



www.cardiol.br

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

www.arquivosonline.com.br

Sociedade Brasileira de Cardiologia • ISSN-0066-782X • Volume 102, Nº 5, Supl. 1, Maio 2014

I DIRETRIZ SOBRE ASPECTOS ESPECÍFICOS DE DIABETES (TIPO 2) RELACIONADOS À CARDIOLOGIA



www.cardiol.br

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

I DIRETRIZ SOBRE ASPECTOS ESPECÍFICOS DE DIABETES (TIPO 2) RELACIONADOS À CARDIOLOGIA

Autores da Diretriz:

Gualandro DM, Azevedo FR, Calderaro D, Marcondes-Braga FG, Caramelli B, Schaan BD, Soeiro AM, Mansur AP, Rochitte CE, Serrano Jr. CV, Garzillo CL, Lima EG, Lima FG, Oliveira FM, Chauhan H, Salles JEN, Soares Jr. J, Cardoso JN, Pellanda LC, Sacilotto L, Baracioli L, Bortolotto LA, César LAM, Ochiai ME, Minami MH, Pinheiro MB, Moretti MA, Oliveira MT, Rezende PC, Lemos Neto PA, Admoni SN, Lottenberg SA, Rocha VZ, Hueb W, Mathias Jr. W.



www.cardiol.br

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

www.arquivosonline.com.br

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

Diretora Científica

Maria da Consolação Vieira
Moreira

Editor-Chefe

Luiz Felipe P. Moreira

Editores Associados

Cardiologia Clínica

José Augusto Barreto-Filho

Cardiologia Cirúrgica

Paulo Roberto B. Evora

Cardiologia Intervencionista

Pedro A. Lemos

Cardiologia Pediátrica/ Congênitas

Antonio Augusto Lopes

Arritmias/Marcapasso

Maurício 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. Braile (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)
Glaucia 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 Péricles 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)
Maria da Consolação Moreira (MG)
Mario S. S. de Azeredo Coutinho (SC)
Maurício I. Scanavacca (SP)
Max Grinberg (SP)
Michel Batlouni (SP)
Murilo Foppa (RS)
Nadine O. Claussell (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)
Cândida Fonseca (Portugal)
Fausto Pinto (Portugal)
Hugo Grancelli (Argentina)
James de Lemos (Estados Unidos)
João A. Lima (Estados Unidos)
John G. F. Cleland (Inglaterra)
Maria Pilar Tornos (Espanha)
Pedro Brugada (Bélgica)
Peter A. McCullough (Estados Unidos)
Peter Libby (Estados Unidos)
Piero Anversa (Itália)

Sociedade Brasileira de Cardiologia

Presidente

Angelo Amato V. de Paola

Vice-Presidente

Sergio Tavares Montenegro

Diretor Financeiro

Jacob Atié

Diretora Científica

Maria da Consolação Vieira Moreira

Diretor Administrativo

Emilio Cesar Zilli

Diretor de Qualidade Assistencial

Pedro Ferreira de Albuquerque

Diretor de Comunicação

Maurício Batista Nunes

Diretor de Tecnologia da Informação

José Carlos Moura Jorge

Diretor de Relações Governamentais

Luiz César Nazário Scala

Diretor de Relações com Estaduais e Regionais

Abrahão Afíune Neto

Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular – SBC/Funcor

Carlos Costa Magalhães

Diretor de Departamentos

Especializados - Jorge Eduardo Asséf

Diretora de Pesquisa

Fernanda Marciano Consolim Colombo

Editor-Chefe dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Luiz Felipe P. Moreira

Assessoria Especial da Presidência

Fábio Sândoli de Brito

Coordenadorias Adjuntas

Editoria do Jornal SBC

Nabil Ghorayeb e Fernando Antonio Lucchese

Coordenadoria de Educação Continuada

Estêvão Lanna Figueiredo

Coordenadoria de Normatizações e Diretrizes

Luiz Carlos Bodanese

Coordenadoria de Integração Governamental

Edna Maria Marques de Oliveira

Coordenadoria de Integração Regional

José Luis Aziz

Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

SBC/AL - Carlos Alberto Ramos Macias

SBC/AM - Simão Gonçalves Maduro

SBC/BA - Mario de Seixas Rocha

SBC/CE - Ana Lucia de Sá Leitão Ramos

SBC/CO - Frederico Somaio Neto

SBC/DF - Wagner Pires de Oliveira Junior

SBC/ES - Marcio Augusto Silva

SBC/GO - Thiago de Souza Veiga Jardim

SBC/MA - Nilton Santana de Oliveira

SBC/MG - Odilon Gariglio Alvarenga de Freitas

SBC/MS - Mércule Pedro Paulista Cavalcante

SBC/MT - Julio César De Oliveira

SBC/NNE - Jose Itamar Abreu Costa

SBC/PA - Luiz Alberto Rolla Maneschy

SBC/PB - Catarina Vasconcelos Cavalcanti

SBC/PE - Helman Campos Martins

SBC/PI - João Francisco de Sousa

SBC/PR - Osni Moreira Filho

SBC/RJ - Olga Ferreira de Souza

SBC/RN - Rui Alberto de Faria Filho

SBC/RS - Carisi Anne Polanczyk

SBC/SC - Marcos Venício Garcia Joaquim

SBC/SE - Fabio Serra Silveira

SBC/SP - Francisco Antonio Helfenstein Fonseca

SBC/TO - Hueverson Junqueira Neves

Presidentes dos Departamentos Especializados e Grupos de Estudos

SBC/DA - José Rocha Faria Neto

SBC/DECAGE - Josmar de Castro Alves

SBC/DCC - José Carlos Nicolau

SBC/DCM - Maria Alayde Mendonça da Silva

SBC/DCC/CP - Isabel Cristina Britto Guimarães

SBC/DIC - Arnaldo Rabischoffsky

SBC/DERC - Nabil Ghorayeb

SBC/DFCVR - Ricardo Adala Benfati

SBC/DHA - Luiz Aparecido Bortolotto

SOBRAC - Luiz Pereira de Magalhães

SBCCV - Marcelo Matos Cascado

SBHCI - Helio Roque Figueira

SBC/DEIC - Dirceu Rodrigues Almeida

GERTC - Clerio Francisco de Azevedo Filho

GAPQ - Danielle Menosi Gualandro

GEECG - Joel Alves Pinho Filho

GEECABE - Mario Sergio S. de Azeredo Coutinho

GECETI - Gilson Soares Feitosa Filho

GEMCA - Alvaro Avezum Junior

GECC - Mauricio Wanjgarten

GEPREC - Glaucia Maria Moraes de Oliveira

Grupo de Estudos de Cardiologia Hospitalar - Evandro Tinoco Mesquita

Grupo de Estudos de Cardio-Oncologia - Roberto Kalil Filho

GEEC - Cláudio José Fuganti

GECIP - Gisela Martina Bohns Meyer

GECESP - Ricardo Stein

GECN - Ronaldo de Souza Leão Lima

GERCPM - Artur Haddad Herdy

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 102, Nº 5, Suplemento 1, Maio 2014

