeiros 6 anos de diabetes pode promover redução de 57% na ocorrência de infarto não fatal do miocárdio, AVC e morte por DCV no seguimento de

longo prazo (9 anos), conforme observado no estudo DCCT/EDIC.^{50,51} Da mesma forma, no diabetes tipo 2, o controle intensivo da glicemia diminuiu os desfechos cardiovasculares a longo prazo (após 10 anos) quando adotados em pacientes com diabetes recém diagnosticados⁵².

Alvos mais rigorosos de HbA1c foram avaliados em três ensaios clínicos randomizados: ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*)⁵³, ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon modified release controlled evaluation*)⁵⁴ e VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*)⁵⁵. Estes estudos não detectaram redução nos desfechos cardiovasculares quando o controle intensivo (HbA1c < 6,5%) foi implementado. Os estudos ADVANCE (n = 11.140), ACCORD (n = 10.251) e VADT (n = 1.791) avaliaram pacientes com diabetes tipo 2 e DCV ou fatores de risco e diabetes, com duração média de 8 a 11,5 anos de doença, avaliando a incidência de DCV após tratamento intensivo vs. tratamento convencional. A HbA1c média final foi de 6,5 vs. 7,3% (ADVANCE), 6,4 vs. 7,5% (ACCORD) e 6,9 vs. 8,4% (VADT). No ACCORD, mas não nos outros estudos, houve aumento de 22% na mortalidade por todas as causas associado ao tratamento intensivo.

Alvos de HbA1c menos rigorosos (abaixo de 8,0%) são razoáveis em pacientes com história conhecida de hipoglicemias graves e frequentes, diabetes de longa data, baixa expectativa de vida, comorbidades importantes e complicações vasculares estabelecidas, bem como em pacientes menos motivados e naqueles não aderentes ou com reduzida capacidade de autocuidado, recursos limitados e sistema de apoio limitado [IIa, B]

Resumo das evidências

O controle rigoroso da glicemia pode ser prejudicial em muitos pacientes, particularmente nos idosos e naqueles com outras doenças, especialmente as cardiovasculares.⁵⁶ É necessário o controle glicêmico intensivo por 8 anos para haver melhora de resultados microvasculares. Os dados de ensaios controlados randomizados sugerem que o controle glicêmico intensivo aumenta o risco de hipoglicemia grave em 1,5 a 3 vezes.⁵⁷

Dados observacionais das admissões de emergência de uma década mostraram aumento consistente de hipoglicemia grave neste período, especialmente em pacientes com diabetes tipo 2 com HbA1c mais baixa, com maior número de medicações e doenças associadas.^{58,59} A hipoglicemia nestes pacientes tem sido associada ao aumento da mortalidade, maior risco de demência, quedas, fraturas relacionadas com quedas, eventos cardiovasculares e baixa qualidade de vida.⁶⁰ Os mecanismos pelos quais a hipoglicemia aguda pode desencadear isquemia, arritmia e eventos cardiovasculares incluem aumento nos níveis de epinefrina e norepinefrina, que podem aumentar a frequência e/ou contratilidade cardíaca, incrementando o consumo de oxigênio pelo miocárdio, ao mesmo tempo em que precipitam a vasoconstrição e a agregação plaquetária. Ainda, a hipoglicemia aguda, na presença de hipocalcemia, prolonga a repolarização cardíaca e aumenta o intervalo QT, favorecendo um estado pró-arritmogênico.⁶⁰

Em análise brasileira multicêntrica de pacientes portadores de diabetes seguidos por 12 meses, a incapacidade de atingir

Diretrizes

os alvos de HbA1c foi associada a menor taxa de sobrevivência livre de eventos (mortalidade por todas as causas, parada cardíaca não fatal, infarto do miocárdio ou AVC) em comparação com o bom controle metabólico ($p < 0,041$). Nesse estudo, os alvos de HbA1c de 8,0 e 7,0% foram considerados em pacientes sem um evento cardiovascular prévio vs. aqueles com evento cardiovascular prévio.⁶¹

Os pacientes com recursos limitados, sistema de apoio limitado, menor motivação, não aderentes e com reduzida capacidade de autocuidado não são candidatos ao controle rigoroso de glicose, pois o risco de hipoglicemia tende a ser maior.⁶²

Considerando o alto risco de hipoglicemia decorrente do controle metabólico rigoroso, especialmente em pacientes idosos e naqueles em que este efeito adverso pode ser mais prejudicial, os alvos devem ser individualizados. Isto também deve ser feito em pacientes com história conhecida de eventos hipoglicêmicos graves e frequentes, doença de longa duração, baixa expectativa de vida, comorbidades graves e complicações vasculares estabelecidas.⁶³ Considerando estes dados e os resultados de estudos observacionais, os danos associados a um alvo de HbA1c inferior a 7,5% ou superior a 9% são superiores aos benefícios na maioria dos adultos com mais de 65 anos.^{57,64}

Os dados para orientar este tipo de tratamento individualizado são derivados de evidências fracas. No entanto, a alta frequência de fatores de risco para a hipoglicemia e seu impacto adverso, bem como os benefícios marginais do controle rigoroso em indivíduos com baixa expectativa de vida, sugerem a necessidade de reduzir o tratamento excessivo, particularmente entre os idosos e os outros grupos acima citados.^{56,60,64}

Pacientes hospitalizados

Em pacientes hospitalizados com IAM, recomenda-se que a glicemia seja mantida entre 130 e 200 mg/dL por infusão de insulina intravenosa contínua, seguida de bom controle metabólico em longo prazo [I, B]

Resumo das evidências

O estudo DIGAMI (*Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus*)⁶⁵ incluiu 620 pacientes com diabetes e IAM, tendo sido utilizadas as seguintes estratégias: infusão intravenosa de insulina e glicose nas primeiras 24 horas com alvo glicêmico entre 126 e 196 mg/dL, seguida de administração subcutânea de insulina quatro vezes ao dia durante 3 meses, vs. terapia insulínica padrão, conforme indicado clinicamente no momento do estudo. O tratamento com insulina na fase aguda proporcionou melhor controle glicêmico durante a internação, aos 3 meses e 1 ano, além de menores taxas de mortalidade em 1 e 3,4 anos de seguimento.

No ensaio DIGAMI-2,⁶⁶ o uso de insulina durante a hospitalização e após a alta foi comparado à terapia com insulina somente durante a hospitalização e o tratamento habitual ao longo do período. O controle glicêmico e os desfechos cardiovasculares foram semelhantes nos dois grupos.

No estudo HI-5 (*The Hyperglycemia: intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction*),⁶⁷

240 pacientes portadores de diabetes, ou não, e glicemia ≥ 140 mg/dL foram incluídos na admissão hospitalar por IAM e randomizados para controle glicêmico rigoroso (alvo glicêmico 72 a 180 mg/dL) com insulina mais infusão de glicose intravenosa por pelo menos 24 horas ou terapia convencional (terapia usual). Após a alta, os pacientes foram acompanhados por seu médico, com a recomendação de manter HbA1c $< 7\%$. Os grupos tiveram taxas de mortalidade intra-hospitalares semelhantes.

Em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, recomenda-se que a glicemia seja mantida entre 120 e 150 mg/dL por meio de infusão de insulina intravenosa contínua durante o período de hospitalização [I A]

Resumo das evidências

A hiperglicemia, antes ou após a cirurgia cardíaca, tem sido associada a maior risco de complicações (morte, ventilação mecânica prolongada, insuficiência renal, AVC e infecção profunda de esterno).^{68,69}

O estudo observacional *Portland Diabetes Project* avaliou a relação entre hiperglicemia e desfechos adversos da cirurgia cardíaca em pacientes portadores de diabetes. A insulina intravenosa contínua, ajustada com avaliação frequente da glicemia, foi utilizada com base em um protocolo padronizado realizado por enfermeiros. O alvo inicial de glicose foi de 150 a 200 mg/dL. Este foi, mais tarde, alterado para 125 a 175 mg/dL e, em seguida, para 100 a 150 mg/dL. O uso deste protocolo vs. insulina subcutânea de acordo com os níveis de glicose (controle histórico) foi associado com redução de taxas de infecção⁷⁰ e morte em cerca de 50% dos pacientes.⁷¹

Estudo controlado randomizado com pacientes cirúrgicos em unidade intensiva coronária (63% de cirurgia cardíaca e 13% de diabetes) mostrou benefício do controle glicêmico intensivo (alvo de glicemia entre 80 e 110 mg/dL com a infusão de insulina) vs. controle glicêmico usual (glicemia entre 180 e 200 mg/dL) sobre mortalidade, infecção, insuficiência renal aguda com necessidade de hemodiálise, transfusão de sangue e polineuropatia em pacientes críticos. No entanto, o controle glicêmico intensivo esteve associado a maiores taxas de hipoglicemia.⁷²

Já o estudo multicêntrico NICE-SUGAR (*Normoglycaemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation*), 20% dos 37% de unidade cirúrgica? Ou do total?

Se for do total, trocar para: realizado em unidades coronárias clínicas (63% dos pacientes) e cirúrgicas (37% dos pacientes), sendo 20% deles com história de diabetes, mostrou que o controle glicêmico intensivo (alvo < 108 mg/dL) vs. controle usual (glicemia entre 140 e 180 mg/dL) aumentou as taxas de mortalidade e hipoglicemia.⁷³ Metanálise, incluindo dados do estudo NICE-SUGAR, com análise separada das unidades de terapia intensiva clínicas e cirúrgicas, mostrou que o controle rigoroso da glicemia não reduziu a mortalidade na unidade clínica, mas pode trazer benefícios aos pacientes cirúrgicos quando o alvo glicêmico é abaixo de 150 mg/dL.⁷⁴ Um pequeno estudo randomizado comparando dois alvos glicêmicos (90 a 120 mg/dL vs. 120 a 180 mg/dL) em pacientes com diabetes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio apresentou maior risco de hipoglicemia e ausência de benefício com controle mais rigoroso da glicemia.⁷⁵

Um regime de insulina basal mais correção em bólus (uma estratégia usando doses múltiplas de insulinas de ação curta e longa) é uma opção razoável para corrigir a hiperglicemia em pacientes com diabetes hospitalizados e não críticos. [IIa, B]. O uso de insulina escalonada (sliding scale), de acordo com a glicemia no ambiente hospitalar, é desencorajado [III, C]

Resumo das evidências

A hiperglicemia em pacientes internados com diabetes é muito comum. Ensaios clínicos retrospectivos e randomizados em populações cirúrgicas mostraram que a hiperglicemia no diabetes está associada a aumento do tempo de internação, complicações hospitalares, utilização de recursos e mortalidade.^{76,77}

Estudo controlado randomizado mostrou que o tratamento com bólus basal (glargina e glulisina) melhorou o controle glicêmico e reduziu complicações hospitalares (infecção de feridas, pneumonia, insuficiência renal aguda e bacteremia) em comparação com a insulina ultrarrápida (glulisina) escalonada de acordo com a glicemia em pacientes pós-cirurgia geral, portadores de diabetes tipo 2.⁷⁸

Alguns estudos clínicos randomizados foram realizados em pacientes com diabetes tipo 2 hospitalizados por condições não cirúrgicas. Nesta população, o tratamento bólus basal (glargina e glulisina, ou NPH e regular) também melhorou o controle glicêmico em comparação com a insulina escalonada de acordo com a glicemia.^{79,80}

Tratamento ambulatorial: monoterapia

Em pacientes portadores de DM tipo 2 recém-diagnosticados, a metformina associada a medidas não farmacológicas, incluindo atividade física e tratamento nutricional para controle de peso, é recomendada como terapia de primeira linha [I, A]

Resumo das evidências

A metformina tem perfil eficaz e seguro, com importantes efeitos metabólicos e benefícios cardiovasculares. Devido a seu efeito na redução de eventos cardiovasculares e mortalidade, sua eficácia na redução da glicemia com baixa incidência de hipoglicemia, seu baixo custo, seus efeitos adversos toleráveis e sua não associação com ganho de peso, trata-se do agente de escolha como primeira linha de tratamento de hiperglicemia no diabetes tipo 2.⁸¹ A titulação ou a adição de outros fármacos hipoglicemiantes deve ser implementada o mais rapidamente possível, para evitar a inércia na obtenção de metas de glicose.

Em pacientes que não toleram metformina, qualquer outro medicamento antidiabético pode ser recomendado como monoterapia, exceto se houver contraindicação [I, C]

Resumo das evidências

O UKPDS analisou 5.102 pacientes portadores de diabetes tipo 2 recentemente diagnosticados, seguidos entre 1977 e 1997, e identificou que o controle intensivo da glicemia com sulfonilureia ou terapia com insulina diminui a progressão

da doença microvascular e também pode reduzir o risco de eventos cardíacos. Em pacientes obesos, o UKPDS mostrou que a metformina tem eficácia semelhante às sulfonilureias para controle de glicose.^{52,82,83}

O estudo UKPDS 34 (*Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes*) investigou se o controle intensivo de glicose com metformina possui alguma vantagem ou desvantagem. Uma análise de subgrupos comparou 411 pacientes com diabetes tipo 2 com excesso de peso (> 120% peso ideal) tratados com dieta isoladamente, comparados com 342 pacientes que usaram metformina, objetivando glicemia em jejum < 110 mg/dL. Foi observada Redução de RR (RRR) de 32% (p = 0,002) de qualquer complicação relacionada ao diabetes, RRR de 42% para qualquer morte relacionada ao diabetes (p = 0,017) e RRR de 36% para mortalidade por todas as causas (p = 0,011).

Em pacientes com insuficiência renal, as possíveis substituições de medicamentos anti-hiperglicêmicos para diabetes tipo 2 estão indicadas na (Tabela 2)

Tratamento ambulatorial: segundo agente

Em pacientes assintomáticos diagnosticados recentemente com diabetes tipo 2 e HbA1c > 8,5%, o tratamento farmacológico combinado, consistindo em metformina mais um segundo agente anti-hiperglicêmico, deve ser considerado como terapia de primeira linha [IIa, C]

Resumo das evidências

Esta é uma recomendação baseada em opinião de especialistas, sem base em evidências publicadas. A maioria dos membros do painel recomenda iniciar a terapia combinada com metformina quando a HbA1c está acima de 8,5% para obtenção precoce do controle glicêmico desejado. Todos os esforços devem ser feitos para prevenir a hiperglicemia grave em pacientes que nunca receberam tratamento para diabetes tipo 2.

Em pacientes que não atingem os níveis de HbA1c alvo com monoterapia, qualquer fármaco antidiabético é potencialmente eficaz como opção adicional à metformina para o controle glicêmico. Não há evidências de diferenças significativas entre as classes de agentes antidiabéticos quando utilizados como segunda terapia adicionada à metformina [I, A]. A terapia farmacológica para controlar a glicemia no paciente com diabetes tipo 2 deve ser individualizada com base na eficácia, no mecanismo de ação, na presença de comorbidades, no risco de hipoglicemia, no ganho de peso, nos efeitos adversos e em custos [I, C]

Resumo das evidências

Uma metanálise,⁸⁴ incluindo 27 estudos randomizados com 11.198 pacientes portadores de diabetes tipo 2, mostrou redução semelhante de HbA1c entre diferentes

Tabela 2 – Ajuste pela função renal de medicamentos anti-hiperglicêmicos

Droga	Dose diária máxima	TFG estimada (mL/min)		
		45-60	30-45	< 30
Insulina, UI	Variável	NN	NN	NN
Pioglitazona, mg	45	NN	NN	NN
Linagliptina, mg	5	NN	NN	NN
Sitagliptina, mg	100	50	50	25
Vildagliptina, mg/dia	100	50	50	50
Saxagliptina mg	5	2,5	2,5	2,5
Alogliptina, mg	25	12.5	12.5	6.25
Metformina, mg/dia	< 2550	< 2.000	< 1.000	NR
Glimepirida, mg	8	1	1	NR
Gliclazida, mg/dia	120	NN	NN	NR
Glibenclamida, mg/dia	20	NR	NR	NR
Nateglinide, mg/refeição	120	60	60	NR
Repaglinida, mg/refeição	1	0,5	0,5	0,5
Acarbose, mg	300	150	150	NR
Exenatide, mcg/dia	20	NN	10	NR
Liraglutide, mg/dia	1,8	NN	NN	NR
Lixisenatide, mcg	20	NN	NR	NR
Dulaglutide, mg/semana	1,5	NN	NN	NR
Canagliflozina, mg/dia	300	100	NR	NR
Empagliflozina, mg/dia	25	NN	NN	NR
Dapagliflozina, mg/dia	10	NN	NR	NR

TFG: taxa de filtração glomerular; NN: não necessário; NR: não recomendado.