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

1. Apresentação e objetivos	página 1
2. Epidemiologia	página 1
3. Aterosclerose	página 2
3a. Peculiaridades da estratificação do risco cardiovascular no DM	página 2
3a.1 Escore de cálcio.....	página 2
3a.2 Angiotomografia de coronárias.....	página 3
3a.3 Ultrassom Doppler de carótidas.....	página 3
3a.4 Microalbuminúria.....	página 4
3a.5 Índice tornozelo-braquial (ITB).....	página 4
3b. Prevenção primária da aterosclerose no DM: mito ou realidade?	página 4
3b.1 Dislipidemias e uso de hipolipemiantes.....	página 4
3b.2 Ácido acetilsalicílico (AAS).....	página 5
3c. Peculiaridades no diagnóstico e tratamento da doença coronariana crônica em pacientes com DM	página 7
3c.1 Diagnóstico.....	página 7
3c.1.a Teste ergométrico.....	página 7
3c.1.b Cintilografia de perfusão miocárdica.....	página 7
3c.1.c Ecocardiograma com estresse.....	página 8
3c.1.d Angiotomografia de coronárias.....	página 8
3c.1.e Hemodinâmica.....	página 8
3c.2 Tratamento.....	página 9
3c.2.a Tratamento clínico.....	página 9
3c.2.b Tratamento intervencionista.....	página 11
3d. Peculiaridades no diagnóstico e tratamento da doença coronariana aguda no paciente com DM	página 11
3d.1 Diagnóstico.....	página 11
3d.1.a Apresentação clínica.....	página 11
3d.1.b Eletrocardiograma.....	página 12
3d.1.c Marcadores de necrose miocárdica.....	página 12
3d.1.d. Diagnóstico diferencial.....	página 12
3d.1.e. Estratificação de risco.....	página 12
3d.2 Tratamento.....	página 12
3d.2.a Estratégia invasiva vs. conservadora na SCA sem supradesnível de ST.....	página 13
3d.2.b Terapia de reperfusão na SCA com supradesnível de ST.....	página 13
3d.2.c Bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	página 13
3d.2.d Antiplaquetários.....	página 13
3d.2.e Terapia anticoagulante.....	página 13
3d.2.f Revascularização na SCA sem supradesnível de ST.....	página 14
3d.2.g Hiperglicemia.....	página 14
4. Miocardiopatias	página 15
4.a Fisiopatologia.....	página 15
4.b Diagnóstico.....	página 15
4b.1 Ecodopplercardiograma.....	página 15
4b.2 Ressonância magnética cardíaca.....	página 15
4b.3 Medicina nuclear.....	página 16
4b.4 Biomarcadores: BNP/NTproBNP.....	página 16
4b.5 Outros biomarcadores: acetona exalada.....	página 16
4.c Tratamento	página 16
4c.1 Influência de medicamentos utilizados no tratamento da IC no DM.....	página 17
4c.1.a Betabloqueadores.....	página 17

4c.1.b Inibidores da enzima de conversão de angiotensina/bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs)	página 17
4c.1.c Antagonistas de aldosterona.....	página 17
4c.2 Influência de medicamentos utilizados no tratamento do DM na IC	página 17
4c.2.a Metformina	página 17
4c.2.b Secretagogos de insulina	página 17
4c.2.c Tiazolinedionas	página 18
4c.2.d Incretinas	página 18
4c.2.e Inibidores da alfa-glicosidase	página 18
4c.2.f Insulina	página 18
5. Disautonomia	página 18
5a. Testes autonômicos cardiovasculares.....	página 19
5a.1. Avaliação da variabilidade da FC com Holter de 24 horas	página 19
5a.2. Avaliação da variabilidade da FC com os testes de Ewing	página 19
5b Tratamento	página 19
5b.1 Medidas comportamentais	página 19
5b.2 Terapia medicamentosa	página 19
6. Hipertensão arterial sistêmica	página 19
6.a. Definição e epidemiologia	página 19
6.b Avaliação clínica e laboratorial	página 20
6.c. Tratamento	página 20
6.c.1. Metas	página 20
6.c.2. Tratamento não medicamentoso	página 20
6.c.3 Tratamento medicamentoso	página 20
7. Cirurgia bariátrica e metabólica e redução do risco cardiovascular	página 20
Referências	página 21



I Diretriz sobre Aspectos Específicos de Diabetes (tipo 2) Relacionados à Cardiologia

REALIZAÇÃO

Sociedade Brasileira de Cardiologia

CONSELHO DE NORMATIZAÇÕES E DIRETRIZES

Alvaro Avezum Junior; Anis Rassi; Carisi Anne Polanczyk; Gilson Soares Feitosa

COORDENADOR DE NORMATIZAÇÕES E DIRETRIZES

Luiz Carlos Bodanese

EDITOR

Bruno Caramelli

COMITÊ DE REDAÇÃO

Bruno Caramelli, Danielle Menosi Gualandro, Daniela Calderaro, Fabiana G. Marcondes-Braga e Fernanda Reis de Azevedo

AUTORES

Alexandre de Matos Soeiro, Antonio de Pádua Mansur, Beatriz D. Schaan, Bruno Caramelli, Carlos Eduardo Rochitte, Carlos Vicente Serrano Jr., Cibele Larrosa Garzillo, Daniela Calderaro, Danielle M. Gualandro, Eduardo Gomes Lima, Fabiana G. Marcondes-Braga, Felipe Gallego Lima, Felipe Martins de Oliveira, Fernanda Reis Azevedo, Hiteshi Chauhan, João Eduardo Nunes Salles, José Soares Junior, Juliano Novaes Cardoso, Lucia Campos Pellanda, Luciana Sacilotto, Luciano Baracioli, Luiz A. Bortolotto, Luiz Antonio Machado César, Marcelo Eidi Ochiai, Marcio H. Minami, Martina Battistini Pinheiro, Miguel Antonio Moretti, Mucio Tavares de Oliveira, Paulo Cury Rezende, Pedro Alves Lemos Neto, Sharon Nina Admoni, Simão Augusto Lottenberg, Viviane Z. Rocha, Whady Hueb, Wilson Mathias Jr.

Esta diretriz deverá ser citada como:

Gualandro DM, Azevedo FR, Calderaro D, Marcondes-Braga FG, Caramelli B, Schaan BD, et al. I Diretriz de sobre Aspectos Específicos de Diabetes Melito (tipo 2) Relacionados à Cardiologia. Arq Bras Cardiol 2014; 102(5Supl.1): 1-30.