classes de agentes antidiabéticos em comparação com o placebo. A comparação do tratamento misto mostrou as seguintes reduções na HbA1c: sulfonilureias, 0,79%; glinidas, 0,65%; tiazolidinedionas, 0,85%; inibidores de alfa-glucosidase, 0,64%; inibidores de DPP-4, 0,78%; e análogos de GLP-1, 0,97%. Tiazolidinedionas, sulfonilureias e glinidas foram associadas ao aumento leve de peso, enquanto que os análogos de GLP-1 foram associados a uma diminuição significativa no peso corporal em comparação com o placebo (-1,74 kg). Não houve alteração de peso associada a inibidores de alfa-glucosidase ou inibidores de DPP-4. Sulfonilureias e glinidas foram associadas a maior risco de hipoglicemia em comparação com placebo.⁸⁴ A escolha do segundo agente antidiabético deve basear-se em eficácia, idade, mecanismo de ação, risco de hipoglicemia, presença de comorbidades, expectativa de vida, ganho ou perda de peso, efeitos adversos e potenciais de proteção cardiovascular.⁸⁵

Tratamento ambulatorial: terceiro agente

Também não há diferença na redução da HbA1c quando diferentes classes de medicamentos são usadas como terceira opção para o tratamento do diabetes tipo 2. Este painel recomenda que qualquer droga antidiabética possa ser uma opção como terceiro agente para o controle glicêmico, desde que o mecanismo de ação não seja semelhante ao dos agentes já em uso [I, C]

Resumo das evidências

Metanálise que incluiu 18 estudos randomizados (n = 4.535) comparou a eficácia dos agonistas de GLP-1, inibidores de DPP-4, tiazolidinedionas e inibidores de alfa-glucosidase na redução da HbA1c, peso corporal e ocorrência de hipoglicemia grave, quando um terceiro fármaco foi adicionado ao regime de metformina mais

sulfonilureia.⁸⁶ Apesar das limitações, como a maioria dos estudos era de curta duração, com qualidade variável e base em comparações indiretas, a metanálise mostrou que todas as classes de antidiabéticos estavam associadas a reduções significativas nos níveis de HbA1c em comparação com o placebo. A redução média global da HbA1c foi de -0,96% (tiazolidinedionas, -1,15%; acarbose, -0,6%; agonistas de GLP-1, -1,04%; e inibidores de DPP-4, -0,89%). Não houve diferença na eficácia entre as classes de medicamentos, ao adicionar um terceiro agente ao tratamento de pacientes portadores de diabetes tipo 2 que já recebiam metformina e uma sulfonilureia.⁸⁷

A terapia com insulina (com ou sem agentes adicionais) deve ser considerada a qualquer momento em pacientes portadores de diabetes tipo 2 que apresentam níveis persistentemente elevados na glicemia, apesar das combinações de agentes antidiabéticos, ou em pacientes sintomáticos [I, C]

Resumo das evidências

Após pelo menos 3 meses usando metformina mais um segundo agente antidiabético, se o alvo glicêmico não for atingido, deve ser escolhido um terceiro medicamento, levando em consideração o alvo terapêutico estabelecido, a idade, as limitações do paciente, as ações e efeitos colaterais de cada medicamento. Considere iniciar a terapia com insulina (com ou sem agentes adicionais) em pacientes com diabetes tipo 2 que permanecem sintomáticos (com perda de peso, cetose, poliúria ou polidipsia) e/ou que apresentam níveis elevados de glicemia ou HbA1c⁸⁵

A insulina é uma opção segura para o controle glicêmico em pacientes portadores de diabetes tipo 2 tratados com um ou mais agentes antidiabéticos e que não atingiram os alvos de HbA1c ou que apresentam sintomas típicos de hiperglicemia, mesmo na presença de alto risco cardiovascular [I, A]

Resumo das evidências

O UKPDS⁵² e ORIGIN⁸⁷ são ensaios randomizados controlados para tratamento do diabetes tipo 2 que utilizaram insulina humana e análogo de insulina glargina, respectivamente, e que avaliaram resultados cardiovasculares em longo prazo. O UKPDS mostrou redução de 15% no infarto do miocárdio e redução de 13% de morte entre pessoas com diabetes tipo 2 recém-diagnosticado tratados de forma intensiva com agentes antidiabéticos e insulina, conforme necessário para atingir HbA1c de 7,0% vs. cuidados habituais. O seguimento médio foi de 10 anos.⁵²

No estudo ORIGIN,⁸⁷ os participantes foram randomizados aleatoriamente para o uso de insulina glargina noturna adicionada ao seu regime anti-hiperglicêmico preexistente ou para cuidados padrão (tratamento de acordo com o critério do investigador em alinhamento com as diretrizes locais). O estudo incluiu 12.537 pessoas, 88% das quais portadores de diabetes tipo 2, das quais 59% tiveram um evento cardiovascular prévio. Após um seguimento médio de

6,2 anos, não foram encontradas diferenças entre os grupos quanto ao desfecho composto de infarto do miocárdio não fatal, AVC não fatal ou morte cardiovascular. Estes dados indicam que o tratamento com insulina basal (insulina humana ou análogo de insulina) é seguro em indivíduos com diabetes tipo 2, com ou sem eventos cardiovasculares preexistentes.

No estudo DEVOTE (*Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes*), 7.637 pacientes com diabetes tipo 2 foram randomizados para receber insulina degludeca ou insulina glargina 100 UI. O desfecho primário (infarto do miocárdio não fatal, AVC não fatal e morte cardiovascular) ocorreu em 8,5% dos pacientes tratados com degludeca e em 9,3% daqueles tratados com glargina (HR de 0,91; valor de p não significativo). Pacientes tratados com degludeca apresentaram taxas significativamente mais baixas de hipoglicemia grave em comparação com o grupo glargina 100 UI (p < 0,001).⁸⁸

Risco cardiovascular

Em pacientes diabéticos tipo 2 com muito alto risco (presença de DACL, com eventos cardiovasculares prévios), a adição de um inibidor de SGLT-2 que tenha demonstrado benefício cardiovascular e redução da mortalidade total pode ser útil para reduzir o risco, pois diminui a incidência de eventos cardiovasculares nesta população [IIa, A]

Resumo das evidências

O estudo EMPA-REG (*Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*) com a empagliflozina, um inibidor do cotransportador de glicose e sódio (SGLT2), avaliou 7.020 pacientes de alto risco portadores de diabetes tipo 2. Após 3,1 anos, a terapia com empagliflozina foi associada à redução de 14% no desfecho primário, composto de mortalidade cardiovascular, IAM não fatal e AVC não fatal (10,5% vs. 12,1%; p = 0,04; Número Necessário para Tratar - NNT: 62), bem como redução na mortalidade por todas as causas (5,7% vs. 8,3%; p < 0,001; RRR -32%; NNT 38). Houve também redução na mortalidade cardiovascular (3,7% vs. 5,9%; p < 0,001; RRR -38%; NNT 45).⁸⁹ Curiosamente, a redução da HbA1c com a empagliflozina foi modesta (0,5%). Os mecanismos pelos quais o medicamento pode ter levado a este resultado significativo ainda estão sendo estudados.

O programa CANVAS (*Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes*) avaliou 10.142 pacientes com diabetes tipo 2, incluindo indivíduos com DCV estabelecida (prevenção secundária) e pacientes com alto risco de eventos cardiovasculares (prevenção primária). Os pacientes foram randomizados para canagliflozina (100 mg e 300 mg) ou placebo e seguidos para uma média de 188,2 semanas. A terapia com canagliflozina foi associada a uma redução de 14% no desfecho primário composto da mortalidade cardiovascular, IAM não fatal e AVC não fatal (ocorrendo em 26,9 vs. 31,5 participantes por 1.000 pacientes-ano). No grupo de pacientes que receberam a canagliflozina, foi observado aumento significativo nas taxas de amputação (6,3% vs. 3,4%; p < 0,001) e fraturas ósseas (15,4% vs. 11,9%; p = 0,02).⁹⁰

Diretrizes

Em pacientes diabéticos tipo 2 com DACL (ou seja, pacientes com muito alto risco), a adição de um análogo do receptor de GLP-1 que demonstrou benefício cardiovascular pode ser útil para reduzir o risco cardiovascular, pois parece diminuir a incidência de eventos nesta população [IIa, A]

Resumo das evidências

O estudo LEADER (*Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*), com liraglutida, um análogo de GLP-1, avaliou 9.340 pacientes portadores de diabetes tipo 2 com perfil de alto risco cardiovascular. Após 3,8 anos de seguimento, a liraglutida foi associada à redução de 13% no desfecho primário composto de mortalidade cardiovascular, IAM não fatal e AVC não fatal (13% vs. 14,9%; $p = 0,01$). Houve reduções na mortalidade cardiovascular (4,7% vs. 6%; $p = 0,007$; RRR -22%) e mortalidade por todas as causas (8,2% vs. 9,6%; $p = 0,02$; RRR -15%). Não houve redução na incidência de IAM não fatal, AVC não fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca.⁹¹

O estudo SUSTAIN-6 (*Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*) analisou 3.297 pacientes com diabetes tipo 2 de longa data (duração média da doença de 13,9 anos) e DCV estabelecida, Doença Renal Crônica (DRC) ou ambos, em um regime de cuidados padrão. Estes pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber semaglutida semanalmente (0,5 ou 1,0 mg) ou placebo durante 104 semanas. Após acompanhamento de 2 anos, houve redução de 26% no desfecho primário composto ou mortalidade cardiovascular, IAM não fatal e AVC não fatal (6,6% vs. 8,9%; $p = 0,02$).⁹² A morte cardiovascular foi semelhante nos dois grupos ($p = 0,92$). O AVC não fatal foi o principal responsável pelo desfecho primário composto (1,6% vs. 2,7%; $p = 0,04$; RRR -39%). A retinopatia diabética foi mais frequente no grupo semaglutida (3%) do que o placebo (1,8%; HR de 1,76, IC95% 1,11-2,78; $p = 0,02$). Ainda precisa ser esclarecido se o benefício é devido a uma diminuição maior na HbA1c (1% de diferença entre 1 mg de semaglutida e placebo).

Em pacientes portadores de diabetes tipo 2, em qualquer nível de risco de eventos cardiovasculares, o uso de pioglitazona, inibidores de DPP4 ou análogos GLP-1 é opção segura e razoável para alcançar o controle glicêmico [I, A]

Resumo das evidências

O uso de pioglitazona em pacientes portadores de diabetes tipo 2 com longo tempo de doença e com DCV preexistente reduziu o infarto do miocárdio fatal e não fatal quando comparado ao placebo (RRR -16%; IC95% 0,72-0,98; $p < 0,03$). No entanto, houve risco duas vezes maior de hospitalização por insuficiência cardíaca e aumento do risco de fraturas ósseas em mulheres, mas não houve aumento no risco de mortalidade.⁹³

Recentemente, vários inibidores de DPP-4 e análogos de GLP-1 foram avaliados para resultados de segurança e mortalidade cardiovascular global em pacientes com diabetes tipo 2 de alto risco de eventos cardiovasculares:

TECOS (com sitagliptina): incluiu 14.671 pacientes com diabetes tipo 2 de longa data (duração média da doença de 11,6 anos), DCV preexistente e HbA1c basal média de 7,2%.⁹⁴

SAVOR-TIMI 53 (saxagliptina): avaliou 16.492 pacientes com diabetes tipo 2 de longa data (duração média da doença de 10,3 anos), DCV preexistente, ou múltiplos fatores de risco, e uma HbA1c basal média de 8%.⁹⁵

EXAMINE (alogliptina): avaliou 5.380 pacientes com diabetes tipo 2 (duração média da doença de 7,2 anos) associado à síndrome coronariana aguda e à HbA1c basal média de 8%.⁹⁶

ELIXA (lixisenatide): incluiu 6.068 pacientes com diabetes tipo 2 (duração média da doença de 9,4 anos) associados à DAC preexistente com admissão hospitalar recente por síndrome coronariana aguda e HbA1c basal média de 7,6%.⁹⁷

Importante citar que estes estudos foram projetados para não inferioridade e demonstraram neutralidade em relação à segurança cardiovascular global em pacientes com diabetes tipo 2 em alto risco de eventos cardiovasculares. A saxagliptina foi associada ao aumento inesperado na hospitalização por insuficiência cardíaca.⁹⁴⁻⁹⁷

Em pacientes portadores de diabetes tipo 2 com qualquer nível de risco cardiovascular, o uso de sulfonilureias é seguro e consiste em opção razoável para alcançar o controle glicêmico. No entanto, defende-se o uso cuidadoso das sulfonilureias por conta de possível aumento de risco de hipoglicemia (especialmente em idosos), bem como aumento de peso [IIa, B]

Resumo das evidências

Uma metanálise com 47 estudos randomizados ($n = 37.650$) avaliou as sulfonilureias mais utilizadas, na tentativa de elucidar dados conflitantes sobre a segurança desta classe de antidiabéticos, em termos de mortalidade e desfechos cardiovasculares relevantes. As sulfonilureias não foram associadas a aumento na mortalidade por todas as causas (RR: 12%; IC95% 0,96-1,30) e nem a mortalidade cardiovascular (RR: 12%; IC95% 0,87-1,42). As sulfonilureias não foram associadas ao aumento do risco de infarto do miocárdio (RRR: -8%; IC95% 0,76-1,12) ou AVC (RR: 16%; IC95% 0,81-1,66).⁹⁸

O estudo ADVANCE (*The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax na Diamicon Modified Release Controlled Evaluation*) e as evidências pós-estudo ADVANCE-ON foram os maiores (e com a população de maior risco) já realizados em pacientes com diabetes em terapia com sulfonilureias, nos quais os desfechos cardiovasculares foram determinados. O estudo ADVANCE distribuiu aleatoriamente 11.140 pacientes portadores de diabetes tipo 2, dos quais 32% apresentaram DCV preexistente, para serem submetidos a controle padrão ou intensivo da glicemia, definido como uso de gliclazida MR 60 a 120 mg/dia mais outros fármacos, para alcançar o alvo de HbA1c de 6,5% ou menos. Após mediana de 5 anos de seguimento, o nível médio de HbA1c foi menor no grupo de controle intensivo (6,5%) do que no padrão (7,3%). O tratamento intensivo reduziu a incidência de grandes eventos macrovasculares e microvasculares combinados

(18,1% vs. 20,0% do que com controle padrão; HR: 0,90; IC95% 0,82-0,98; $p = 0,01$). Isto se deveu principalmente a uma redução na incidência de nefropatia (4,1% vs. 5,2%; HR: 0,79; IC95% 0,66-0,93; $p = 0,006$). Importante destacar que não houve aumento na mortalidade por todas as causas ($p = 0,91$) nem por causas cardiovasculares ($p = 0,63$).

O estudo ADVANCE-ON incluiu 8.944 participantes do ADVANCE para um acompanhamento pós-estudo de 6 anos, considerando morte por qualquer causa e eventos macrovasculares principais como desfechos primários. As diferenças entre os grupos nos níveis de HbA1c durante o estudo não foram mais evidentes. Não foram observadas diferenças no risco de morte por qualquer causa ($p = 0,26$) e nem grandes eventos macrovasculares entre o grupo de controle intensivo e o de controle padrão (HR: 1,00; IC95% 0,92-1,08; e HR: 1,00; IC95% 0,92-1,08), respectivamente.

Módulo 5 – manejo da dislipidemia

Em pacientes portadores de diabetes com muito alto risco, o alvo lipídico recomendado é o LDL-colesterol abaixo de 50 mg/dL ou não HDL-colesterol abaixo de 80 mg/dL (Tabela 3). Para os pacientes que não estão em tratamento com estatinas, para qualquer nível basal de LDL-colesterol, recomenda-se redução inicial do LDL-colesterol ou do não HDL-colesterol de mais de 50% [I, A]

Se, em pacientes com risco muito alto, após 3 meses, os alvos não forem alcançados, o tratamento deve ser intensificado [I, C]

Resumo das evidências

Dois ensaios clínicos controlados, randomizados, duplo-cegos, demonstraram que a redução dos níveis de LDL-colesterol para abaixo (ou próximo) de 50 mg/dL está associada à redução significativa na incidência de eventos cardiovasculares maiores. No estudo FOURIER,⁹⁹ 27.564 pacientes com DCVA e sob terapia com estatinas foram randomizados para placebo ou evolocumabe. Os pacientes randomizados para o braço evolocumabe tiveram seus níveis de LDL-colesterol reduzidos para 30 mg/dL e redução significativa nos principais eventos cardiovasculares (9,8% no grupo evolocumabe vs.

11,3% no placebo; HR: 0,85; $p < 0,001$). No estudo IMPROVE-IT,¹⁰⁰ 18.144 pacientes que foram hospitalizados por síndrome coronariana aguda nos 10 dias anteriores foram randomizados para receber sinvastatina ou sinvastatina mais ezetimiba. Os pacientes no braço sinvastatina mais ezetimiba apresentaram níveis de LDL-colesterol reduzidos para 53,7 mg/dL, com diminuição significativa nos eventos cardiovasculares (32,7% para o grupo sinvastatina mais ezetimiba vs. 34,7% para o grupo sinvastatina; HR: 0,936; $p = 0,016$).