Correspondência:

Sociedade Brasileira de Cardiologia
Av. Marechal Câmara, 160 – sala 330 – Centro – Rio de Janeiro-RJ – CEP 20020-907.

**Declaração de potencial conflito de interesses dos autores/colaboradores da
I Diretriz sobre Aspectos Específicos de Diabetes Melito (Tipo 2) Relacionados com a Cardiologia.
Nos últimos três anos, o autor/colaborador da diretriz:**

Nomes Integrantes da Diretriz	Participou de estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pela indústria farmacêutica ou de equipamentos relacionados à diretriz em questão	Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pela indústria relacionados à diretriz em questão	Foi (é) membro do conselho consultivo ou diretivo da indústria farmacêutica ou de equipamentos	Participou de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pela indústria	Recebeu auxílio pessoal ou institucional da indústria	Elaborou textos científicos em periódicos patrocinados pela indústria	Tem ações da indústria
Alexandre de Matos Soeiro	Não	Não	Não	Não	GSK	Não	Não
Antonio de Pádua Mansur	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Beatriz D'Agord Schaan	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Bruno Caramelli	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Carlos Eduardo Rochitte	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Carlos Vicente Serrano Jr	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Cibeles Larrosa Garzillo	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Daniela Calderaro	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Danielle Menosi Gualandro	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Eduardo Gomes Lima	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Fabiana G. Marcondes-Braga	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Felipe Gallego Lima	Astra Zeneca, Takeda, Roche, Sanofi-Aventis	Astra Zeneca	Não	Não	Não	Não	Não
Felipe Martins de Oliveira	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Fernanda Reis de Azevedo	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Hiteshi Chauhan	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
João Eduardo Nunes Salles	SIM Aché, Boeinger-Ingelheim, Janssen-Cilag, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi	SIM Abbott Nutrition, Astra Zeneca, Boeinger-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi	SIM Abbott Nutrition, Astra Zeneca, Boeinger-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi	Não	SIM Abbott Nutrition, Astra Zeneca, Boeinger-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi	SIM Abbott Nutrition, Astra Zeneca, Boeinger-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi	Não
José Soares Junior	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Juliano Novaes Cardoso	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Lucia Campos Pellanda	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Luciana Sacilotto	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Luciano Moreira Baracioli	Daiichi-Sankyo, Lilly, Astra Zeneca	Astra Zeneca, Daiichi-Sankyo	Não	Não	Não	Sanofi, Astra Zeneca	Não
Luiz Aparecido Bortolotto	Não	Não	Não	Não	Baldacci, Daichi-Sankyo	Baldacci, Daichi-Sankyo	Não
Luiz Antonio Machado Cesar	Astra Zeneca, Servier	Servier	Servier, Astra Zeneca	Servier, Astra Zeneca	Servier, Astra Zeneca	Servier, Astra Zeneca	Não
Marcelo Eidi Ochiai	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Marcio Hiroshi Miname	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Martina Battistini Pinheiro	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Miguel Antonio Moretti	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Mucio Tavares de Oliveira Junior	Não	Não	Não	Não	Sanofi, Merck Serono, Boehringer Ingelheim	Não	Não
Paulo Cury Rezende	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Pedro A. Lemos	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Sharon Nina Admoni	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Simão Augusto Lottenberg	Não	Não	Não	Não	Merck, Novo, Boehringer, Lily	Não	Não
Viviane Zorzanelli Rocha	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Whady Hueb	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Wilson Mathias Junior	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

1. Apresentação e objetivos

Aproximadamente dois terços dos indivíduos com o diagnóstico de diabetes *mellitus* (DM) acabam por falecer devido a doença arterial coronariana (DAC) ou doença cerebrovascular (DCV)¹.

O declínio de mortalidade por DAC que tem sido observado na população geral nos EUA também acontece entre os indivíduos com DM. De acordo com Gregg et al., a mortalidade por DAC entre os indivíduos adultos com DM diminuiu 40% e a mortalidade por todas as causas, 23% entre 1997 e 2006². Estes dados indicam que a taxa de incremento de mortalidade por DAC e relacionada ao DM (quando em comparação com os adultos sem DM) diminuiu de 5,8 para 2,3 mortes por DAC em cada 1.000 indivíduos, enquanto a taxa de incremento de mortalidade por todas as causas e relacionada ao DM diminuiu de 10,8 para 6,1 mortes por DAC em cada 1.000 indivíduos. Os autores concluem, entretanto, que estes resultados encorajadores podem provocar um aumento na prevalência do DM no futuro próximo, se não houver uma redução importante na incidência desta doença.

Infelizmente a incidência do DM associado, na maioria das vezes, à obesidade – o que levou à criação do termo *diabesity* – tem aumentado em diversos países, inclusive no Brasil, tornando-se um grande problema de saúde pública, o “calcanhar de Aquiles” da sociedade moderna³. A confluência da maior incidência com a menor mortalidade tornará imprescindível o esforço conjunto de diversas especialidades médicas para a prevenção da doença, tendo em vista o grande contingente de indivíduos que frequentarão ambulatórios de atenção primária, clínicos gerais e especialistas.

O cardiologista, portanto, deve estar familiarizado e atento a todos os aspectos relacionados ao DM, desde o diagnóstico até o tratamento. O tratamento conjunto e complementar entre endocrinologistas e cardiologistas é cada vez mais necessário e o uso de uma linguagem e parâmetros únicos, indispensável.

Estas foram as razões pelas quais a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) propôs a um seletivo grupo de profissionais da saúde a elaboração de recomendações relativas ao tratamento e à prevenção das complicações cardiovasculares do DM. O conteúdo deste documento, aprovado por todo o grupo participante, constitui a I Diretriz sobre Aspectos Específicos de Diabetes *Mellitus* (tipo 2) Relacionados à Cardiologia.

2. Epidemiologia

Em 2010 o DM atingia 6,4% da população adulta mundial (20 a 79 anos), e para 2030 a estimativa é de que a cifra atingirá 7,7%⁴. A maior parte do aumento se dará em países em desenvolvimento. No Brasil, dados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) em pessoas com mais de 18 anos de idade residentes em capitais brasileiras mostram que a prevalência de quem refere ter DM aumentou de 5,3% para 6,3% entre 2006 e 2010⁵. No Brasil, em 2006, 6.317.621 de adultos referiam ter DM e 25.690.145, hipertensão arterial sistêmica (HAS)⁶. Esse crescimento (20% em apenas quatro anos) pode ter sido resultado

de maior número de diagnósticos. No entanto, padrões temporais desfavoráveis de estilos de vida observados no país podem ter elevado a incidência de DM no período, contribuindo, dessa forma, também para o aumento observado na prevalência.

As complicações agudas e crônicas do DM causam elevada morbimortalidade, acarretando altos custos para os sistemas de saúde⁷. A mortalidade padronizada por causa específica (DCV e DM) em 2008 no Brasil foi de 248 para cada 100.000 habitantes entre 30 e 70 anos de idade⁸. A hiperglicemia é responsável por 6% dos riscos de morte atribuíveis na população em termos globais⁹. A presença de DM é um fator de risco independente para DAC, acidente vascular encefálico (AVE), doença arterial periférica (DAP) e insuficiência cardíaca (IC), que são as principais causas de morte nesses pacientes. Estudo transversal que incluiu 927 pacientes com DM tipo 2 (DM2) atendidos em nível ambulatorial em três centros médicos do Rio Grande do Sul observou 36% de prevalência de DAC, 33% de DAP e 73% de HAS¹⁰. Por outro lado, em um estudo realizado em Pernambuco com 323 pacientes com mais de 30 anos internados, sendo todos portadores de doença cardíaca e, portanto, mais graves, a prevalência de DM foi de 33,1%, sendo maior entre as mulheres (42,6% versus (vs.) 26,8%)¹¹.

O risco relativo para DCV aumenta de duas a quatro vezes nos pacientes com DM2 em comparação com a população em geral¹². Estes pacientes apresentam frequentemente associação de fatores de risco cardiovascular: HAS, níveis séricos baixos de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C), microalbuminúria e doença renal, aumento do índice de massa corporal (IMC) e da relação cintura-quadril^{10,13}. Considerando-se o conceito de risco cardiovascular global, pacientes com DM, mesmo sem doença aterosclerótica estabelecida, apresentam maior risco de desenvolver eventos vasculares no futuro, embora este risco não seja tão elevado quanto o daqueles que já tiveram evento isquêmico¹⁴.

A DAC é mais incidente e mais grave nos pacientes com DM em relação àqueles sem DM¹³. As mulheres com DM são particularmente afetadas pela DAC e seu risco de morte é 50% maior do que o dos homens com DM. O DM, quando associado a fatores de risco clássicos para DAC, como hipercolesterolemia, fumo e HAS, aumenta o risco para DCV atribuído a cada um destes fatores de forma mais importante do que é observado em indivíduos sem DM¹². A frequência de hipertensão mascarada pode ser maior no DM do que em indivíduos sem DM, e a incidência de desfechos cardiovasculares é maior nesses pacientes, quando não tratados¹⁵. A ausência de controle da HAS em pacientes com DM também está associada a uma significativa carga de doença nesses indivíduos, com uma fração de risco atribuível na população de cerca de 28%¹⁶.

A apresentação clínica da DAC pode ser dor anginosa típica ou atípica, mas a ausência de sintomas é frequente (55% dos pacientes com DM)¹⁷. Além disso, a DAC nesses pacientes tem pior prognóstico, com menor sobrevida em curto prazo, maior risco de recorrência e pior resposta aos tratamentos propostos¹⁸. A letalidade do infarto agudo do miocárdio (IAM) em pacientes com DM é duas vezes maior

do que naqueles sem DM, em razão da maior frequência de complicações como IC, reinfarto e morte súbita¹⁷. Por outro lado, a maior duração do DM está associada à ocorrência de IAM silencioso¹⁹.

A doença cerebrovascular tem também maior incidência em pacientes com DM do que em indivíduos sem a doença. Pacientes com DM tem um risco 1,5 a 3 vezes maior de apresentar AVE, e as doenças cerebrovasculares representam 20% das mortes dos pacientes com DM²⁰. O AVE manifesta-se em pacientes com DM em idade inferior à daqueles sem DM e, nos Estados Unidos, estima-se que 37% a 42% de todos os casos de AVE isquêmico sejam atribuíveis ao DM, isoladamente ou em combinação com a HAS²¹.

A DAP acomete duas a quatro vezes mais pacientes com DM, atingindo a prevalência de 12% a 16% quando avaliada por meio da medida do índice tornozelo-braquial (ITB). A presença do DM aumenta o risco de desenvolver isquemia crítica dos membros com DAP. A DAP associada ao DM é a principal causa de amputação não traumática de membros inferiores nos Estados Unidos. Cerca de 50% das amputações de membros inferiores são relacionadas ao DM e, embora tenha ocorrido uma diminuição importante do risco relativo de amputações nos pacientes com DM quando em comparação com indivíduos sem DM, este risco continua bastante elevado – cerca de oito vezes²². A duração do DM e a hiperglicemia se associam positivamente à presença e à gravidade da DAP. Além do aumento da frequência de DAP, o DM afeta a distribuição da aterosclerose nos membros inferiores, atingindo tipicamente as artérias tibiais, peroneais, femorais e poplíteas. Além disso, as lesões ateroscleróticas nos pacientes com DM apresentam calcificações vasculares com maior frequência do que nos pacientes sem DM²³.

3. Aterosclerose

3a. Peculiaridades da estratificação do risco cardiovascular no DM

Como mencionado anteriormente, o DM aumenta significativamente o risco de doença aterosclerótica, sendo que pacientes com DM apresentam aumento de até quatro vezes na incidência de DAC²⁴, AVE²⁵ e DAP²⁶. Além do aumento na incidência de eventos cardiovasculares, o DM se associa a DCV de maior morbidade²⁷. Diante desses dados, diversas entidades científicas, como o National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), o Adult Treatment Panel III (ATP III), a Associação Americana de Diabetes ADA²⁸ e também diretrizes brasileiras²⁹ reconhecem que o DM por se tratar de uma condição de maior risco aterosclerótico, merece considerações especiais para a definição de metas terapêuticas de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C).

A população de indivíduos com DM é altamente heterogênea e com risco de doença macrovascular muito variável, dependendo de fatores de risco associados como dislipidemia, HAS e presença de tabagismo. Dessa forma, alguns pesquisadores sugerem a individualização da avaliação do risco cardiovascular em pacientes com DM por meio de escores de estratificação de risco. O escore de risco de Framingham (<http://hp2010.nhlbi.nih.gov/atp3/calculator.asp>), amplamente

utilizado para estimar o risco de eventos coronarianos, resultou da avaliação do perfil de risco de 5.573 indivíduos sem DAC conhecida, dos quais 6% eram portadores de DM³⁰. O *UKPDS risk engine* derivou da avaliação de participantes do United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) e estima o risco de DAC e AVE fatal ou não fatal utilizando também variáveis mais específicas do DM, além de variáveis tradicionais (sexo, idade, duração do DM, hemoglobina glicada (HbA1c), etnia, tabagismo, fibrilação atrial, pressão arterial sistólica [PAS], colesterol total [CT] e HDL-C)³¹. Este escore pode ser encontrado no endereço eletrônico: <http://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/index.php>.