O uso das estatinas foi amplamente comprovado na redução do risco de eventos cardiovasculares em pacientes portadores de diabetes com história prévia de eventos vasculares. Metanálise de 14 ensaios, incluindo 18.686 pacientes com diabetes, concluiu que o tratamento com estatinas reduz a incidência de eventos vasculares proporcionalmente em 20% para cada redução de 39 mg/dL do LDL-colesterol em 5 anos, com reduções semelhantes em eventos coronários, AVC e necessidade de revascularização.¹⁰¹

Em metanálise de dados individuais de oito estudos randomizados,¹⁰² incluindo 38.153 pacientes alocados em terapia com estatina, nos quais os lipídios e as apolipoproteínas foram determinados no início e após 1 ano de seguimento, foram observados 6.286 eventos cardiovasculares em 5.387 participantes do estudo. Os pacientes com LDL-colesterol abaixo de 50 mg/dL apresentaram risco significativamente menor do que aqueles com níveis maiores de LDL-colesterol. A categoria de risco passou a ser proporcionalmente menor, à medida que o nível de LDL-colesterol diminuiu. Comparados com pacientes cujo LDL-colesterol era maior que 175 mg/dL, aqueles que atingiram LDL-colesterol de 75 a 100 mg/dL, 50 a 75 mg/dL e < 50 mg/dL apresentaram HR ajustados progressivamente mais baixas que 0,56 (IC95% 0,46-0,67); 0,51 (IC95% 0,42-0,62) e 0,44 (IC95% 0,35-0,55) para eventos cardiovasculares maiores. Associações semelhantes foram observadas para não HDL-colesterol e apolipoproteína B. Os limites de LDL-colesterol podem ser transferidos para limites não HDL-colesterol adicionando-se 30 mg/dL.¹⁰³

O não HDL-colesterol é calculado subtraindo-se o HDL-colesterol do colesterol total. Esta medida não é afetada pela concentração de TG e é melhor do que o LDL-colesterol calculado em pacientes com aumento das concentrações plasmáticas de TG.

Tabela 3 – Alvos de LDL-colesterol e não HDL-colesterol em pacientes com diabetes, de acordo com o risco cardiovascular

Nível de Risco	Redução sem estatina (%)	Em tratamento com estatina	
		LDL-colesterol (mg/dL)	Não HDL-colesterol (mg/dL)
Baixo	30-50	< 100	< 130
Intermediário	30-50	< 100	< 130
Alto	> 50	< 70	< 100
Muito alto	> 50	< 50	< 80

Pacientes com diabetes na categoria de muito alto risco devem iniciar estatinas o mais rápido possível e na dose mais alta tolerável (Tabela 4) para atingir as metas de colesterol (Tabela 3). O perfil lipídico deve ser revisado a cada 1 a 3 meses. Se os alvos não forem atingidos, a intensificação do tratamento é aconselhada, seja mudando para uma estatina mais potente, aumentando a dose da estatina, adicionando ezetimiba e/ou melhorando as modificações no estilo de vida [I, A]

Resumo das evidências

Análise pré-especificada de subgrupo do estudo TNT (*Treat to New Targets*),¹⁰⁴ que incluiu 1.501 pacientes portadores de diabetes e DAC, comparou o impacto do uso da atorvastatina 80 mg vs. 10 mg nos desfechos cardiovasculares durante 4,9 anos. O estudo mostrou redução significativa para os desfechos cardiovasculares e o AVC no braço atorvastatina 80 mg. O menor LDL-colesterol atingido com a dose mais alta mostrou benefício adicional.

Uma metanálise de cinco ensaios randomizados¹⁰⁵ (39.612 indivíduos com doença vascular prévia, 5.639, ou seja, 14% com diabetes) comparou tratamento intensivo com estatina vs. tratamento moderado. O seguimento médio foi de 5,1 anos. O tratamento intensivo foi definido como uma redução no LDL-colesterol de 20 mg/dL além do resultado obtido por tratamento moderado com o uso de estatinas de maior potência. Os resultados mostraram redução adicional de 15% nos principais eventos vasculares (IC95% 11-18; $p < 0,0001$), 13% na morte coronariana (IC95% 7-19; $p < 0,0001$), 19% na revascularização coronariana (IC 95 %: 15-24; $p < 0,0001$) e 16% no AVC (IC95% 0,74-0,95; $p = 0,005$). O tratamento moderado promoveu diminuição de 30% nos eventos cardiovasculares em comparação com o placebo. O tratamento intensivo promoveu redução de 20% nos eventos cardiovasculares, além do tratamento moderado. Assim, a redução global em eventos com tratamento intensivo, em comparação com tratamento moderado, foi de 50%.

Alguns pacientes com dislipidemia podem não alcançar os objetivos do tratamento, mesmo com a maior dose tolerada de estatina, particularmente aqueles com DCV, DM ou assintomáticos de alto risco. Nestes casos, pode ser necessário o tratamento combinado. No entanto, a única

combinação com evidência de benefício clínico (um grande estudo randomizado) é a de uma estatina com ezetimiba.¹⁰⁰ Com base na evidência relativamente limitada, o painel ESC/EAS 2016 recomenda o uso restrito desta combinação em pacientes com alto ou muito alto risco de DCV.¹⁰³

O uso de inibidores de PCSK9 (pró-proteína convertase subtilisina-kexina tipo 9, sigla do inglês proprotein convertase subtilisin-kexin type 9) pode ser considerado em pacientes com muito alto risco, que não atingiram metas de LDL-colesterol, apesar do uso de estatina de alta potência. A decisão de usar inibidores de PCSK9, no entanto, deve ser cuidadosamente avaliada por análise custo-benefício [IIa, B]

Os inibidores da PCSK9, proteína que regula a reciclagem de receptores de LDL, foram recentemente aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA), *European Medicines Evaluation Agency* (EMA) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), na prevenção primária em pacientes com Hipercolesterolemia Familiar (HF) ou na prevenção secundária em pacientes com DACL e que necessitem de terapia adicional para redução de LDL-colesterol. Esta classe de medicamentos atende a necessidade de uma terapia mais agressiva na redução dos marcadores lipídicos além das estatinas, na tentativa de reduzir ainda mais o risco residual em muitos indivíduos com DACL e diabetes. Quando adicionados à terapia máxima com estatina, estes agentes injetáveis, usados uma ou duas vezes por mês, reduzem o LDL-colesterol em aproximadamente 60% e têm efeitos favoráveis sobre outros parâmetros lipídicos.¹⁰⁶⁻¹¹² Nas análises *post hoc* de segurança cardiovascular com o alirocumabe e o evolocumabe (anticorpos monoclonais) adicionados às estatinas, com ou sem outras terapias hipolipemiantes, níveis médios de LDL-colesterol de 48 mg/dL estiveram associados a reduções significativas no RR de 48 a 53% nos principais eventos de DACL.^{107,108} Além disto, em análise de subgrupos de pacientes com diabetes com uso do alirocumabe, demonstrou-se que redução de LDL-colesterol em 59% esteve associada à tendência na redução do RR de 42% para os eventos.¹¹³

O FOURIER⁹⁹ foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que avaliou se o evolocumabe, inibidor de PCSK9, associado à terapia com estatina poderia reduzir os eventos cardiovasculares vs. terapia com estatina isolada ou associada à ezetimiba, em pacientes com DCVA prévia e com

Tabela 4 – Média esperada de redução do LDL-colesterol com uso de estatina

Estatina (mg)	Média esperada de redução do LDL-colesterol < 30 (%)	Média esperada de redução do LDL-colesterol 30-50 (%)	Média esperada de redução do LDL-colesterol ≥ 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	-

LDL-colesterol > 70 mg/dL. Após 48 semanas, o evolocumabe reduziu o LDL-colesterol inicial médio de 92 mg/dL para 30 mg/dL, com diminuição no desfecho primário composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, AVC não fatal, hospitalização por angina instável ou revascularização coronariana em 15% ($p < 0,001$). O desfecho composto secundário principal (morte cardiovascular, IAM não fatal ou AVC não fatal) também foi reduzido em 20% ($p < 0,001$). Não foram observados questões de segurança.

No estudo GLAGOV,¹¹⁴ em pacientes com doença coronariana documentada angiograficamente e tratados com estatinas, a adição de evolocumabe, em comparação com o placebo, resultaram em diminuição na porcentagem de volume de ateroma após 76 semanas de tratamento. Comparado com placebo, o grupo de evolocumabe atingiu menores níveis médios de LDL-colesterol (93,0 vs. 36,6 mg/dL, diferença de -56,5 mg/dL; IC95% -59,7- -53,4; $p < 0,001$). O parâmetro primário de eficácia, porcentagem de volume de ateroma, aumentou 0,05% com placebo e diminuiu 0,95% com evolocumabe (diferença -1,0%; IC95% -1,8- -0,64%; $p < 0,001$). O parâmetro secundário de eficácia, volume total do ateroma normalizado, diminuiu 0,9 mm³ com placebo e 5,8 mm³ com evolocumabe (diferença de -4,9 mm³; IC95% -7,3- -2,5; $p < 0,001$). Evolocumabe induziu regressão da placa em uma maior porcentagem de pacientes do que o placebo (64,3% vs. 47,3%, diferença, 17,0%; IC95% 10,4-23,6; $p < 0,001$ para volume percentual do ateroma; e 61,5% vs. 48,9%, diferença, 12,5%; IC95% 5,9-19,2%; $p < 0,001$ para volume total do ateroma).¹¹⁴

Em pacientes portadores de diabetes com muito alto risco (Tabela 1 e Quadro 4) com síndrome coronariana aguda recente, o perfil lipídico deve ser determinado nas primeiras 12 a 24 horas de internação, para definir os níveis lipídicos basais. Posteriormente, o tratamento com estatinas deve ser iniciado nas maiores doses toleráveis, o mais rápido possível, independentemente dos níveis lipídicos, quando o perfil lipídico deve ser reavaliado para verificar a obtenção do alvo proposto [I, B]

Resumo das evidências

O estudo duplo-cego e randomizado IMPROVE IT¹⁰⁰ estudou 18.144 pacientes que foram hospitalizados por síndrome coronariana aguda nos últimos 10 dias e tinham níveis de LDL-colesterol entre 50 a 100 mg/dL em vigência de terapia hipolipemiante, ou entre 50 a 125 mg/dL na ausência de terapia hipolipemiante. A combinação de sinvastatina (40 mg) e ezetimiba (10 mg) (sinvastatina-ezetimiba) foi comparada com sinvastatina (40 mg) mais placebo. O desfecho primário foi o composto de morte cardiovascular, infarto miocárdico não fatal e angina instável com necessidade de re-hospitalização, revascularização coronariana ou AVC não fatal. O acompanhamento médio foi de 6 anos. O nível médio de LDL-colesterol ao longo do estudo foi de 53,7 mg/dL no grupo sinvastatina-ezetimiba, em comparação com 69,5 mg/dL no grupo de sinvastatina ($p < 0,001$). A taxa de eventos para o desfecho primário aos 7 anos foi de 32,7% no grupo sinvastatina-ezetimiba, em comparação com 34,7% no grupo sinvastatina, com diferença de risco absoluto de 2,0% (HR: 0,936;

IC95% 0,89-0,99; $p = 0,016$). Assim, a redução intensiva do LDL-colesterol nas fases iniciais da síndrome coronariana aguda resultou em melhores desfechos cardiovasculares e deve ser recomendada. Além disso, a análise de subgrupos revelou maior benefício em pacientes com diabetes, com redução de 15% no desfecho primário e NNT = 18.¹⁰⁰

Em pacientes com diabetes de alto risco (Tabela 1 e Quadros 2 e 3), o LDL-colesterol deve ser mantido abaixo de 70 mg/dL e/ou o não HDL-colesterol abaixo de 100 mg/dL [I A]

Alternativamente, em pacientes diabéticos de alto risco que não usam estatinas, recomenda-se redução inicial de > 50% no LDL-colesterol ou no não HDL-colesterol. Se, após 3 meses, os alvos não forem atingidos (LDL-colesterol < 70 mg/dL ou não HDL-colesterol < 100 mg/dL), o tratamento deve ser intensificado [I, C]

Resumo das evidências

O estudo CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*),¹¹⁵ que foi encerrado precocemente por eficácia, avaliou 2.838 pacientes com diabetes sem DAC (40 a 75 anos) e com pelo menos um fator de risco adicional (microalbuminúria, retinopatia, hipertensão ou tabagismo). Os pacientes foram randomizados para atorvastatina 10 mg ou placebo durante seguimento médio de 3,9 anos. Foi considerado como desfecho primário um composto de eventos coronários agudos, revascularização coronariana ou AVC. A atorvastatina 10 mg foi associada à redução do risco de 37% (IC95% -52--17; $p = 0,001$) no desfecho primário, redução de 32% (IC95% -45- -15; $p = 0,001$) no risco de AVC e houve tendência para redução de 27% na mortalidade total (IC95% -48- 1,0; $p = 0,059$). O CARDS estimou que um evento fosse evitado a cada 27 pacientes tratados por 4 anos.

Em uma análise de subgrupo do estudo MRC/BHF HPS (*Heart Protection Study*),¹¹⁶ 5.963 indivíduos portadores de diabetes (com idade entre 40 a 80 anos) foram randomizados para sinvastatina 40 mg ou placebo. Foi realizada uma análise pré-especificada de subgrupos para os desfechos de IAM fatal e não fatal, e primeiro evento vascular (evento coronário, AVC ou revascularização). Sinvastatina 40 mg reduziu estes desfechos em 33% (IC95% 17-46; $p < 0,0003$), independentemente do nível basal de LDL-colesterol. A redução absoluta do risco de DCV em pacientes com diabetes sem DAC foi semelhante para os estudos HPS e CARDS, o que confirma o benefício das estatinas em prevenção primária em pacientes de alto risco com diabetes.

Na análise pré-especificada do subgrupo do estudo TNT,¹⁰⁴ realizada com 1.501 pacientes com diabetes e DAC, o tratamento intensivo com atorvastatina 80 mg esteve associado à redução significativa na ocorrência de qualquer evento cardiovascular e AVC comparado com 10 mg de atorvastatina em um seguimento de 4,9 anos. Os pacientes em uso de 10 mg atingiram nível médio de LDL-colesterol de 96 mg/dL, enquanto aqueles que usaram 80 mg/dia alcançaram 77 mg/dL. Assim, a obtenção de um alvo para o LDL-colesterol abaixo de 70 mg/dL mostrou benefício adicional.

Diretrizes

Uma revisão sistemática sistemática com posterior metanálise, incluindo 11 ensaios clínicos, foi realizada para avaliar o impacto da terapia com estatina na progressão da EMIC. A terapia com estatinas diminuiu a progressão da aterosclerose carotídea, indicando benefícios no estágio subclínico da doença.¹¹⁷

Em pacientes portadores de diabetes com alto risco, com fatores estratificadores (Quadro 2) ou aterosclerose subclínica confirmada (Quadro 3), é altamente recomendável iniciar a terapia com estatina (Tabela 4) para atingir os alvos lipídicos (Tabela 3). [I, A]

Se, após 3 meses, o LDL-colesterol ou o não HDL-colesterol não estiverem no alvo definido, a intensificação da terapia deve ser considerada [IIa, B]

Resumo das evidências

Na metanálise do *Cholesterol Treatment Trialists (CTT)*,¹⁰⁵ o tratamento moderado promoveu diminuição de 30% nos eventos cardiovasculares, em comparação com o placebo. O tratamento intensivo promoveu redução de 20% nos eventos cardiovasculares, além do tratamento moderado. Assim, houve redução global de 50% nos eventos com tratamento intensivo, em comparação com o moderado. Apesar da evidência indireta fornecida pela análise de subgrupos de pacientes portadores de diabetes na metanálise, a ausência de heterogeneidade torna estes resultados aplicáveis aos pacientes portadores de diabetes em prevenção primária.