Entretanto, em indivíduos recentemente diagnosticados com DM, essas ferramentas de estratificação apresentam apenas modesto poder de discriminação e baixa calibração, nem sempre sendo capazes de prover estimativas de risco precisas nessa população³². O escore de risco global avaliou não apenas o risco de eventos coronarianos, mas o de eventos cardiovasculares em geral (DAC, AVE, DAP ou IC), e incluiu também o DM como uma variável categórica (<http://www.framinghamheartstudy.org/risk/genecardio.html#>)³³. O escore de risco global apresentou melhor *performance* do que o escore de Framingham tradicional na estimativa de eventos cardiovasculares gerais, mas seu uso em pacientes com DM ainda requer mais estudos.

Segundo as últimas diretrizes sobre dislipidemia e prevenção cardiovascular, o DM é uma condição associada a risco cardiovascular elevado para o qual está indicado o nível mais rigoroso de metas lipídicas, independente dos demais fatores de risco cardiovascular²⁹. Por outro lado, a análise de outras variáveis presentes no escore *UKPDS risk engine* e no escore de risco global pode ser útil para definição de estratégias adicionais de prevenção primária, como, por exemplo, a utilização do ácido acetilsalicílico (AAS).

Grau de recomendação I

- Estratificação de risco cardiovascular em 10 anos utilizando o escore de risco *UKPDS risk engine* e o escore de risco global. **Nível de evidência C.**

3a.1 Escore de cálcio

A calcificação nas artérias coronárias, quantificada pela tomografia utilizando o método do escore de cálcio de Agatston (CAC), é um marcador da presença e extensão da doença aterosclerótica do indivíduo, como já demonstrado em estudo anatomopatológico prévio, com forte associação com a ocorrência de eventos cardiovasculares futuros^{34,35}. Sua presença e intensidade estão relacionadas com a carga total de placas ateroscleróticas. Os estudos The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)³⁶ e Heinz Nixdorff³⁷ demonstraram que o CAC é preditor de eventos coronarianos e seu emprego auxilia na estratificação de risco cardiovascular de pacientes em prevenção primária, agregando valor ao escore clínico. Achados similares são encontrados para pacientes com DM. Vários estudos mostram maior prevalência e intensidade de calcificações coronarianas entre os indivíduos com DM quando em comparação com a população geral^{38,39}, que é relacionada com aumento na mortalidade geral^{39,40}.

O estudo de Raggi et al. acompanhou por cinco anos 10.377 indivíduos assintomáticos (903 com DM) que realizaram escore de cálcio. O escore de cálcio médio foi maior naqueles com DM do que nos sem DM (281 ± 567 vs. 119 ± 341 , $p < 0,0001$). O estudo também mostrou que, quanto maior o escore de cálcio no pacientes com DM, maior a taxa de mortalidade, em proporção até maior do que para o indivíduo sem DM. Outro dado interessante foi a elevada sobrevivência dos pacientes com DM e cálcio zero, similar à dos indivíduos sem DM (98,8% vs. 99,4%, $p = 0,5$)³⁸.

Uma metanálise de oito estudos com 6.521 indivíduos com DM (seguimento médio de 5,18 anos) mostrou que a mortalidade por todas as causas ou evento cardiovascular, comparando escore de cálcio ≥ 10 com < 10 , foi de 5,47 (intervalo de confiança [IC] 95% 2,59 a 11,53, $p < 0,001$). O escore de cálcio ≥ 10 apresentou sensibilidade de 94% e especificidade de 34% para o desfecho composto. Para os indivíduos com escore de cálcio < 10 , a probabilidade pós-teste de eventos para o desfecho composto foi de 1,8%, o que representa uma redução de 6,8 vezes da probabilidade pré-teste. O estudo conclui que o escore de cálcio baixo (< 10) pode auxiliar a detectar, nesta população considerada de alto risco cardiovascular, um subgrupo de indivíduos de menor risco⁴¹.

O escore de cálcio também pode agregar valor na estratificação de risco dos indivíduos com DM. O estudo Patients with Renal Impairment and Diabetes Undergoing Computed Tomography (PREDICT) acompanhou 589 pacientes com DM sem DCV prévia por cerca de quatro anos. O estudo também mostrou que, quanto maior o escore de cálcio, maior o risco de eventos cardiovasculares. A área sob a *receive operator characteristic curve* (curva ROC) para discriminação de risco utilizando o escore clínico do UKPDS foi de 0,63, que se elevou para 0,73 com o escore de cálcio agregado ($p = 0,03$)⁴². De forma similar, o DM Heart Study também mostrou melhor discriminação de risco com uso do escore de cálcio (melhora da área sob a curva ROC de 0,70 para 0,75), com melhora no índice de reclassificação (NRI = 0,13)⁴³.

O CAC está associado com alteração perfusional na cintilografia miocárdica. Estudo de Anand et al. mostra que 48,3% dos pacientes com DM com escore de cálcio entre 401 a 1.000 apresentavam defeito perfusional, e esse número subia para 71,4% para aqueles com escore de cálcio acima de 1.000⁴⁴.

O escore de cálcio é uma ferramenta útil na avaliação de risco cardiovascular de pacientes com DM assintomáticos, permitindo a identificação de indivíduos de maior risco que eventualmente se beneficiariam do rastreamento de isquemia silenciosa e tratamento clínico mais agressivo. A sua realização pode ser considerada em pacientes com DM com mais de 40 anos de idade.

Finalmente, cabe ressaltar que a tomografia para avaliação do escore de cálcio é um exame SEM contraste.

Considerando a natureza desta diretriz, contendo orientações para pacientes com DM, recomendamos a solicitação de escore de cálcio:

Grau de recomendação IIa

- Avaliação de risco cardiovascular em pacientes com idade superior a 40 anos. **Nível de evidência C.**

3a.2 Angiotomografia de coronárias

A angiotomografia das artérias coronárias (angio-TC) é um método cada vez mais consistente e disponível para a avaliação não invasiva da DAC. Dados consistentes na literatura vêm demonstrando alta acurácia diagnóstica para a detecção de estenose coronariana significativa em comparação com a angiografia invasiva⁴⁵⁻⁴⁷. Além da acurácia diagnóstica, a informação da presença de doença coronariana obstrutiva e não obstrutiva pela angio-TC tem claro impacto prognóstico⁴⁸. Previamente, Van Werkhoven et al.⁴⁹, em uma análise multivariada com 616 indivíduos com DM2 com seguimento médio de $20 \pm 5,4$ meses, demonstraram que a presença de DAC obstrutiva identificada pela angio-TC foi um preditor independente de desfecho combinado de morte por causas cardíacas, IAM não fatal e angina instável. Além disso, este estudo também demonstrou que todos os pacientes com DM que não apresentavam sinais de DAC pela angio-TC (59 casos no total) não apresentaram evento no seguimento. Este dado é de extrema relevância, pois permite identificar, entre os pacientes com DM, um subgrupo de baixo risco. Assim, embora a angio-TC de coronárias também apresente papel na estratificação de risco, similar e possivelmente mais poderoso que o do escore de cálcio, o seu uso com este objetivo deve considerar o uso de contraste iodado e a dose de radiação adicional. No momento não há dados que demonstrem benefício definitivo do uso deste exame em pacientes com DM assintomáticos. Em linhas gerais, as principais indicações da angio-TC se reservam a pacientes com sintomas⁵⁰.

Portanto, na ausência de sintomas clínicos, não existem, na atualidade, estudos que sustentem o uso de qualquer exame de rastreamento no diagnóstico de DAC em portadores de DM^{28,49}.

Recomendação para solicitação de tomografia de artérias coronárias em pacientes com DM

Grau de recomendação III

- Avaliação de risco cardiovascular em pacientes assintomáticos. **Nível de evidência C.**

3a.3 Ultrassom Doppler de carótidas

O ultrassom Doppler de carótidas é um método não invasivo, com baixo risco de eventos adversos e de custo relativamente baixo, que permite a avaliação da carótida em dois aspectos: aferição da espessura íntima-média carotídea (EIMC) e avaliação de estenose carotídea em caso de placa obstrutiva.

A EIMC foi avaliada no estudo de Bernard et al., que incluiu 229 indivíduos com DM sem DCV. A EIMC mostrou-se preditora independente de eventos cardiovasculares ($p = 0,045$), e a combinação da EIMC com o escore de Framingham melhorou o modelo de predição de risco cardiovascular⁵¹. Outro estudo de Yoshida et al. também avaliou a EIMC em 783 pacientes com DM, seguidos por 5,4 anos. A análise multivariada mostrou que a idade, o sexo e a EIMC foram preditores independentes de evento cardiovascular⁵².

O estudo de Lacroix avaliou estenose carotídea pelo ultrassom Doppler. Foram incluídos 300 indivíduos com DM assintomáticos, idade média de 62,5 anos, 55,3% homens. A prevalência de

Diretrizes

oclusão > 60% foi de 4,7%, e a de aterosclerose carotídea foi de 68,3%. A probabilidade de encontrar estenose carotídea significativa foi maior em homens com DAC prévia e ITB < 0,85⁵³.

Apesar de alguns estudos mostrarem a associação da EIMC com eventos cardiovasculares, ainda não há evidências fortes para aferição rotineira da EIMC nos pacientes com DM. Porém, por se tratar de um método não invasivo e de baixo custo, pode ser considerada sua avaliação em indivíduos com DM assintomáticos acima de 40 anos de idade. Não existe recomendação para pesquisa de estenose carotídea de forma indiscriminada em pacientes com DM assintomáticos e sem AVE prévio.

Grau de recomendação IIb

- Avaliação de risco cardiovascular em assintomáticos com mais de 40 anos. **Nível de evidência C.**

3a.4 Microalbuminúria

Estudos prospectivos e epidemiológicos mostraram que a microalbuminúria é preditora independente de mortalidade por todas as causas e cardiovascular, além de predizer eventos cardiovasculares nos pacientes com DM, com HAS ou na população geral.

O estudo de revisão de Dinneen et al. analisou 11 estudos de coorte, representando um total de 2.138 pacientes acompanhados por 6,4 anos. A prevalência de microalbuminúria variou de 20% a 36%. Todos os estudos mostraram tendência ou associação significativa entre microalbuminúria e mortalidade total ou mortalidade ou morbidade cardiovascular⁵⁴. O estudo de Neil et al. também demonstrou, em uma coorte de 236 pacientes com DM, que a microalbuminúria foi preditora de mortalidade (risco relativo [RR] de 2,2; intervalo de confiança [IC] 95% 1,3-3,7)⁵⁵.

Grau de recomendação I

- A dosagem de microalbuminúria deve ser feita anualmente em todo paciente com DM2. **Nível de evidência B.**

3a.5 Índice tornozelo-braquial (ITB)

A doença arterial periférica é caracterizada como doença aterosclerótica oclusiva de membros inferiores, sendo frequentemente acompanhada de doenças coronariana e cerebrovascular. O DM e o tabagismo são os principais fatores de risco para o desenvolvimento de DAP. O ITB é uma metodologia simples e de baixo custo que envolve a aferição da PAS no tornozelo (artérias pediosa e tibial posterior) e no braço (artéria braquial) com auxílio de um Doppler e a relação entre os valores obtidos. Ademais, apresenta sensibilidade em torno de 95% e quase 100% de especificidade.

Um ITB reduzido representa fator de risco para morbimortalidade cardiovascular. O Fremantle DM Study⁵⁶ mostrou que um ITB \leq 0,9 em pacientes com DM aumentava o risco de morte cardíaca em 67%. Um estudo sueco com pacientes idosos com DM mostrou que a taxa de eventos cardíacos foi de 102 por 1.000 pacientes/ano em indivíduos com ITB < 0,9 vs. 28,4 naqueles com ITB normal. Existem também evidências de que um ITB acima de 1,4 está associado a maior taxa de eventos cardiovasculares.

A pesquisa de DAP deve ser feita em todo paciente com DM sintomático.

Grau de recomendação IIa

- Medida do ITB em pacientes com mais de 50 anos de idade. **Nível de evidência C.**
- Medida do ITB em pacientes com menos de 50 anos de idade que apresentem outros fatores de risco para doença arterial periférica (como tabagismo, hipertensão arterial, dislipidemia ou duração do DM superior a 10 anos). **Nível de evidência C.**
- Pacientes com ITB normal, repetir a cada cinco anos. **Nível de evidência C.**

3b. Prevenção primária da aterosclerose no DM: mito ou realidade?

A utilização de medicações para prevenção primária é sempre um tópico polêmico, uma vez que temos que pesar o risco dos efeitos colaterais das medicações utilizadas versus o benefício da potencial redução de eventos cardiovasculares. Pacientes com DM têm um risco de eventos cardiovasculares 2-4 vezes maior do que indivíduos sem DM da mesma faixa etária e sexo⁵⁷.

3b.1 Dislipidemias e uso de hipolipemiantes

Em pacientes com DM, é comum a presença de triglicérides (TGs) elevados e HDL-C baixo. Já as concentrações de LDL-C podem ser elevadas, mas também normais ou mesmo baixas. As partículas de LDL-C são frequentemente pequenas e densas (carreando menos colesterol por partícula), porém mais numerosas em indivíduos com DM, o que parece representar um risco adicional. Essa tríade constituída de TG altos, HDL-C baixo e LDL-C pequena e densa é conhecida como dislipidemia aterogênica do DM.