Em pacientes portadores de diabetes com risco baixo a intermediário, os níveis de LDL-colesterol devem ser reduzidos e mantidos abaixo de 100 mg/dL, e os níveis do não HDL-colesterol devem ser reduzidos e mantidos abaixo de 130 mg/dL (Tabela 3) [I, B]

Resumo das evidências

Em metanálise de 14 estudos, incluindo 18.686 indivíduos com diabetes, a terapia com estatinas reduziu a mortalidade por todas as causas, a mortalidade vascular, e a redução nos eventos vasculares foi proporcional à redução do LDL-colesterol. Os efeitos proporcionais das estatinas em pacientes com diabetes foram semelhantes, independentemente do histórico prévio de doença vascular ou de outras condições clínicas basais.¹⁰¹

As estatinas são inicialmente opcionais para pacientes com baixo risco, mas devem ser consideradas em pacientes com risco intermediário (Quadro 5), se LDL-colesterol e não HDL-colesterol estiverem acima dos alvos (Tabela 3). O perfil lipídico deve ser novamente verificado periodicamente para garantir que o nível de LDL-colesterol seja inferior a 100 mg/dL. A intensificação do tratamento é necessária se os alvos não forem atingidos [IIa, C]

Resumo das evidências

A metanálise TRIALIST¹¹⁸ comparou os efeitos da redução do colesterol com as estatinas na incidência de

Quadro 5 – 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

** As medidas não farmacológicas (estilo de vida) são aceitáveis, desde que seja atingido e mantido um alvo LDL-colesterol < 100 mg/dL. Para pacientes com LDL-colesterol > 160 mg/dL, as estatinas são aconselháveis em qualquer categoria de risco.*

eventos cardiovasculares em uma população de baixo risco. Foram incluídos 22 estudos de estatina vs. controle (n = 134.537), com duração média de seguimento de 4,8 anos, e cinco estudos com estatinas mais potentes vs. menos potentes (n = 39.612), com 5,1 anos de seguimento. Os participantes foram separados no início do estudo em cinco categorias de risco para eventos em 5 anos na vigência de terapia de controle (< 5; ≥ 5 a < 10; ≥ 10 a < 20; ≥ 20 a < 30; ≥ 30%), com estimativa na taxa de proporção por redução de 1 mmol/L (38 mg/dL) de LDL-colesterol em cada categoria. A redução do LDL-colesterol com estatina reduziu o risco de eventos vasculares maiores, independentemente de idade, sexo, LDL-colesterol basal ou doença vascular prévia (RR 0,79, IC95% 0,77-0,81), por redução de 1 mmol/L (38 mg/dL), de mortalidade cardiovascular, e por todas as causas. A redução proporcional nos principais eventos vasculares foi comparável nas duas categorias de menor risco, como nas categorias de maior risco. Isto refletiu em reduções significativas nos principais eventos coronarianos nas duas categorias de menor risco. Em indivíduos com risco de eventos vasculares em 5 anos menor que 10%, cada redução de 1 mmol/L (38 mg/dL) no LDL-colesterol resultou em diminuição absoluta nos principais eventos vasculares de cerca de 11 por 1.000 ao longo de 5 anos. Estes dados indicam que as populações de baixo risco também se beneficiam com a redução do colesterol com as estatinas.

Recomenda-se que pacientes portadores de diabetes e LDL-colesterol > 190 mg/dL sejam investigados para HF [I, C]

Resumo das evidências

O diagnóstico de HF em pacientes com diabetes deve ser sempre considerado e investigado quando LDL-colesterol acima de 190 mg/dL for encontrado.¹⁰⁶ LDL-colesterol > 250 mg/dL em paciente com idade igual ou superior a 30 anos, LDL-colesterol > 220 mg/dL em pacientes com idade entre 20 e 29 anos e LDL-colesterol > 190 mg/dL em pacientes menores de 20 anos indica aproximadamente 80% de probabilidade de HF no cenário da triagem da população geral.¹⁰⁷

Recomenda-se que os pacientes com diabetes e insuficiência renal crônica em diálise, sem DACL (Quadro 4), não iniciem o uso de estatinas, uma vez que não há evidência de benefício nesta população e, de fato, o risco de AVC pode aumentar [III, A]. No entanto, em pacientes com insuficiência renal crônica que já estavam em terapia com estatina antes do início da diálise, a retirada de estatinas não é recomendada [III, A]

Resumo das evidências

No estudo 4D (*Die Deutsch Diabetes Dialyse*),¹¹⁹ foram avaliados 1.255 pacientes com diabetes tipo 2 em hemodiálise. Eles foram randomizados para atorvastatina 20 mg ou placebo, e seguidos por 4 anos. O desfecho primário foi um composto de morte por causas cardíacas, infarto do miocárdio não fatal e AVC. Uma redução de 42% no LDL-colesterol foi observada em pacientes com atorvastatina, sem redução no desfecho primário. O risco de AVC também foi maior neste grupo.

O estudo AURORA (*Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis*)¹²⁰ incluiu 2.776 pacientes em hemodiálise (com idade entre 50 e 80 anos, 27,9% com diabetes) tratados com rosuvastatina 10 mg/dia ou placebo durante uma média de 3,8 anos. O desfecho primário foi um composto de infarto do miocárdio não fatal, AVC não fatal e morte cardiovascular. Houve redução de 43% no LDL-colesterol no grupo de intervenção, mas nenhuma diferença no desfecho primário foi observada entre os grupos.

Em relação aos pacientes com DRC, mas não em hemodiálise, o banco de dados do *Pravastatin Pooling Project* fez uma análise combinada dos resultados de três ensaios randomizados com pravastatina 40 mg vs. placebo,¹²¹ incluindo 19.700 pacientes com insuficiência renal crônica (Taxa de Filtração Glomerular - TFG estimada de 60 a 30 mL/min/1,73 m²). Foi observado benefício significativo do tratamento na redução do desfecho primário de infarto do miocárdio, morte coronariana ou revascularização percutânea e mortalidade total neste grupo de pacientes.

O estudo SHARP (*The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease*) teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança da combinação de sinvastatina mais ezetimiba em indivíduos com DRC moderada a grave. Trata-se de estudo randomizado e duplo-cego, que incluiu 9.270 pacientes com DRC (3.023 em diálise e 6.247 não), sem história conhecida de infarto do miocárdio ou revascularização coronariana. Os pacientes foram randomizados para sinvastatina 20 mg mais ezetimiba 10 mg por dia vs. placebo das duas medicações. O principal desfecho pré-especificado foi o primeiro evento aterosclerótico maior (infarto do miocárdio não fatal ou morte coronária, AVC não hemorrágico ou qualquer procedimento de revascularização arterial). Todas as análises foram feitas por intenção de tratar. Um total de 4.650 pacientes foi designado para receber sinvastatina mais ezetimiba e 4.620 para placebo.

O grupo alocado para o braço sinvastatina e ezetimiba apresentou redução média de LDL-colesterol de 0,85 mmol/L durante acompanhamento médio de 4,9 anos. Houve redução proporcional de 17% para os eventos ateroscleróticos maiores

para sinvastatina mais ezetimibe comparada ao placebo (526; 11,3% vs. 619; 13, 4%; RR: 0,83; IC95% 0,74-0,94; p = 0,0021). Os pacientes que receberam sinvastatina e ezetimiba não diferiram com relação a infarto do miocárdio não fatal ou morte por doença coronária (213; 4,6% vs. 230; 5,0%; RR: 0,92; IC95% 0,76-1,11; p = 0,37). Houve reduções significativas para o AVC não hemorrágico (131; 2,8% vs. 174; 3,8%; RR: 0,75; IC95% 0,60-0,94; p = 0,01) e procedimentos de revascularização arterial (284; 6,1% vs. 352; 7,6%; RR: 0,79; IC95% 0,68-0,93; p = 0,0036). Após ajustes para subgrupos específicos de LDL-colesterol, não houve diferenças entre os efeitos proporcionais nos desfechos principais e na taxa total de eventos em qualquer subgrupo examinado e, em particular, em pacientes sob diálise vs. aqueles que não estavam em diálise. O estudo concluiu que a redução do LDL-colesterol com sinvastatina 20 mg associada à ezetimiba 10 mg reduziu a incidência de eventos ateroscleróticos maiores em pacientes com DRC avançada.¹²²

Uma subanálise do estudo TNT avaliou como a redução intensiva de lipídios com 80 mg de atorvastatina afetaria a função renal, em comparação com 10 mg, em pacientes com doença coronariana. Um total de 10.001 pacientes com doença coronária e níveis de LDL-colesterol < 130 mg/dL foram randomizados de forma duplo-cega para terapia com 10 ou 80 mg/dia de atorvastatina. A TFG estimada utilizando a equação *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) foi comparada no início e no final do seguimento em 9.656 participantes. Não foi observado o declínio na função renal esperado em 5 anos. No entanto, a TFG estimada melhorou em ambos os grupos de tratamento, mas foi significativamente maior com 80 mg do que com 10 mg, sugerindo que tal benefício pode estar relacionado à dosagem da medicação.¹²³

Outra subanálise do TNT investigou os efeitos da redução intensiva de lipídios com atorvastatina em pacientes com doença coronária com e sem DRC pré-existente. O estudo concluiu que a redução agressiva de lipídios com 80 mg de atorvastatina era segura e efetiva na redução do excesso de eventos cardiovasculares em uma população de alto risco com DRC e doença coronária.¹²⁴

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 [III, A]

Resumo das evidências

O estudo GISSI-HF (*Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure*) randomizado, multicêntrico), avaliou rosuvastatina 10 mg/dia em comparação com placebo em 2.285 pacientes com insuficiência cardíaca por qualquer causa ou condição (*New York Heart Association - NYHA II-IV*); 26% também eram portadores de diabetes. Não houve benefício nos resultados de interesse (morte e hospitalização por causas cardiovasculares).¹²⁵

O estudo randomizado controlado CORONA (*Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure*) comparou o uso de 10 mg de rosuvastatina vs. placebo em 5.011 pacientes com idade de 60 anos com insuficiência cardíaca classe II-IV de

etiologia isquêmica (incluindo 29% com diabetes). O desfecho primário foi um composto de morte cardiovascular, IAM não fatal e AVC não fatal durante 36 meses. Apesar de redução de 45% no LDL-colesterol, não houve diferença significativa entre os grupos no desfecho primário. Os resultados foram extensivos aos pacientes com diabetes na análise do subgrupo, devido à baixa heterogeneidade.¹²⁶

Análise retrospectiva do estudo CORONA comparou 10 mg de rosuvastatina administrados diariamente com placebo em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica, de etiologia isquêmica de acordo com a medida basal da proteína C reativa - ultrasensível (PCR-us) < 2,0 mg/L (placebo, n = 779; rosuvastatina, n = 777) ou ≥ 2,0 mg/L (placebo, n = 1.694; rosuvastatina, n = 1.711). O desfecho primário foi o composto por morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou AVC. O estudo demonstrou interação significativa entre a PCR-us e o efeito da rosuvastatina na maioria dos desfechos, sendo que o tratamento com rosuvastatina esteve associado a melhores resultados em pacientes com PCR-us ≥ 2,0 mg/L.¹²⁷ Além disso, os pacientes com insuficiência cardíaca por doença isquêmica com valores do Fragmento N-Terminal do Peptídeo Natriurético Tipo B (NT-proBNP) < 103 pmol/L (868 pg/mL) apresentaram o melhor prognóstico e, se recebendo rosuvastatina em vez de placebo, apresentaram maior redução no desfecho primário (HR: 0,65; IC95% 0,47-0,88) do que os pacientes nos outros tercís (teste de heterogeneidade; p = 0,0192). Isso acarretou menos eventos aterotrombóticos e mortes súbitas no grupo de tratamento ativo, demonstrando benefício do uso da rosuvastatina.¹²⁸

No paciente com diabetes e hipertrigliceridemia leve à moderada (TG de 150 a 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 TG > 204 mg/dL e HDL-colesterol < 34 mg/dL, a combinação de fenofibrato e estatina pode ser considerada quando as modificações do estilo de vida falharam [IIa, B]

Resumo das evidências

A análise pré-especificada de subgrupos de pacientes com diabetes do estudo ACCORD-LIPID (*Action to control cardiovascular risk in diabetes-lipids arm*),¹²⁹ comparando fenofibrato micronizado 160 mg mais sinvastatina 20 a 40 mg vs. sinvastatina 20 a 40 mg mais placebo, não apresentou redução no desfecho primário. No entanto, houve benefício na análise pré-especificada de subgrupos de pacientes com TG > 204 mg/dL e HDL-colesterol < 34 mg/dL.

O estudo multicêntrico FIELD (*Fenofibrate intervention and event lowering in diabetes*), 9.795 indivíduos com diabetes tipo 2 (idade entre 50 e 75 anos, 2.131 com DCV prévia e 7.664 sem doença prévia), na ausência de tratamento com estatina na inclusão do estudo, foram randomizados para receber fenofibrato micronizado 200mg/dia (n = 4.895) ou placebo (n = 4.900) durante 5 anos de seguimento. O desfecho primário foi morte por doença arterial coronária ou infarto do miocárdio não fatal. Os desfechos pré-especificados para análise de subgrupos foram os eventos cardiovasculares totais (composto de morte cardiovascular,

infarto do miocárdio, AVC, e revascularização coronária e carotídea). O fenofibrato não reduziu o risco no desfecho primário. No entanto, reduziu o desfecho secundário pré-especificado dos eventos cardiovasculares totais, em decorrência de menos infartos e revascularizações miocárdicas não fatais.¹³⁰

Módulo 6 – Abordagem da hipertensão arterial

Metas

Em pacientes com diabetes sem DACL, as metas de PAS < 130 mmHg e Pressão Arterial Diastólica (PAD) < 80 mmHg podem ser razoáveis, se bem toleradas [IIb, B]

Resumo das evidências

No estudo ACCORD¹³¹ com 4.733 pacientes diabéticos, a randomização para um alvo de PAS < 120 mmHg vs. < 140 mmHg não reduziu significativamente o risco do desfecho primário do estudo (HR: 0,88; IC95% 0,73-1,06; p = 0,20). Assim, os resultados do estudo não suportam as recomendações para metas de pressão arterial mais rigorosas nesta população de pacientes. A PAS média obtida no primeiro ano de tratamento neste ensaio foi de 119,3 mmHg para o braço PAS < 120 mmHg e 133,5 mmHg para o braço < 140 mmHg, respectivamente. No entanto, no braço de tratamento mais rigoroso, houve redução de 41% no risco de AVC (HR: 0,59; IC95% 0,39-0,89; p = 0,01) com baixa incidência de eventos adversos.

O estudo ACCORD BP usou um desenho fatorial 2×2, que incluiu comparações de alvos de tratamento padrões ou intensivos para glicemia e pressão arterial. Uma análise pré-especificada secundária¹³² mostrou que, ao combinar o controle glicêmico intensivo com o controle intensivo da pressão arterial, a taxa de desfechos cardiovasculares maiores foi significativamente reduzida em comparação com o controle padrão da pressão arterial e da glicemia.

Em metanálise, incluindo 42 ensaios clínicos randomizados e alocados de acordo com medicações anti-hipertensivas, controle ou alvo de tratamento, um total de 144.220 indivíduos foi comparado em diferentes faixas de PAS para definir o melhor alvo terapêutico para reduzir DCV e mortalidade por todas as causas. Em 30 destes ensaios, foram incluídos pacientes com diabetes. Os pacientes foram analisados de acordo com a média esperada de PAS em nove estratos, a saber: 120 a 124; 125 a 129; 130 a 134; 135 a 139; 140 a 144; 145 a 149; 150 a 154; 154 a 159 e > 160 mmHg. Houve associações lineares entre a PAS estimada média e o risco de DCV e mortalidade, com menor risco no estrato mais baixo (120 a 124 mmHg). Os indivíduos que obtiveram PAS 120 a 124 mmHg tiveram HR para mortalidade por todas as causas de 0,73 (IC95% 0,58-0,93) em comparação com aqueles no estrato PAS 130 a 134 mmHg: HR: 0,59; IC95% 0,45-0,77. Assim, reduzir os níveis de PAS para abaixo de 130 mmHg está associado a reduções significativas na DCV e na mortalidade por todas as causas.¹³³

Em pacientes com DAC Estabelecida (DACE), não é recomendado reduzir a pressão arterial abaixo de 120/70 mmHg [III, B]

Resumo das evidências

Como a perfusão coronária ocorre principalmente durante a fase de diástole, os pacientes com DAC podem ter maior risco de eventos se a PAD ficar abaixo de níveis críticos. Uma análise secundária de dados do INVEST (*International Verapamil-Trandolapril Study*), incluindo 22.576 pacientes com hipertensão e DAC, estudou se a pressão arterial baixa estaria associada ao excesso de mortalidade e morbidade nesta população. A análise mostrou aumento progressivo do risco no desfecho primário, mortalidade por todas as causas e infarto, mas não para o AVC com a PAD baixa. Conclui-se que a redução excessiva na PAD deve ser evitada em pacientes com DAC sob tratamento anti-hipertensivo.¹³⁴

Os dados de 22.672 pacientes com DAC estável de 45 países incluídos no registro CLARIFY (*Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study*) e tratados para hipertensão foram analisados para verificar se existiria relação entre os níveis de pressão arterial alcançadas e os eventos cardiovasculares. A PAS e PAD foram aferidas e categorizadas por incrementos de 10 mmHg. O desfecho primário foi composto de morte cardiovascular, IAM ou AVC. As razões de risco foram estimadas pelo modelo proporcional de Cox ajustado, utilizando-se dados de subgrupos de PAS de 120 a 129 mmHg e PAD de 70 a 79 mmHg como referências. O estudo concluiu que, em pacientes com hipertensão e DACE, PAS < 120 mmHg e PAD < 70 mmHg estavam associadas a maiores taxas para os desfechos cardiovasculares, incluindo mortalidade, reforçando, desta forma, o conceito do fenômeno da curva J. Assim, é aconselhável cautela no tratamento com drogas anti-hipertensivas neste grupo de pacientes.¹³⁵

O estudo ARIC (*Atherosclerosis Risk In Communities*), com 11.565 adultos, analisou as associações entre PAD e níveis de troponina cardíaca altamente sensível, bem como associações prospectivas entre PAD e eventos cardiovasculares. Em comparação com os indivíduos que apresentaram PAD 80 a 89 mmHg no início do estudo, a *odds ratio* ajustada de ter troponina ≥ 14 ng/L foi de 2,2 e 1,5 naqueles com PAD < 60 mmHg e 60 a 69 mmHg, respectivamente. A PAD baixa no início do estudo também esteve associada de forma independente a dano miocárdico progressivo, com base na alteração anual estimada na troponina ao longo dos 6 anos. Além disto, PAD < 60 mmHg esteve associada com maior incidência de DAC e mortalidade, mas não com AVC. A associação entre PAD e incidência de DAC foi maior quando troponina basal ≥ 14 ng/L (valor de *p* para interação < 0,001). As associações de PAD baixa com prevalência de troponina e incidência de DAC foram mais pronunciadas entre os pacientes com PAS basal ≥ 120 mmHg. O estudo concluiu que, entre adultos com PAS ≥ 120 mmHg (e, portanto, pressão de pulso elevada), PAD baixa esteve associada com dano no miocárdio e eventos cardiovasculares. Ao considerar um tratamento para PAS < 140 mmHg, é prudente garantir que os níveis

de PAD não se situem abaixo de 70 mmHg e, em particular, não inferior a 60 mmHg.¹³⁶

Em pacientes com diabetes com 80 anos ou mais, um alvo de PAS < 150 mmHg é razoável [IIa, B]

Resumo das evidências

Nos idosos hipertensos (idade ≥ 80 anos), não há evidência de benefícios em manter níveis de PAS < 140 mmHg, mas há maior probabilidade de eventos adversos. Estudos, dentre eles o HYVET (*Hypertension in Very Elderly Trial*) apoiam a recomendação de um alvo de PA < 150/90 mmHg, com redução no risco de AVC e insuficiência cardíaca congestiva.^{137,138} A presença de hipertensão sistólica isolada requer cuidados com relação à redução excessiva da PAD, que deve ser mantida acima de 60 mmHg ou mesmo 65 mmHg na presença de DAC.¹³⁹

O estudo SPRINT mostrou redução de 24% no risco para o desfecho primário em pacientes idosos (idade ≥ 75 anos) alocados no braço de tratamento de PA mais intenso (média de PAS obtida: 123,4 mmHg) em relação ao grupo de redução padrão de PAS (pressão arterial média alcançada: 134,8 mmHg). Isto ocorreu independentemente do grau de fragilidade e sem aumento no número de eventos adversos, em relação ao restante da população estudada.¹⁴⁰ Isso sugere que os objetivos da pressão arterial para os idosos devem ser definidos do mesmo modo que para outros adultos. No entanto, deve-se notar que a redução da pressão arterial deve ser realizada com cuidado, considerando comorbidades e uso de medicamentos múltiplos.

Em pacientes com hipertensão estágio III (definida como pressão arterial $\geq 180/110$ mmHg), a pressão arterial alvo inicial deve ser < 140/90 mmHg [I A]

Resumo das evidências

Em uma metanálise, Thomopoulos et al. investigaram se o tratamento para reduzir a pressão arterial beneficiaria todos os graus de hipertensão e determinou os níveis alvo de pressão arterial para maximizar os resultados dos desfechos. Reduções significativas dos desfechos foram encontradas independentemente do grau de hipertensão. Nenhuma tendência foi observada em relação às mudanças na relação de risco com o aumento da pressão arterial basal. Em 32 estudos clínicos randomizados, com 128.232 indivíduos, as reduções relativas e absolutas do risco para os desfechos foram significativas para as diferenças de PAS, com ponto de corte de 150 e 140 mmHg. Abaixo de 130 mmHg, apenas o AVC e a mortalidade por todas as causas foram significativamente reduzidas. Houve tendência significativa para maior redução absoluta de risco nos desfechos para menores pontos de corte da PAS. Em 29 estudos clínicos randomizados (107.665 indivíduos), os desfechos foram significativamente reduzidos em pontos de corte de PAD de 90 e 80 mmHg. Depois de excluir os estudos com PAD basal < 90 mmHg, apenas a redução do risco de AVC foi significativa para PAD alcançada < 80 mmHg. Em conclusão, as metanálises favorecem o tratamento com redução da PA em todos os graus de hipertensão, do risco

Diretrizes

baixo ao moderado, com a redução da PAS/PAD para menos de 140/90 mmHg. Alcançar < 130/80 mmHg parece seguro, mas apenas adicione redução adicional para o AVC.¹⁴¹

Em pacientes com diabetes e albuminúria (> 30 mg/g de creatinina), recomenda-se que a PAS e os alvos da PAD sejam < 130 e < 80 mmHg, respectivamente. [I, A]

Resumo das evidências

No ensaio clínico randomizado ADVANCE,¹⁴² 11.140 pacientes com diabetes tipo 2 e hipertensão foram randomizados para receber combinação fixa de perindopril e indapamida ou placebo, além da terapia atual. Os desfechos primários foram compostos dos eventos macrovasculares e microvasculares (morte por DCV, AVC não fatal ou infarto do miocárdio não fatal), novos casos de doença renal ou piora da doença, e a retinopatia diabética. A análise foi por intenção de tratar. Os desfechos macrovasculares e microvasculares foram analisados em conjunto e separadamente. Os pacientes alocados para a terapia ativa apresentaram redução média de PAS de 5,6 mmHg e redução média de PAD de 2,2 mmHg em comparação com o grupo placebo. O RR para o desfecho macrovascular ou microvascular foi reduzido em 9% [(861)15,5% no grupo ativo vs. (938) 16,8% no grupo placebo]; HR: 0,91; IC95% 0,83-1,00; $p = 0,04$. As reduções separadas para os eventos macrovasculares e microvasculares foram semelhantes, mas não independentemente significantes (macrovascular: 0,92, 0,81-1,04; $p = 0,16$; microvascular: 0,91, 0,80-1,04; $p = 0,16$).

No estudo IRMA-2, 590 pacientes hipertensos, com diabetes tipo 2 e microalbuminúria foram incluídos para receber 150 mg de irbesartan ou 300 mg por dia, durante 2 anos. O desfecho primário foi o tempo de início da nefropatia diabética, definida pela albuminúria persistente em amostras de urina no período noturno, com taxa de excreção de albumina urinária > 200 mcg/minuto e pelo menos 30% maior do que o nível basal. Dez dos 194 pacientes no grupo de 300 mg (5,2%) e 19 dos 195 pacientes no grupo de 150 mg (9,7%) atingiram o desfecho primário, em comparação com 30 dos 201 pacientes no grupo placebo (14,9 %; HR: 0,30; IC95% 0,14-0,61; $p < 0,001$; e HR: 0,61; IC95% 0,34-1,08; $p = 0,081$ para os dois grupos irbesartan, respectivamente). A pressão arterial média durante o curso do estudo foi de 144/83 mmHg no grupo placebo, 143/83 mmHg no grupo de 150 mg e 141/83 mmHg no grupo de 300 mg ($p = 0,004$) para a comparação da PAS entre o grupo placebo e os grupos combinados de irbesartan.¹⁴³

A escolha da terapia farmacológica inicial para hipertensão deve ser baseada em eficácia, tolerabilidade, custo e presença de comorbidades. Em geral, diuréticos, Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA), Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina (BRA) ou bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) podem ser úteis como monoterapia inicial [IIa, B]

Resumo das evidências

O ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*), estudo duplo-cego, controlado

por medicamentos anti-hipertensivos e hipolipemiantes para prevenção das doenças cardiovasculares, foi realizado de fevereiro de 1994 a março de 2002, avaliou 33.357 participantes (idade ≥ 55 anos) com hipertensão e pelo menos um fator de risco adicional para DCV em 623 centros norte-americanos, para determinar se os bloqueadores dos canais de cálcio ou os IECA diminuiriam a incidência de DAC ou outros eventos cardiovasculares vs. tratamento com um diurético. O desfecho primário combinado incluiu DAC fatal ou IAM não fatal, analisado por intenção de tratar. Os desfechos secundários foram para mortalidade por todas as causas, AVC, DAC combinada (desfecho primário, revascularização coronária ou angina com hospitalização) e DCV combinada (DAC combinada com AVC, angina tratada sem hospitalização, insuficiência cardíaca e doença arterial periférica). O desfecho primário ocorreu em 2.956 participantes, sem diferença entre os grupos de tratamento. Em comparação com a clortalidona (taxa de 6 anos, 11,5%), os RR foram 0,98 (IC95% 0,90-1,07) para anlodipina (taxa em 6 anos: 11,3%) e 0,99 (IC95% 0,91-1,08) para lisinopril (taxa em 6 anos: 11,4%). Do mesmo modo, a mortalidade por todas as causas não diferiu entre os grupos. Para a amlodipina vs. a clortalidona, os desfechos secundários foram semelhantes, exceto por uma taxa maior de insuficiência cardíaca em 6 anos com anlodipina (10,2% vs. 7,7%; RR: 1,38; IC95% 1,25-1,52). Para lisinopril vs. clortalidona, o lisinopril apresentou maiores taxas de DCV combinadas em 6 anos (33,3% vs. 30,9%; RR: 1,10; IC95% 1,05-1,16); AVC (6,3% vs. 5,6%; RR: 1,15; IC95% 1,02-1,30) e insuficiência cardíaca congestiva (8,7% vs. 7,7%; RR: 1,19; IC95% 1,07-1,31).¹⁴⁴

Uma análise do estudo ALLHAT para determinar se o tratamento com um bloqueador dos canais de cálcio ou um IECA diminuiria as complicações clínicas, em comparação com o tratamento com um diurético tiazídico para DM, na TFG e na normoglicemia, não forneceu evidência de superioridade para o tratamento com bloqueadores dos canais de cálcio ou IECA, em comparação com o diurético do tipo tiazídico, durante o tratamento anti-hipertensivo inicial nestas populações.¹⁴⁵

Foi realizada metanálise com 354 ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo, utilizando-se diuréticos tiazídicos, betabloqueadores, IECA, antagonistas dos receptores da angiotensina II e bloqueadores dos canais de cálcio em dose fixa. As reduções, quando comparadas às observadas nos grupos placebos, na PAS e PAD, e a prevalência de efeitos adversos, de acordo com a dose expressa como múltiplo das doses padrão (recomendadas) dos medicamentos, foram os principais achados. Todas as cinco classes produziram reduções similares na pressão arterial, com redução média de PAS e PAD de 9,1 e 5,5 mmHg, respectivamente, com doses padrão e de 7,1 e 4,4 mmHg, respectivamente (20% menor) com metade da dose-padrão. As drogas reduziram a pressão arterial em todos os níveis, sobretudo em níveis pressóricos mais elevados. Para níveis pressóricos elevados acima de 10 mmHg, a redução foi de 1,0 mmHg para PAS e 1,1 mmHg na PAD. Os efeitos de redução de PA em diferentes classes de drogas foram aditivos. Além disto, o tratamento combinado com baixas doses aumentou a eficácia e reduziu os efeitos adversos. A partir da média de pressão arterial em pessoas com AVC (150/90 mmHg), três medicamentos em dose média foram

utilizados para reduzir a pressão arterial em 20 mmHg na PAS e 11 mmHg na PAD, reduzindo o risco de AVC em 63% e o risco de eventos isquêmicos coronários em 46%, na faixa etária entre 60 e 69.¹⁴⁶

Em pacientes com diabetes e albumina urinária > 30 mg/g, o tratamento com IECA ou BRA é indicado [I, A]

Resumo das evidências

A redução nos desfechos em pacientes com diabetes não insulino-dependente com o estudo do antagonista da angiotensina II, losartana (RENAAL)¹⁴⁷ investigou se a albuminúria, um marcador de doença renal, também poderia ser um marcador da eficácia nefroprotetora da intervenção no sistema renina-angiotensina pelo uso da losartana em pacientes com nefropatia diabética. Os dados do ensaio RENAAL, estudo randomizado duplo-cego, foram utilizados para examinar os efeitos da losartana nos desfechos renais (desfecho primário composto para a duplicação da creatinina sérica, doença renal terminal ou morte) em 1.513 pacientes diabéticos tipo 2 com nefropatia. O efeito do grau de albuminúria no período basal, a resposta antiproteinúrica inicial à terapia e o grau de albuminúria residual sobre o desfecho renal (ou desfecho primário composto) foram examinados, bem como a contribuição para a proteção renal do efeito antiproteinúrico da losartana independentemente das alterações na pressão arterial. A albuminúria é um marcador de risco renal predominante em pacientes com nefropatia diabética no tratamento convencional; quanto maior a albuminúria, maior o risco renal. A redução da albuminúria foi associada a efeito proporcional na proteção renal; quanto maior a redução, maior a proteção renal. Albuminúria residual durante a terapia (mês 6) foi considerada um forte marcador de desfecho renal, como foi a albuminúria basal. O efeito antiproteinúrico da losartana explicou um componente importante de seu efeito nefroprotetor específico. A redução da albuminúria residual a nível mais baixo possível deve ser vista como um objetivo para tratamentos nefroprotetores.

O ensaio IDNT (*The Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*) abordou se as associações entre a proteinúria basal e a redução desta com irbesartana, amlodipina ou controle por decrementos similares na pressão arterial estariam relacionadas à incidência cumulativa nos desfechos renais. O risco de insuficiência renal dobrou para cada duplicação do nível de proteinúria basal (HR: 2,04; IC95% 1,87-2,22; $p < 0,001$). Para cada redução de metade do nível de proteinúria entre o período basal e 12 meses de tratamento, o risco de insuficiência renal foi reduzido em mais de metade (HR: 0,44; IC95% 0,40-0,49; $p < 0,001$). A redução do risco de insuficiência renal foi significativamente maior para irbesartana vs. amlodipina ($p = 0,048$), mas não para o grupo controle ($p = 0,245$) para alterações proporcionais na proteinúria. A redução da proteinúria nos primeiros 12 meses de terapia com irbesartana esteve associada a 36% do efeito renoprotetor total observado. A redução da proteinúria utilizando um agente BRA deve ser considerada um importante objetivo terapêutico na renoproteção.¹⁴⁸

O estudo MICRO-HOPE investigou se o IECA ramipril poderia reduzir o risco de doenças cardiovasculares e renais em pacientes com diabetes.¹⁴⁹ Um subgrupo de 3.577 pacientes com diabetes incluídos no HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) com idade igual ou superior a 55 anos, com evento cardiovascular prévio ou pelo menos outro fator de risco cardiovascular, sem proteinúria clínica, insuficiência cardíaca ou fração de ejeção baixa e que não estavam tomando IECA, foram aleatoriamente designados para receber ramipril (10 mg/dia) ou placebo, e vitamina E ou placebo, em desenho fatorial 2x2. O desfecho primário combinado foi infarto do miocárdio, AVC ou morte cardiovascular. A nefropatia manifesta foi o principal resultado. O estudo foi interrompido 6 meses antes do previsto (após 4,5 anos) por causa de um benefício consistente do ramipril em comparação com o placebo. O ramipril reduziu o risco para o desfecho primário combinado em 25% (IC95% 12-36; $p = 0,0004$), infarto do miocárdio em 22% (IC95% 6-36), AVC em 33% (IC95% 10-50), morte cardiovascular em 37% (IC95% 21-51), mortalidade total em 24% (IC95% 8-37), revascularização em 17% (IC95% 2-30) e presença de nefropatia em 24% (IC95% 3-40; $p = 0,027$). Após ajustes para mudanças na PAS (2,4 mmHg) e PAD (1,0 mmHg), o ramipril ainda reduziu o risco do desfecho primário combinado em 25% (IC95% 12-36; $p = 0,0004$). Ramipril foi benéfico para eventos cardiovasculares e para a nefropatia manifesta em pessoas com diabetes. O estudo concluiu que o benefício cardiovascular foi maior que o atribuível à diminuição da pressão arterial, representando um efeito vasculoprotetor e renoprotetor para pessoas com diabetes.

Ao usar mais de um anti-hipertensivo para atingir a pressão arterial alvo, é razoável combinar um IECA ou um BRA com um BCC diidropiridínico [IIa, B]

Resumo das evidências

O estudo ACCOMPLISH (*Avoiding Cardiovascular Events Through COMbination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension*)¹⁵⁰ foi projetado para determinar qual terapia de combinação em pacientes com hipertensão e diabetes diminuiriam os eventos cardiovasculares de forma mais eficaz. Os dados dos resultados nos desfechos para o IECA benazepril, combinados com amlodipina (B + A) ou hidroclorotiazida (B + H), foram analisados separadamente para o subgrupo de pacientes diabéticos como desfecho pré-especificado. Um total de 6.946 pacientes com diabetes foi randomizado para tratamento com B + A ou B + H. Um subgrupo de 2.842 pacientes diabéticos com risco muito alto (eventos cardiovasculares anteriores ou AVC) também foi analisado, assim como 4.559 pacientes sem diabetes. O desfecho primário foi um composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio, AVC, hospitalização por angina, ressuscitação pós-parada cardíaca e revascularização coronária. No subgrupo de pacientes com diabetes, a média de pressão arterial nos grupos B + A e B + H foi de 131,5/72,6 e 132,7/73,7 mmHg, respectivamente; ao longo de 30 meses de acompanhamento, houve 307 (8,8%) e 383 (11,0%) eventos primários (HR: 0,79; IC95% 0,68-0,92; $p = 0,003$). Para os pacientes com diabetes

em risco muito alto, houve 195 (13,6%) e 244 (17,3%) eventos primários (HR: 0,77; IC95% 0,64-0,93; $p = 0,007$). Nos pacientes não diabéticos, houve 245 (10,8%) e 296 (12,9%) eventos primários (HR: 0,82; IC95% 0,69-0,97; $p = 0,020$). Nos pacientes diabéticos, a terapia B + A apresentou benefícios coronarianos claros para os eventos clínicos agudos ($p = 0,013$) e revascularizações ($p = 0,024$). Em pacientes com diabetes e hipertensão, o bloqueador dos canais de cálcio anlodipina foi superior à hidroclorotiazida quando adicionado a um bloqueador do sistema renina-angiotensina para redução de eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes que requerem tratamento para hipertensão.