Embora o LDL-C elevado não seja a característica mais marcante da dislipidemia aterogênica do DM, a redução do LDL-C associa-se a significativa diminuição de eventos cardiovasculares em indivíduos com e sem DM. Segundo metanálise do Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, que incluiu dados individuais de 170.000 indivíduos, o uso de estatina vs. placebo (ou de estatina em dose maior vs. dose menor) reduziu eventos vasculares maiores em cerca de 20% a cada redução de 40 mg/dl no LDL-C. Esse resultado foi observado em indivíduos com ou sem DM⁵⁸.

Em 2010, uma metanálise demonstrou associação entre o uso de estatina e o aumento na incidência de DM⁵⁹. Entretanto, em subanálise do estudo Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER), que incluiu 17.603 homens e mulheres, demonstrou-se que, em comparação com placebo, as estatinas apenas aceleraram o tempo médio para diagnóstico de DM em cerca de 5,4 semanas, particularmente em indivíduos com um ou mais fatores de risco para o desenvolvimento de DM⁶⁰. Esses estudos foram realizados em pacientes sem o diagnóstico de DM. Em metanálise de estudos randomizados com 3.232 pacientes com DM, os autores demonstraram que o uso de estatinas não alterou o controle glicêmico destes pacientes⁶¹. Além disso, em estudos de larga escala, como o

CTT mencionado anteriormente, o benefício cardiovascular do uso de estatinas em pacientes com DM2 não apresentou qualquer diferença em relação ao benefício encontrado em indivíduos sem DM⁵⁸. Portanto os benefícios na redução do risco cardiovascular do uso das estatinas excedem qualquer potencial risco de piora glicêmica em indivíduos com DM.

Hipertrigliceridemia e HDL baixo são as anormalidades lipídicas mais frequentes entre pacientes com DM. Embora vários estudos tenham demonstrado associação entre as concentrações de TG e HDL com risco vascular, as intervenções que reduzem os níveis de TG e/ou aumentam o HDL-C não mostraram benefício consistente. Os fibratos são efetivos principalmente na redução de TG e no aumento do HDL-C. Os estudos que avaliaram seus efeitos sobre o risco cardiovascular mostraram resultados conflitantes. Metanálise recente com número muito grande de pacientes (incluindo indivíduos com DM) mostrou redução de cerca de 10% no risco relativo de eventos cardiovasculares maiores e 13% no risco relativo de eventos coronarianos, sem benefício no risco de AVE⁶². No estudo Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), realizado em pacientes com DM, a combinação de fenofibrato e sinvastatina não reduziu o índice de eventos cardiovasculares em comparação com a monoterapia com estatina. Análise de subgrupo indicou possível benefício da combinação medicamentosa para pacientes com DM com TGs mais altos e HDL-C mais baixo, mas essa constatação ainda requer estudos adicionais⁶³. Por outro lado, níveis de triglicérides acima de 500 mg/dl estão associados ao maior risco de pancreatite.

Apesar da associação inversa entre nível de HDL-C e risco cardiovascular, ainda não se mostrou que a elevação do HDL pelo uso de medicação seja de fato benéfica. No estudo Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes (AIM-HIGH), em que indivíduos com DCV estabelecida apresentavam LDL-C < 70 mg/dl sob o uso de estatina, o acréscimo de niacina não esteve associado a benefício adicional, a despeito da melhora nos níveis de HDL e TG. Portanto a combinação de estatina com fibrato ou niacina para controle dos TG e/ou HDL não mostrou benefícios cardiovasculares superiores aos conferidos pela monoterapia com estatina quando o LDL-C se encontra controlado⁶⁴.

As recomendações gerais para o tratamento das dislipidemias podem ser encontradas na Diretriz de Dislipidemias da Sociedade Brasileira de Cardiologia²⁹. Para a maioria dos pacientes com DM, o primeiro alvo no tratamento da dislipidemia é a redução do LDL-C com a prescrição de estatinas. As intervenções no estilo de vida, como dieta, atividade física e controle de peso, podem auxiliar no controle lipídico e devem ser estimuladas.

Recomendações do tratamento com hipolipemiantes para indivíduos com DM, além das intervenções no estilo de vida

A. Para introdução de hipolipemiantes

Grau de recomendação I

- Em indivíduos com TG \geq 500 mg, a redução dos TGs deve ser a primeira medida terapêutica, sendo que fibrato e niacina são opções de tratamento. Após controle dos

TGs, a redução do LDL-C deve ser o alvo seguinte. **Nível de evidência A.**

- Estatinas devem ser administradas a pacientes com DCV conhecida OU com idade > 40 anos, independente dos níveis de colesterol. **Nível de evidência B.**
- Para pacientes com idade < 40 anos e sem DCV, o tratamento com estatina deve ser considerado na presença de múltiplos fatores de risco, independente dos níveis de colesterol. **Nível de evidência C.**
- Para pacientes com idade < 40 anos, sem DCV e sem múltiplos fatores de risco, a estatina deve ser administrada quando LDL-C > 100 mg/dl. **Nível de evidência C.**

B. Monitorização do tratamento com estatinas em pacientes com DM

Grau de recomendação I

- Para pacientes com DM nos quais foi iniciado o tratamento com estatinas segundo os critérios citados anteriormente, o objetivo deve ser a redução de LDL-C para menos de 70 mg/dl OU de pelo menos 30%-50% do valor inicial do LDL-C. **Nível de evidência C.**

3b.2 Ácido acetilsalicílico (AAS)

Apesar do indiscutível benefício do uso do AAS para prevenção secundária de eventos cardiovasculares, o seu uso em prevenção primária sempre deve ser questionado e bem avaliado, uma vez que ele está associado a maior risco de sangramento gastrointestinal (mesmo as doses menores), sem redução na mortalidade⁶⁵⁻⁶⁷.