Uma combinação de três ou mais fármacos (IECA ou BRA) mais anlodipina e um diurético tiazídico) pode ser útil para atingir os objetivos da pressão arterial [IIa, B]

Resumo das evidências

Metanálise de Psaty¹⁵¹ resumiu a evidência dos ensaios clínicos disponíveis referentes à segurança e à eficácia de várias terapias anti-hipertensivas utilizadas como agentes de primeira linha para os desfechos das DCV e mortalidade por todas as causas. A metanálise foi utilizada para combinar comparações diretas dentro do ensaio entre medicamentos e evidências indiretas de outros ensaios. As comparações indiretas que preservaram os achados randomizados dentro do ensaio foram construídas a partir de ensaios que tinham um tratamento em comum. Os dados foram combinados de 42 estudos clínicos, que incluíram 192.478 pacientes randomizados para sete estratégias principais de tratamento, incluindo placebo. Para todos os desfechos, os diuréticos com baixa dose foram superiores ao placebo para DAC (RR: 0,79; IC95% 0,69-0,92), insuficiência cardíaca congestiva (RR: 0,51; IC95% 0,42-0,62), AVC (RR: 0,71; IC95% 0,63-0,81), eventos cardiovasculares (RR: 0,76; IC95% 0,69-0,83), mortalidade cardiovascular (RR: 0,81; IC95% 0,73-0,92) e mortalidade geral (RR: 0,90; IC95% 0,84-0,96). Nenhuma das estratégias de tratamento de primeira linha – betabloqueadores, IECA, bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores alfa e BRA – foi significativamente melhor do que diuréticos em baixa dose para qualquer resultado. Em comparação com os BCC, os diuréticos em baixa dose estiveram associados a riscos reduzidos de eventos cardiovasculares (RR: 0,94; IC95% 0,89-1,00) e insuficiência cardíaca congestiva (RR: 0,74; IC95% 0,67-0,81). Em comparação com os IECA, os diuréticos em baixa dose estiveram associados a riscos reduzidos de insuficiência cardíaca congestiva (RR: 0,88; IC95% 0,80-0,96), eventos cardiovasculares (RR: 0,94; IC95% 0,89-1,00) e AVC (RR: 0,86; IC95% 0,77-0,97). Em comparação com os betabloqueadores, os diuréticos em baixa dose estiveram associados a um risco reduzido de eventos cardiovasculares (RR: 0,89; IC95% 0,80-0,98). Em comparação com os alfabloqueadores, os diuréticos em baixa dose estiveram associados a riscos reduzidos de insuficiência cardíaca congestiva (RR: 0,51; IC95% 0,43-0,60) e eventos cardiovasculares (RR: 0,84; IC95% 0,75-0,93). As alterações da pressão arterial foram semelhantes entre os tratamentos. Os diuréticos em baixa dose foram o tratamento de primeira

linha mais efetivos para prevenir a ocorrência de morbidade e mortalidade cardiovascular.

A combinação de um IECA e um BRA ou um bloqueador de renina NÃO é recomendada, devido ao maior risco de perda de função renal, síncope e hipercalemia [III, A]

Resumo das evidências

O estudo ALTITUDE avaliou se o uso do alisquireno reduziria os eventos cardiovasculares e renais em pacientes com diabetes tipo 2 e DRC, doenças cardiovasculares ou ambos. O estudo foi interrompido prematuramente após a segunda análise interina de eficácia, pois, após um acompanhamento médio de 32,9 meses, o desfecho primário (composto do tempo para morte cardiovascular ou primeira ocorrência de parada cardíaca com ressuscitação, infarto do miocárdio não fatal, AVC não fatal, hospitalização não planejada por insuficiência cardíaca, doença renal em fase terminal, morte atribuível à insuficiência renal ou necessidade de terapia de dialítica renal iniciada, transplante renal ou duplicação do nível de creatinina sérica a partir dos dados basais) ocorreu em 783 pacientes (18,3%) alocados para receber o alisquireno em comparação com 732 (17,1%) alocados para placebo (HR: 1,08; IC95% 0,98-1,20; $p = 0,12$). Assim, os dados não suportam a adição do alisquireno à terapia padrão com bloqueio do sistema renina-angiotensina em pacientes com diabetes tipo 2 que estejam sob alto risco para eventos cardiovasculares e renais. Na verdade, o alisquireno pode até ser prejudicial.¹⁵²

O estudo ASTRONAUT¹⁵³ foi projetado para investigar se a adição de alisquireno à terapia padrão reduziria as taxas de morte cardiovascular ou readmissão entre pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (hospitalização por insuficiência cardíaca). Os pacientes elegíveis tinham ≥ 18 anos, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 40% ou menos, Peptídeos Natriuréticos Tipo B (BNP) elevados (≥ 400 pg/mL ou NT-proBNP ≥ 1.600 pg/mL) e sinais e sintomas de sobrecarga de volume. Todos os pacientes receberam 150 mg de alisquireno (aumentado para 300 mg quando tolerado) ou placebo diariamente, além da terapia padrão. A droga do estudo foi continuada após a alta durante uma média de 11,3 meses. As principais medidas para os desfechos foram morte cardiovascular ou re-hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva aos 6 meses e 12 meses. No total, 1.639 pacientes foram randomizados, com 1.615 pacientes incluídos na coorte de análise de eficácia final (808 alisquireno e 807 placebo). Na randomização, os pacientes receberam diuréticos (95,9%), betabloqueadores (82,5%), IECA ou BRA (84,2%) e antagonistas dos receptores mineralocorticóides (57,0%). Para os desfechos atribuíveis, observou-se um total de 24,9% de eventos nos pacientes que receberam alisquireno (77 mortes por DCV e 153 internações por insuficiência cardíaca congestiva) e 26,5% nos pacientes que receberam placebo (85 mortes por DCV e 166 internações por insuficiência cardíaca congestiva) no desfecho primário aos 6 meses (HR: 0,92; IC95% 0,76- 1,12; $p = 0,41$). Aos 12 meses, as taxas de eventos foram de 35,0% para o grupo alisquireno

(126 mortes por DCV e 212 internações por insuficiência cardíaca congestiva) e 37,3% para o grupo placebo (137 mortes por DCV e 224 internações por insuficiência cardíaca congestiva; HR: 0,93; IC95% 0,79-1,09; $p = 0,36$). As taxas de hipercalemia, hipotensão e insuficiência renal foram maiores no grupo alisquireno do que no placebo. Entre os pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca com fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida, o início do alisquireno, além da terapia padrão, não reduziu a morte cardiovascular e nem a readmissão por insuficiência cardíaca congestiva aos 6 ou 12 meses após a alta.

Em pacientes com doença vascular ou diabetes de alto risco e sem insuficiência cardíaca, os IECA reduzem a mortalidade e a morbidade por causas cardiovasculares, mas o papel dos BRA nesses pacientes é desconhecido. O IECA ramipril, o BRA telmisartan e uma combinação das duas drogas em pacientes com doença vascular ou diabetes com alto risco foram comparados no estudo ONTARGET.¹⁵⁴ Foram alocados 8.576 pacientes para receber 10 mg de ramipril por dia, 8.542 para receber 80 mg de telmisartan por dia e 8.502 para receber ambos os medicamentos. O resultado para o desfecho primário (morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio, AVC ou hospitalização por insuficiência cardíaca) ocorreu em 16,5% dos pacientes no grupo ramipril, 16,7% no grupo telmisartan e 16,3% no grupo terapia combinada (diferenças não foram estatisticamente significantes). No entanto, mais eventos adversos foram observados em pacientes randomizados para terapia combinada. Em conclusão, a combinação dos dois fármacos esteve associada a maiores taxas de eventos adversos, sem evidências de grandes benefícios.

Módulo 7 – justificativa da terapia antiplaquetária

Em pacientes com diabetes sem DACL, isto é, na prevenção primária, a terapia antiplaquetária geralmente não é recomendada [III, A]

Resumo das evidências

Os ensaios de terapia antiplaquetária vs. controle incluíram cerca de 70 mil pacientes de "alto risco" (com doença vascular ou outra condição que implicava em risco aumentado) e 30 mil participantes de "baixo risco" da população em geral. Comparações diretas de diferentes regimes antiplaquetários envolveram cerca de 10 mil pacientes de alto risco. Em cada uma das quatro principais categorias de risco, a terapia antiplaquetária foi definitivamente protetora. Entre os participantes em baixo risco e de "prevenção primária", uma redução significativa de um terço no infarto do miocárdio não fatal foi acompanhada de aumento não significativo de AVC. A redução absoluta nos eventos vasculares foi muito menor do que para pacientes de alto risco, apesar de um período de tratamento muito mais longo. Não há evidências claras sobre o benefício da terapia antiplaquetária na prevenção primária entre pacientes de baixo risco.¹⁵⁵

Uma metanálise de estudos controlados e randomizados foi realizada para avaliar os benefícios e os danos de baixa dose

de aspirina em pacientes com diabetes e sem DCV conhecida. Seis estudos foram elegíveis, com total de 10.117 participantes. Quando a aspirina foi comparada com o placebo, não houve redução estatisticamente significativa no risco de eventos cardiovasculares principais (cinco estudos, $n = 9.584$; RR: 0,90; IC95% 0,81-1,00), mortalidade cardiovascular (quatro estudos, $n = 8.557$; RR 0,94; IC95% 0,72-1,23) ou mortalidade por todas as causas (quatro estudos, $n = 8.557$; RR: 0,93; IC95% 0,82-1,05). Houve heterogeneidade significativa na análise para infarto do miocárdio ($I^2 = 62,2\%$; $p = 0,02$) e AVC ($I^2 = 52,5\%$; $p = 0,08$). A aspirina reduziu significativamente o risco de infarto do miocárdio em homens (RR: 0,57; IC95% 0,34-0,94), mas não em mulheres (RR: 1,08; IC95% 0,71-1,65; valor p para interação = 0,056). As evidências relativas a danos foram inconsistentes.¹⁵⁶

Em pacientes com diabetes sem doença aterosclerótica manifesta (Quadro 4) na categoria alto risco (Tabela 1), idade > 65 anos e com baixo risco de sangramento, o ácido acetilsalicílico pode ser útil [IIa, B]

Resumo das evidências

O estudo JPAD (*Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes*) foi projetado para examinar a eficácia do uso da aspirina em dose baixa para prevenção primária de eventos ateroscleróticos em pacientes com diabetes tipo 2 e sem eventos cardiovasculares prévios. O estudo randomizou 1.262 pacientes para receber aspirina (81 ou 100 mg) e 1.277 pacientes para o grupo controle, "não aspirina". A idade média era de 65 anos e 55% eram homens; 58% dos pacientes eram hipertensos, e 53% apresentavam dislipidemia. O período médio de acompanhamento foi de, aproximadamente, 4 anos com perda de seguimento em 193 participantes. Não houve redução no risco de eventos cardiovasculares com baixa dose de aspirina para pacientes de alto risco com diabetes na prevenção primária. No entanto, a taxa de eventos foi inferior ao esperado global, e estes achados devem ser interpretados em contexto com baixa incidência de doença aterosclerótica no Japão e o gerenciamento atual de fatores de risco cardiovascular.¹⁵⁷

Uma subanálise do estudo JPAD avaliando pacientes com diabetes de acordo com a PAS e a PAD na matrícula (grupo "alvo não atendido", PAS ≥ 140 mmHg e/ou PAD ≥ 90 mmHg; grupo alvo atingido, PAS < 140 mmHg e PAD < 90 mmHg) demonstrou que a incidência dos eventos ateroscleróticos, especialmente eventos cerebrovasculares, foi maior no grupo "meta atingida". A incidência de eventos cerebrovasculares foi maior no grupo "meta não atingida" do que no grupo "meta atingida" em pacientes sem terapia com aspirina. No entanto, a incidência de eventos cerebrovasculares no grupo "meta não atingida" foi tão baixa como a incidência grupo "meta atingida" em pacientes com terapia com aspirina. A análise de riscos proporcionais por regressão Cox revelou que o nível de pressão arterial era um preditor independente de eventos cerebrovasculares em pacientes diabéticos.¹⁵⁸

Em uma metanálise de estudos clínicos randomizados com aspirina, incluindo 14 ensaios clínicos (107.686 participantes), a aspirina esteve associada a reduções nos principais eventos cardiovasculares (HR: 0,90; IC95% 0,85-0,95), infarto do miocárdio (HR: 0,86; IC95% 0,75 -0,93), AVC isquêmico

(HR: 0,86; IC95% 0,75-0,98) e mortalidade por todas as causas (HR: 0,94; IC95% 0,89-0,99). No entanto, houve aumento no AVC hemorrágico (HR: 1,34; IC95% 1,01-1,79) e sangramento maior (HR: 1,55; IC95%: 1,35-1,78) com aspirina. O NNT para prevenir um evento cardiovascular maior em seguimento médio de 6,8 anos foi de 284. Em contraste, o Número Necessário para Causar Dano (NNH), sangramento maior, foi de 299. Nas análises de subgrupos, os resultados agrupados demonstraram redução no infarto do miocárdio entre os homens (RR: 0,71; IC95% 0,59-0,85) e AVC isquêmico entre as mulheres (RR: 0,77; IC95% 0,63-0,93). O uso de aspirina foi associado a uma redução (RR: 0,65; IC95% 0,51-0,82) no infarto do miocárdio entre homens diabéticos. Os resultados das análises de metaregressão sugerem que a terapia com aspirina pode estar associada a uma diminuição do AVC entre as mulheres diabéticas e uma diminuição do IAM entre os homens diabéticos, e que as reduções de risco obtidas com baixas doses (75 mg/dia) foram tão grandes quanto às obtidas com doses mais elevadas (650 mg/dia). O estudo concluiu que a baixa dose de aspirina era benéfica para a prevenção primária da DCV e que a decisão sobre um tratamento com de aspirina deveria ser feita individualmente. Os efeitos da terapia com aspirina variaram por sexo e diabetes.¹⁵⁹

Em pacientes com muito alto risco, incluindo aqueles com DACL e eventos cardiovasculares prévios (prevenção secundária), a terapia antiplaquetária é indicada [I, A]

Resumo das evidências

Foi realizada metanálise com estudos randomizados em regime antiplaquetário vs. controle ou de um regime antiplaquetário vs. outro em pacientes de alto risco (com doença vascular aguda, doença prévia ou alguma outra condição predisponente).⁶ Os estudos tiveram que usar um método de randomização que impedisse o conhecimento prévio do próximo tratamento a ser alocado, e as comparações tinham que ter grupos de estudo que diferissem apenas em termos do regime antiplaquetário. Um total de 287 estudos foi incluído, envolvendo 135 mil pacientes em comparações de terapia antiplaquetária vs. controle e 77 mil em comparações com diferentes regimes antiplaquetários. A aspirina (ou outro antiplaquetário) foi protetora na maioria dos pacientes com risco aumentado de eventos vasculares, incluindo aqueles com IAM ou AVC isquêmico, ou outras doenças vasculares prévias.¹⁶⁰

Em pacientes com alto risco com alergia à aspirina ou intolerância gástrica, o clopidogrel deve ser considerado alternativa aceitável [IIa, B]

Resumo das evidências

O CAPRIE, estudo de clopidogrel vs. aspirina em pacientes com risco de isquemia, foi um estudo randomizado, cego e multicêntrico, envolvendo 19.185 pacientes com doença aterosclerótica manifestada como AVC isquêmico recente, infarto do miocárdio ou doença arterial periférica sintomática. O número de readmissões para eventos isquêmicos (definido como angina, ataque isquêmico transitório ou isquemia de

membros) ou hemorrágicos foi determinado para toda a coorte. Uma redução significativa no número total de readmissões para eventos isquêmicos ou sangramento foi observada com o uso de clopidogrel comparado com a aspirina (1.502 vs. 1.673; $p = 0,010$) em uma média de 1,6 ano de tratamento. Esta redução na re-hospitalização foi consistente em todos os resultados individuais de angina, ataque isquêmico transitório, isquemia de membros e sangramento. Clopidogrel também resultou em RRR de 7,9% em desfecho combinado de morte vascular, AVC, infarto do miocárdio ou re-hospitalização para eventos isquêmicos ou sangramento (15,1 a 13,7% em 1 ano; $p = 0,011$) em comparação com a aspirina.¹⁶¹

A terapia antiplaquetária dupla é recomendada por pelo menos 1 ano em pacientes com alto risco após síndrome coronária aguda [I A]

Resumo das evidências

O estudo TRITON-TIMI 38 teve como objetivo comparar aleatoriamente o prasugrel (agente antiplaquetário tienopiridínico) vs. clopidogrel em 13.608 pacientes com síndromes coronarianas agudas de risco moderado a alto, agendados para serem submetidos à intervenção coronária percutânea. O prasugrel foi administrado em dose de ataque de 60 mg e dose de manutenção diária de 10 mg, enquanto o clopidogrel foi administrado como dose de ataque de 300 mg e manutenção diária de 75 mg, por 6 a 15 meses. O desfecho primário de eficácia foi morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal ou AVC não fatal. O principal desfecho de segurança foi o sangramento maior. O desfecho primário ocorreu em 12,1% dos pacientes no braço clopidogrel e 9,9% dos pacientes que receberam prasugrel (HR para prasugrel vs. clopidogrel, 0,81; IC95%: 0,73-0,90; $p < 0,001$). No grupo prasugrel, houve reduções significativas nas taxas de infarto do miocárdio (9,7% para o clopidogrel vs. 7,4% para prasugrel; $p < 0,001$), necessidade de revascularização urgente do vaso alvo (3,7% vs. 2,5%; $p < 0,001$) e trombose de stent (2,4% vs. 1,1%; $p < 0,001$). Sangramento maior foi observado em 2,4% dos pacientes que receberam prasugrel e em 1,8% daqueles que receberam clopidogrel (HR: 1,32; IC95% 1,03-1,68; $p = 0,03$). A taxa de sangramento com risco de vida foi maior no braço prasugrel (1,4% vs. 0,9%; $p = 0,01$), incluindo sangramento não fatal (1,1% vs. 0,9%; HR: 1,25; $p = 0,23$) e sangramento fatal (0,4% vs. 0,1%; $p = 0,002$).¹⁶²

No estudo CURE, 2.658 pacientes com síndrome coronariana aguda sem elevação do segmento ST submetidos à Angioplastia Transluminal Coronária (ATC) foram distribuídos aleatoriamente para tratamento duplo-cego com clopidogrel ($n = 1.313$) ou placebo ($n = 1.345$). Os pacientes foram pré-tratados com aspirina e clopidogrel por uma mediana de 6 dias antes da ATC durante a internação hospitalar inicial e por uma mediana de 10 dias. Após a ATC, a maioria dos pacientes (> 80%) em ambos os grupos recebeu o tienopiridínico de forma aberta durante cerca de 4 semanas. Após este período, o clopidogrel foi reiniciado e mantido em média por 8 meses. O desfecho primário foi composto de morte cardiovascular, IAM ou revascularização do vaso alvo urgente dentro de 30 dias da ATC, em análise por intenção de tratar.

No grupo clopidogrel, 59 (4,5%) pacientes atingiram o desfecho primário, em comparação com 86 (6,4%) no placebo (RR: 0,70; IC95% 0,50-0,97; $p = 0,03$). A administração em longo prazo de clopidogrel após ATC esteve associada a menor taxa de morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou qualquer revascularização ($p = 0,03$) e morte cardiovascular ou infarto do miocárdio ($p = 0,047$). No geral, incluindo eventos antes e depois da ATC, houve redução de 31% na mortalidade cardiovascular ou infarto do miocárdio ($p = 0,002$) e, no acompanhamento, não houve diferença significativa para sangramentos entre os grupos ($p = 0,64$).¹⁶³

No estudo CHARISMA, 15.603 pacientes com DCV clinicamente evidente ou múltiplos fatores de risco foram randomizados para receberem doses de aspirina com clopidogrel (75 mg por dia) mais doses baixas (75 a 162 mg por dia) ou placebo associado a doses baixas de aspirina e acompanhamento mediano de 28 meses. O desfecho primário foi composto por IAM, AVC ou morte por causas cardiovasculares. A taxa do desfecho de eficácia primária foi de 6,8% com clopidogrel mais aspirina e 7,3% com placebo mais aspirina (RR: 0,93; IC95% 0,83-1,05; $p = 0,22$). O principal desfecho de eficácia secundária, que incluiu hospitalizações por eventos isquêmicos, ocorreu em 16,7% e 17,9% (RR: 0,92; IC95% 0,86-0,995; $p = 0,04$) e a taxa de sangramento grave foi de 1,7% e 1,3% (RR: 1,25; IC95% 0,97-1,61; $p = 0,09$). Em pacientes com múltiplos fatores de risco, a taxa do desfecho primário foi de 6,6% com clopidogrel e 5,5% com placebo (RR: 1,2; IC95% 0,91-1,59; $p = 0,20$) e a taxa de morte por causas cardiovasculares também foi maior com clopidogrel (3,9% vs. 2,2%; $p = 0,01$). Na análise de subgrupos de pacientes com aterotrombose clinicamente evidente, a taxa foi de 6,9% com clopidogrel e 7,9% com placebo (RR: 0,88; IC95% 0,77-0,998; $p = 0,046$), sugerindo benefício com o tratamento com clopidogrel em pacientes com aterotrombose sintomática e dano em pacientes com múltiplos fatores de risco. No geral, o clopidogrel associado à aspirina não foi significativamente mais eficaz do que a aspirina em uso isolado na redução da taxa de infarto do miocárdio, AVC ou morte por causas cardiovasculares.¹⁶⁴

No estudo multicêntrico PLATO, duplo-cego e randomizado, ticagrelor (dose de ataque de 180 mg, e 90 mg duas vezes ao dia, a partir de então) e clopidogrel (dose de ataque de 300 a 600 mg, e 75 mg por dia, a partir de então) foram comparados para a prevenção de eventos cardiovasculares em 18.624 pacientes internados com síndrome coronariana aguda, com ou sem elevação do segmento ST. Aos 12 meses, o desfecho primário composto (mortalidade cardiovascular, infarto do miocárdio ou AVC) ocorreu em 9,8% dos pacientes que receberam ticagrelor em comparação com 11,7% daqueles que receberam clopidogrel ($p < 0,001$). A taxa de morte por qualquer causa também foi reduzida com ticagrelor (4,5% vs. 5,9% com clopidogrel; $p < 0,001$). Não houve diferença significativa nas taxas de hemorragia maior entre os grupos ticagrelor e clopidogrel ($p = 0,43$), mas o ticagrelor esteve associado à maior taxa de hemorragia maior não relacionada ao *bypass* das artérias coronárias (4,5% vs. 3,8%; $p = 0,03$), incluindo mais casos de hemorragia intracraniana fatal e menos sangramento fatal de outros tipos.¹⁶⁵

O estudo PEGASUS investigou a eficácia e a segurança do ticagrelor pós-síndrome coronariana aguda, em desenho 1:1:1.

O estudo randomizou 21.162 pacientes que tiveram infarto do miocárdio, 1 a 3 anos antes, com grupos ticagrelor 90 mg duas vezes ao dia, ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia, ou placebo. Todos os pacientes receberam aspirina em baixa dose e foram seguidos por mediana de 33 meses. O desfecho primário foi composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou AVC. O desfecho primário de segurança foi o sangramento maior. Ambas as doses de ticagrelor reduziram as taxas do desfecho primário em 3 anos: 7,85% no grupo de ticagrelor de 90 mg, 7,77% no grupo de ticagrelor de 60 mg e 9,04% no grupo de placebo (HR para ticagrelor de 90 mg vs. placebo: 0,85; IC95% 0,75-0,96; $p = 0,008$; HR para 60 mg de ticagrelor vs. placebo: 0,84; IC95% 0,74-0,95; $p = 0,004$). As taxas de sangramento foram maiores com ticagrelor (2,60% com 90 mg e 2,30% com 60 mg) do que no grupo placebo (1,06%; $p < 0,001$ para cada dose vs. placebo); as taxas de hemorragia intracraniana ou sangramento fatal nos três grupos foram de 0,63, 0,71 e 0,60%, respectivamente. Portanto, em pacientes com IAM prévio, pelo menos 1 ano antes, o tratamento com ticagrelor reduziu significativamente o risco de morte cardiovascular, infarto do miocárdio e AVC, mas aumentou o risco de sangramento maior.¹⁶⁶

Em pacientes que não apresentam alto risco de complicações hemorrágicas, a continuação da terapia antiplaquetária dupla pode ser razoável por mais de 12 meses pós-síndrome coronariana aguda [IIb, A]

Resumo das evidências

O estudo DAPT procurou investigar se 30 meses de terapia antiplaquetária dupla era superior a 2 meses, em pacientes submetidos à angioplastia coronária, em desenho 2:1:1:1. Um total de 9.961 pacientes foi randomizado em 452 centros de 11 países. Aproximadamente 30% apresentavam DM, 25% eram fumantes e 6% apresentavam doença arterial periférica. Os pacientes foram randomizados 72 horas após a colocação do stent e receberam aspirina e um tienopiridínico durante 12 meses, de acordo com as normas e prática atuais. A indicação para a angioplastia foi angina estável em 38%, infarto do miocárdio com elevação do segmento ST em 10% e síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do ST. Aproximadamente dois terços dos pacientes receberam clopidogrel, enquanto o restante recebeu prasugrel. Após 12 meses de tratamento com um tienopiridínico (clopidogrel ou prasugrel) e aspirina, os pacientes foram aleatoriamente designados para continuar a receber tratamento com um antiplaquetário ou placebo por mais 18 meses. Todos os pacientes continuaram recebendo aspirina. Os desfechos de eficácia foram trombose de stent e eventos cardiovasculares, e eventos cerebrovasculares maiores (composto de morte, infarto do miocárdio ou AVC), durante o período de 12 a 30 meses. O desfecho de segurança primário foi sangramento moderado ou grave. Aos 12 meses, os pacientes sem complicação isquêmica ou hemorrágica, e com complicações documentadas foram randomizados em um modelo de 1:1 para receber mais 18 meses da terapia antiplaquetária dupla ou placebo combinado. O desfecho primário dos principais eventos adversos cardíacos e cerebrovasculares foi significativamente menor no braço dupla-terapia em comparação com o placebo (4,3% vs. 5,9%;

Diretrizes

HR: 0,71; IC95% 0,59-0,85; $p < 0,001$). Houve reduções em todos os infartos (2,1% vs. 4,1%; $p < 0,001$) e trombose de stent (0,4% vs. 1,4%; $p < 0,001$), mas a mortalidade por todas as causas foi maior (2,0% vs. 1,5%; $p = 0,05$), impulsionada principalmente pelo aumento das mortes não cardiovasculares (1% vs. 0,5%; $p = 0,002$), incluindo morte relacionada a câncer (0,62% vs. 0,28%; $p = 0,02$) e a sangramento (0,22% vs. 0,06%; $p = 0,06$). Sangramentos moderados e severos (critério GUSTO) também foram maiores com a terapia dupla (2,5% vs. 1,6%; $p = 0,001$), como também para o critério BARC (5,6% vs. 2,9%; $p < 0,001$). O estudo DAPT mostrou que a duração prolongada de terapia antiplaquetária dupla pós-ATC resulta em taxas de trombozes de stent mais baixas e IAM recorrentes, mas com maiores taxas de sangramentos e mortalidade por todas as causas em comparação com terapia de 12 meses.¹⁶⁷

Sumário

Embora o risco cardiovascular esteja aumentado em pacientes com diabetes quando comparado aos indivíduos não diabéticos, as evidências recentes indicam que existe alta prevalência de indivíduos de baixo risco entre esta população. A estratificação do risco é claramente necessária, quer para intensificar medidas preventivas mais efetivas em categorias de alto risco bem como para evitar o excesso de tratamento em pacientes de baixo risco. O presente painel estruturou um guia baseado em risco para auxiliar os clínicos a aperfeiçoarem a prevenção cardiovascular em pacientes com diabetes. Este documento recuperou o conceito de tratamento alvo, por ser considerado importante em promover melhor adesão e pela utilidade para os clínicos melhorarem a prevenção em seus pacientes. Na orientação atual, há mudança clara em direção ao tratamento mais intensivo na categoria de risco muito elevado, especialmente no que se refere à terapia hipolipemiante com estatinas, na qual são propostos alvos lipídicos novos e mais

baixos. O painel entende que pacientes com diabetes em risco muito alto têm mortalidade elevada, e uma das ações mais importantes atualmente disponíveis para reduzir o risco residual é obter novas reduções nos níveis de LDL-colesterol. Este documento também analisa o papel potencial dos novos medicamentos anti-hiperglicêmicos na redução do risco cardiovascular, bem como metas de hipertensão e escolha de drogas. Finalmente, também propomos uma diretriz prática para orientar a tomada de decisões sobre o rastreamento da doença coronária silenciosa. Entendemos que a intensificação no tratamento pode aumentar os custos para o sistema de saúde, mas o número de eventos evitados e as vidas salvas compensam claramente estes custos. A SBD, a SBC e a SBEM estão agora unidas na tarefa de reduzir doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes.

Conclusão

O diabetes é uma doença heterogênea. Apesar do risco cardiovascular aumentado na maior parte destes pacientes, aqueles sem fatores de risco ou evidência de aterosclerose subclínica estão em risco mais baixo. Uma abordagem otimizada deve ser adotada tanto na prevenção da DCV nos indivíduos de mais alto risco, quanto na 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.

Contribuições dos autores

Todos os autores participaram plenamente na busca de referências, no desenvolvimento de conteúdos e na redação do texto.

Referências

1. Bertoluci MC, Pimazoni-Netto A, Pires AC, Pesaro AE, Schaen BD, Caramelli B, Polanczyk CA, Junior CV, Gualandro DM, Malerbi DA, et al. Diabetes and cardiovascular disease: from evidence to clinical practice—position statement 2014 of Brazilian Diabetes Society. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6:58.
2. Bertoluci M, Rocha VZ. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:1–13.
3. 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;368:29–36.
4. 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;171:404–0.
5. 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;25:725–32.
6. Mottilo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1113–32.
7. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507–20.
8. Njolstad 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;93:450–6.
9. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:2073–81.
10. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001;286:421–6.

11. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, Genuth S, Grimm RH, Corson MA, Prineas R, et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*. 2010;33:1578–84.
12. Gerstein HC, Ambrosius WT, Danis R, Ismail-Beigi F, Cushman W, Calles J, Banerji M, Schubart U, Chew EY, Group AS. Diabetic retinopathy, its progression, and incident cardiovascular events in the ACCORD trial. *Diabetes Care*. 2013;36:1266–71.
13. 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;34:1238–44.
14. Akazawa S, Tojikubo M, Nakano Y, Nakamura S, Tamai H, Yonemoto K, Sadasima E, Kawasaki T, Koga N. 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;7:396–403.
15. Min JK, Labounty TM, Gomez MJ, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng V, 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;232:298–304.
16. Li J, Luo Y, Xu Y, Yang J, Zheng L, Hasimu B, Yu J, Hu D. 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;71:377–81.
17. Bown MJ, Sutton AJ, Bell PR, Sayers RD. A meta-analysis of 50 years of ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg*. 2002;89:714–30.
18. Glimaker H, Holmberg L, Elvin A, Nybacka O, Almgren B, Björck CC, Eriksson I. Natural history of patients with abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Surg*. 1991;5:125–30.
19. Semmens JB, Norman PE, Lawrence-Brown MM, Holman CD. Influence of gender on outcome from ruptured abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2000;87:191–4.
20. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Aneurysm D. Management veterans affairs cooperative S. Abdominal aortic aneurysm in women. *J Vasc Surg*. 2001;34:122–6.
21. 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;102:866–72.
22. Lieber A, Jorgens J. Cinefluorography of coronary artery calcification. Correlation with clinical arteriosclerotic heart disease and autopsy findings. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1961;86:1063–72.
23. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, Liu K, Shea S, Szklo M, Bluemke DA, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*. 2008;358:1336–45.
24. Erbel R, Mohlenkamp S, Moebus S, Schmermund A, Lehmann N, Stang A, Dragano N, Gronemeyer D, Seibel R, Kalsch H, et al. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1397–406.
25. Rahmani S, Nakanishi R, Budoff MJ. Imaging atherosclerosis in diabetes: current state. *Curr Diab Rep*. 2016;16:105.
26. 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;43:1663–9.
27. Elkeles RS, Godsland IF, Feher MD, Rubens MB, Roughton M, Nugara F, Humphries SE, Richmond W, Flather MD, Group PS. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PREDICT study. *Eur Heart J*. 2008;29:2244–51.
28. Silverman MG, Blaha MJ, Budoff MJ, Rivera JJ, Raggi P, Shaw LJ, Berman D, Callister T, Rumberger JA, Rana JS, et al. Potential implications of coronary artery calcium testing for guiding aspirin use among asymptomatic individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35:624–6.
29. Carr JJ, Jacobs DR Jr, Terry JG, Shay CM, Sidney S, Liu K, Schreiner PJ, Lewis CE, Shikany JM, Reis JP, et al. Association of coronary artery calcium in adults aged 32 to 46 years with incident coronary heart disease and death. *JAMA Cardiol*. 2017;2:391.
30. Yeboah J, Young R, McClelland RL, Delaney JC, Polonsky TS, Dawood FZ, Blaha MJ, Miedema MD, Sibley CT, Carr JJ, et al. Utility of nontraditional risk markers in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:139–47.
31. Kramer CK, Zinman B, Gross JL, Canani LH, Rodrigues TC, Azevedo MJ, Retnakaran R. Coronary artery calcium score prediction of all cause mortality and cardiovascular events in people with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f1654.
32. Agarwal S, Morgan T, Herrington DM, Xu J, Cox AJ, Freedman BI, Carr JJ, Bowden DW. Coronary calcium score and prediction of all-cause mortality in diabetes: the diabetes heart study. *Diabetes Care*. 2011;34:1219–24.
33. Agarwal S, Cox AJ, Herrington DM, Jorgensen NW, Xu J, Freedman BI, Carr JJ, Bowden DW. Coronary calcium score predicts cardiovascular mortality in diabetes: diabetes heart study. *Diabetes Care*. 2013;36:972–7.
34. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, Volcik K, Boerwinkle E, Ballantyne CM. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1600–7.
35. Baber U, Mehran R, Sartori S, Schoos MM, Sillesen H, Muntendam P, Garcia MJ, Gregson J, Pocock S, Falk E, et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BiImage study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1065–74.
36. Soliman EZ, Backlund JC, Bebu I, Orchard TJ, Zinman B, Lachin JM, Group DER. Electrocardiographic abnormalities and cardiovascular disease risk in type 1 diabetes: The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care*. 2017;40:793.
37. Davis TM, Coleman RL, Holman RR, Group U. Prognostic significance of silent myocardial infarction in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 79. *Circulation*. 2013;127:980–7.
38. Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MISAD) Group. Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 1997;79:134–9.
39. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Heller GV, Iskandrian AE, Wittlin SD, Filipchuk N, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301:1547–55.
40. Lievre MM, Moulin P, Thivolet C, Rodier M, Rigalleau V, Penfornis A, Pradignac A, Ovize M, Investigators D. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized trial and meta-analysis assessing the effectiveness of systematic screening. *Trials*. 2011;12:23.
41. Zellweger MJ, Maraun M, Osterhues HH, Keller U, Muller-Brand J, Jeger R, Pfister O, Burkard T, Eckstein F, von Felten S, et al. Progression to overt or silent CAD in asymptomatic patients with diabetes mellitus at high coronary risk: main findings of the prospective multicenter BARDOT trial with a pilot randomized treatment substudy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:1001–10.
42. Lysterly GW, Sui X, Church TS, Lavie CJ, Hand GA, Blair SN. Maximal exercise electrocardiography responses and coronary heart disease mortality among men with diabetes mellitus. *Circulation*. 2008;117:2734–42.

Diretrizes

43. Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P, Lipkin D, Lahiri A. 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;27:713–21.
44. Penforis A, Zimmermann C, Boumal D, Sabbah A, Meneveau N, Gaultier-Bourgeois S, Bassand JP, Bernard Y. Use of dobutamine stress echocardiography in detecting silent myocardial ischaemia in asymptomatic diabetic patients: a comparison with thallium scintigraphy and exercise testing. *Diabet Med*. 2001;18:900–5.
45. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, Brown JM, Nixon J, Everett CC, Bijsterveld P, Ridgway JP, Radjenovic A, Dickinson CJ, et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet*. 2012;379:453–60.
46. Muhlestein JB, Lappe DL, Lima JA, Rosen BD, May HT, Knight S, Blumke DA, Towner SR, Le V, Bair TL, et al. Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:2234–43.
47. Hadamitzky M, Hein F, Meyer T, Bischoff B, Martinoff S, Schomig A, Hausleiter J. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography in diabetic patients without known coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2010;33:1358–63.
48. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977–86. 49. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837–53.
50. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643–53.
51. Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brillot D, Backlund JY, Lachin JM. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA*. 2015;313:45–53.
52. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577–89.
53. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545–59.
54. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560–72.
55. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129–39.
56. Pogach L, Aron D. The other side of quality improvement in diabetes for seniors: a proposal for an overtreatment glycemic measure. *Arch Intern Med*. 2012;172:1510–2.
57. Lipska KJ, Krumholz H, Soones T, Lee SJ. Polypharmacy in the aging patient: a review of glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *JAMA*. 2016;315:1034–45.
58. Holstein A, Patzer OM, Machalke K, Holstein JD, Stumvoll M, Kovacs P. Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997–2000 and 2007–2010: a German longitudinal population-based study. *Diabetes Care*. 2012;35:972–5.
59. Celler AI, Shehab N, Lovegrove MC, Kegler SR, Weidenbach KN, Ryan CJ, Budnitz DS. National estimates of insulin-related hypoglycemia and errors leading to emergency department visits and hospitalizations. *JAMA Intern Med*. 2014;174:678–86.
60. Lipska KJ, Inzucchi SE. Effect of glucose management on coronary heart disease risk in patients with diabetes. In: McGuire DK, Marx N, editors. *Diabetes in cardiovascular disease: a companion to Braunwald's heart disease*. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 155–70.
61. Schaan BD, de Figueiredo Neto JA, Moreira LB, Ledur P, Mattos LAP, Magnoni D, Precoma DB, Machado CA, Brasileiro ALS, Pena FM, et al. Diabetes and cardiovascular events in high-risk patients: insights from a multicenter registry in a middle-income country. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;127:275–84.
62. Lipska KJ, Warton EM, Huang ES, Moffet HH, Inzucchi SE, Krumholz HM, Karter AJ. HbA1c and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: the Diabetes and Aging Study. *Diabetes Care*. 2013;36:3535–42.
63. Lipska KJ, Krumholz HM. Comparing diabetes medications: where do we set the bar? *JAMA Intern Med*. 2014;174:317–8.
64. Kirsh SR, Aron DC. Choosing targets for glycaemia, blood pressure and low-density lipoprotein cholesterol in elderly individuals with diabetes mellitus. *Drugs Aging*. 2011;28:945–60.
65. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ*. 1997;314:1512–5.
66. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*. 2005;26:650–61.
67. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The Hyperglycemia: intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care*. 2006;29:765–70.
68. Ledur P, Almeida L, Pellanda LC, Schaan BD. Clinical features and outcomes in patients with diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass graft in a reference center in southern Brazil. *Rev Assoc Med Bras*. 1992;2011(57):200–4.
69. Jones KW, Cain AS, Mitchell JH, Millar RC, Rimmasch HL, French TK, Abbate SL, Roberts CA, Stevenson SR, Marshall D, et al. Hyperglycemia predicts mortality after CABG: postoperative hyperglycemia predicts dramatic increases in mortality after coronary artery bypass graft surgery. *J Diabetes Complicat*. 2008;22:365–70.
70. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg*. 1999;67:352–60.
71. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookin SO, Floten HS, Starr A. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125:1007–21.
72. van den Bergh G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345:1359–67.
73. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360:1283–97.
74. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, Dhaliwal R, Henderson WR, Chittock DR, Finfer S, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ*. 2009;180:821–7.
75. Lazar HL, McDonnell MM, Chipkin S, Fitzgerald C, Bliss C, Cabral H. Effects of aggressive versus moderate glycemic control on clinical outcomes in diabetic coronary artery bypass graft patients. *Ann Surg*. 2011;254:458–63.
76. Kwon S, Thompson R, Dellinger P, Yanez D, Farrokh E, Flum D. Importance of perioperative glycemic control in general surgery: a report from the Surgical Care and Outcomes Assessment Program. *Ann Surg*. 2013;257:8–14.

77. Noordzij PG, Boersma E, Schreiner F, Kertai MD, Feringa HH, Dunkelgrun M, Bax JJ, Klein J, Poldermans D. Increased preoperative glucose levels are associated with perioperative mortality in patients undergoing noncardiac, nonvascular surgery. *Eur J Endocrinol.* 2007;156:137–42.
78. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, Peng L, Temponi A, Mulligan P, Umpierrez D, Newton C, Olson D, Rizzo M. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care.* 2011;34:256–61.
79. Umpierrez GE, Hor T, Smiley D, Temponi A, Umpierrez D, Ceron M, Munoz C, Newton C, Peng L, Baldwin D. Comparison of inpatient insulin regimens with detemir plus aspart versus neutral protamine hagedorn plus regular in medical patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:564–9.
80. Bueno E, Benitez A, Rufinelli JV, Figueredo R, Alsina S, Ojeda A, Samudio S, Caceres M, Arguello R, Romero F, et al. Basal-bolus regimen with insulin analogues versus human insulin in medical patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial in Latin America. *Endocr Pract.* 2015;21:807–13.
81. Ito H, Ishida H, Takeuchi Y, Antoku S, Abe M, Mifune M, Togane M. Long-term effect of metformin on blood glucose control in non-obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab.* 2010;7:83.
82. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352:854–65.
83. Cook MN, Girman CJ, Stein PP, Alexander CM. Initial monotherapy with either metformin or sulphonylureas often fails to achieve or maintain current glycaemic goals in patients with type 2 diabetes in UK primary care. *Diabet Med.* 2007;24:350–8.
84. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA.* 2010;303:1410–8.
85. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2012;35:1364–79.
86. Gross JL, Kramer CK, Leitao CB, Hawkins N, Viana LV, Schaan BD, Pinto LC, Rodrigues TC, Azevedo MJ. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulphonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2011;154:672–9.
87. Investigators OT, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012;367:319–28.
88. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, Haahr PM, Lange M, Brown-Frandsen K, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017. doi:10.1056/NEJMoa1615692.
89. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117–28.
90. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher C, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017. doi:10.1056/NEJMoa1611925.
91. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravns LS, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311–22.
92. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834–44.
93. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1279–89.
94. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:232–42.
95. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369:1317–26.
96. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369:1327–35.
97. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373:2247–57.
98. Rados DV, Pinto LC, Remonti LR, Leitao CB, Gross JL. Correction: the association between sulfonylurea use and all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized clinical trials. *PLoS Med.* 2016;13:e1002091.
99. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen PR: FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017 May 4, 376(18):1713–1722.
100. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387–97.
101. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet.* 2008;371:117–25.
102. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR, LaRosa JC, Waters DD, DeMicco DA, Simes RJ, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:485–94.
103. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37:2315–81.
104. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, Hsia J, Breazna A, LaRosa J, Grundy S, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the treating to new targets (TNT) study. *Diabetes Care.* 2006;29:1220–6.
105. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670–81.
106. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, Ceska R, Roth E, Koren MJ, Ballantyne CM, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med.* 2014;370:1809–19.
107. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langset G, Raal FJ, El Shahawy M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372:1489–99.

Diretrizes

108. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1500–9.
109. Ramasamy I. Recent advances in physiological lipoprotein metabolism. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52:1695–727.
110. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, Chen JZ, Chen QH, Li GN, Xie J, Kang LN, Xu B. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med*. 2015;13:123.
111. Verbeek R, Stoekenbroek RM, Hovingh GK. PCSK9 inhibitors: novel therapeutic agents for the treatment of hypercholesterolemia. *Eur J Pharmacol*. 2015;763:38–47.
112. Bays H, Gaudet D, Weiss R, Ruiz JL, Watts GF, Gouni-Berthold I, Robinson J, Zhao J, Hanotin C, Donahue S. Alirocumab as add-on to atorvastatin versus other lipid treatment strategies: ODYSSEY OPTIONS I randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:3140–8.
113. Colhoun HM, Ginsberg HN, Leiter LA, Chaudhari U, Lorenzato C, Porly R, Robinson JG. Efficacy and safety of alirocumab in individuals with diabetes: analyses from the ODYSSEY LONG TERM Study. Abstract 1296-P. 75th Scientific Sessions. Boston: American Diabetes Association; 2015.
114. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, Koenig W, Somaratne R, Kassahun H, Yang J, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:2373–84.
115. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MJ, Charlton-Menys V, Fuller JH. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685–96.
116. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:2005–16.
117. Bedi US, Singh M, Singh PP, Bhuriya R, Bahekar A, Molnar J, Khosla S, Arora R. Effects of statins on progression of carotid atherosclerosis as measured by carotid intimal–medial thickness: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2010;15:268–73.
118. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581–90.
119. 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;353:238–48.
120. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Grönhagen-Riska C, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009;360:1395–407.
121. Tonelli M, Isles C, Curhan GC, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J, Sacks FM, Furlberg C, Cobbe SM, Simes J, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation*. 2004;110:1557–63.
122. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2181–92.
123. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, Deedwania P, Breazna A, Dobson S, Wilson DJ, Zuckerman A, Wenger NK. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the treating to new targets (TNT) study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:1131–9.
124. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, Deedwania P, Breazna A, Dobson S, Wilson DJ, Zuckerman A, Wenger NK. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (treating to new targets) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1448–54.
125. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1231–9.
126. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007;357:2248–61.
127. McMurray JJ, Kjekshus J, Gullestad L, Dunselman P, Hjalmarsen A, Wedel H, Lindberg M, Waagstein F, Grande P, Hradec J, et al. Effects of statin therapy according to plasma high-sensitivity C-reactive protein concentration in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): a retrospective analysis. *Circulation*. 2009;120:2188–96.
128. Cleland JG, McMurray JJ, Kjekshus J, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Hjalmarsen A, Korewicki J, Lindberg M, Ranjith N, et al. Plasma concentration of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in chronic heart failure: prediction of cardiovascular events and interaction with the effects of rosuvastatin: a report from CORONA (controlled rosuvastatin multinational trial in heart failure). *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1850–9.
129. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563–74.
130. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849–61.
131. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575–85.
132. Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM, Buse JB, Cohen RM, Cushman WC, Cutler JA, Evans GW, Gerstein HC, Grimm RH Jr, et al. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care*. 2014;37:1721–8.
133. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, Bu X, Kelly TN, Mills KT, He H, Chen J, Whelton PK, He J. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2017. doi:10.1001/jamacardio.2017.1421.
134. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, Kolloch R, Benetos A, Pepine CJ. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med*. 2006;144:884–93.
135. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R, Fox KM, Tardif JC, Tendera M, Tavazzi L, Bhatt DL, Steg PG. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet*. 2016;388:2142–52.
136. McEvoy JW, Chen Y, Rawlings A, Hoogeveen RC, Ballantyne CM, Blumenthal RS, Coresh J, Selvin E. Diastolic blood pressure, subclinical myocardial damage, and cardiac events: implications for blood pressure control. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1713–22.
137. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887–98.
138. Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, Mitnitski A, Thijs L, Beckett N, Bulpitt C, Peters R. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the HYPertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. *BMC Med*. 2015;13:78.

139. Hulley SB, Furberg CD, Gurland B, McDonald R, Perry HM, Schnaper HW, Schoenberger JA, Smith WM, Vogt TM. Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP): antihypertensive efficacy of chlorthalidone. *Am J Cardiol.* 1985;56:913–20.
140. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015;373:2103–16.
141. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels—overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2014;32:2296–304.
142. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370:829–40.
143. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345:870–8.
144. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial: major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA.* 2002;288:2981–97.
145. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, Davis BR, Iamathi E, Kostis JB, Leenen FH, Louis GT, Margolis KL, Mathis DE, et al. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *Arch Intern Med.* 2005;165:1401–9.
146. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ.* 2003;326:1427.
147. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int.* 2004;65:2309–20.
148. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, DeFerrari G, Drury P, Locatelli F, Wiegmann TB, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:281–7.
149. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet.* 2000;355:253–9.
150. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, Velazquez EJ, Dahlof B, Kelly RY, Hua TA, et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:77–85.
151. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA.* 2003;289:2534–44.
152. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, Chaturvedi N, Persson F, Desai AS, Nicolaidis M, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012;367:2204–13.
153. Gheorghiadu M, Bohm M, Greene SJ, Fonarow GC, Lewis EF, Zannad F, Solomon SD, Baschiera F, Botha J, Hua TA, et al. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. *JAMA.* 2013;309:1125–35.
154. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1547–59.
155. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ.* 1994;308:81–106.
156. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009;339:b4531.
157. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Jinnouchi H, Sugiyama S, Saito Y. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;300:2134–41.
158. Soejima H, Ogawa H, Morimoto T, Nakayama M, Okada S, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Sakuma M, Jinnouchi H, et al. Aspirin reduces cerebrovascular events in type 2 diabetic patients with poorly controlled blood pressure. Subanalysis from the JPAD trial. *Circ J.* 2012;76:1526–32.
159. Xie M, Shan Z, Zhang Y, Chen S, Yang W, Bao W, Rong Y, Yu X, Hu FB, Liu L. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events: meta-analysis of randomized controlled trials and subgroup analysis by sex and diabetes status. *PLoS ONE.* 2014;9:e90286.
160. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324:71–86.
161. Bhatt DL, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Reduction in the need for hospitalization for recurrent ischemic events and bleeding with clopidogrel instead of aspirin. CAPRIE investigators. *Am Heart J.* 2000;140:67–73.
162. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357:2001–15.
163. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet.* 2001;358:527–33.
164. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2006;354:1706–17.
165. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361:1045–57.
166. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2015;372:1791–800.
167. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2014;371:2155–66.