As evidências atuais sobre o uso de AAS em prevenção primária derivam de três estudos randomizados que incluíram apenas pacientes com DM⁶⁸⁻⁷⁰ e de análise de subgrupo de pacientes com DM de seis estudos com populações gerais⁷¹⁻⁷⁶. Os resultados de dois principais estudos randomizados sobre o uso do AAS em pacientes com DM levantaram dúvidas sobre a eficácia do uso de AAS para prevenção primária^{70,69}. No estudo Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Trial (POPADAD), 1.276 pacientes com idade acima de 40 anos, DM (tipos 1 e 2) e ITB \leq 0,99 foram randomizados para receber AAS 100 mg ou placebo, com seguimento médio de 6,7 anos. Não houve diferença entre os grupos quanto à mortalidade por DAC ou AVE, IAM, AVE não fatal, ou amputação por isquemia crítica de membros inferiores (18,2% no grupo AAS vs. 18,3% no grupo placebo; *hazard ratio* [HR] 0,98; IC 95% 0,76-1,26; $p = 0,86$). Por outro lado, também não houve diferença nos sangramentos gastrointestinais (4,4% no grupo AAS vs. 4,3% no grupo placebo; HR 0,9; IC 95% 0,53-1,52; $p = 0,69$)⁷⁰. No estudo Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD), 2.539 pacientes com idade entre 30 e 85 anos com DM2 foram randomizados para receber AAS ou nenhuma medicação, com seguimento médio de 4,37 anos. Não houve diferença entre os grupos na incidência do desfecho combinado (morte súbita,

morte de causa cardiovascular ou doença aórtica, IAM não fatal, angina estável ou instável, AVE isquêmico ou hemorrágico, acidente isquêmico transitório e doenças de aorta ou vasculares periféricas): 5,4% de eventos no grupo AAS vs. 6,7% no grupo controle (HR 0,8; IC 95% 0,58-1,1; $p = 0,16$). Entretanto, no subgrupo de 1.363 pacientes com idade acima de 65 anos, esta incidência foi menor no grupo AAS (6,3% vs. 9,2%; HR 0,68; IC 95% 0,46-0,99; $p = 0,047$). Além disso, no geral, houve redução na incidência de IAM e AVE fatais, sendo que um paciente do grupo AAS apresentou AVE fatal e 10 do grupo controle apresentaram IAM ou AVE fatais (HR 0,1; IC 95% 0,01-0,79; $p = 0,0037$). Apesar destes benefícios, a taxa geral de eventos foi baixa (17 em 1.000 pacientes japoneses com DM) em relação a estudos anteriores, provavelmente pela melhora no tratamento dos fatores de risco nestes pacientes⁶⁹. Estudos anteriores sobre o uso de AAS em prevenção primária na população geral reportaram resultados conflitantes na análise do subgrupo de pacientes com DM, talvez porque os estudos começaram a ser realizados na década de 1980, quando outras estratégias de prevenção, como o uso de estatinas, não eram realizadas, conferindo um maior papel ao AAS como fator protetor^{68,72,74,76,77}.

Uma metanálise dos pacientes com DM destes estudos demonstrou que o uso de AAS estava associado a uma redução de 9% no risco de IAM fatal e não fatal (RR 0,91; IC 95% 0,79-1,05) e de 15% no risco de AVE (RR 0,85; IC 95% 0,66-1,11), porém sem significância estatística⁵⁷. Outras duas metanálises de estudos randomizados tampouco demonstraram redução significativa em eventos CV maiores, IAM, AVE ou mortalidade CV ou geral com o uso de AAS^{78,79}. Entretanto, na metanálise de Berardis et al. o uso de AAS reduziu significativamente o risco de IAM em homens (RR 0,57; IC 95% 0,34-0,94), mas não em mulheres (RR 1,08; IC 95% 0,71-1,65)⁷⁸. Por outro lado, o estudo Women's Health Study (WHS), que randomizou 39.876 mulheres com mais de 45 anos para receber AAS ou placebo, demonstrou que o uso de AAS reduziu em 24% o risco de AVE em mulheres (RR 0,76; IC 95% 0,69-0,99; $p = 0,04$), principalmente no grupo acima de 65 anos, inclusive no subgrupo de pacientes com DM⁷⁸. Dois estudos randomizados avaliando o uso de AAS como prevenção primária estão em andamento: o estudo inglês A Study of Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND), que já randomizou 15.480 pacientes com mais de 40 anos e tem o final do acompanhamento previsto para 2017, e o estudo italiano Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D), que planeja randomizar 5.170 pacientes em uso de estatinas.

O risco de efeitos colaterais do AAS também deve ser considerado. Em um estudo observacional com 186.425 pacientes em uso de AAS e 186.425 controles, os autores demonstraram que o uso de AAS estava associado a maior risco de sangramentos gastrointestinais e cerebrais. Entretanto, na análise de subgrupo de indivíduos com DM, o uso de AAS aumentou apenas marginalmente o risco de sangramentos maiores, sem significância estatística

(RR 1,09; IC 95% 0,97-1,22). Por outro lado, independente de usar ou não AAS, a presença de DM foi associada a aumento do risco de sangramentos maiores (RR 1,36; IC 95% 1,28-1,44). Outros fatores de risco independentemente associados a sangramento foram idade, sexo masculino, HAS e história de DCV⁸⁰.

Portanto ainda são conflitantes as evidências para realizarmos recomendações definitivas sobre o uso de AAS para prevenção primária em pacientes com DM. Ao considerarmos a prescrição de AAS como prevenção primária, devemos levar em conta a estimativa de risco de eventos cardiovasculares em 10 anos. Apesar de pacientes com DM terem sido considerados automaticamente de alto risco cardiovascular (equivalente à doença aterosclerótica manifesta) em algumas diretrizes^{81,29} visando o tratamento agressivo de fatores de risco e meta de LDL-C, para a prescrição de uma medicação que tem conhecido aumento no risco de sangramento devemos fazer uma estratificação do risco cardiovascular adicional e individual para estes pacientes, uma vez que só terão um perfil de risco/benefício favorável à prescrição de AAS os pacientes de maior risco cardiovascular. Entre os escores de risco somente para pacientes com DM, uma ferramenta que pode ser usada para estratificação de risco CV é o *UKPDS Risk Engine*^{31,82-84}.

Recomendações para o uso do AAS como prevenção primária em pacientes com DM

Grau de recomendação IIa

- Uso de AAS 81-100 mg/dia *especificamente* para pacientes com risco estimado de eventos cardiovasculares em 10 anos > 10%, como homens acima de 50 anos e mulheres acima de 60 anos com um ou mais fatores de risco (tabagismo, HAS, dislipidemia, história familiar de DAC precoce e microalbuminúria), desde que não tenham risco aumentado de sangramento (história de úlcera gástrica/duodenal ou sangramento gastrointestinal prévio ou uso de medicações que aumentem o risco de sangramento, como anticoagulantes ou anti-inflamatórios não hormonais). **Nível de evidência B.**

Grau de Recomendação IIb

- Uso de AAS 81-100mg/dia para pacientes com risco de complicações cardiovasculares em 10 anos entre 5-10%, como pacientes mais jovens com fatores de risco ou mais idosos sem fatores de risco, desde que não tenham risco aumentado de sangramento. **Nível de evidência C.**

Grau de recomendação III

- Uso de AAS para pacientes com risco estimado de eventos cardiovasculares em 10 anos < 5%, como homens com idade inferior a 50 anos ou mulheres abaixo de 60 anos sem os fatores de risco descritos anteriormente. **Nível de evidência C.**

3.c Peculiaridades no diagnóstico e tratamento da doença coronariana crônica em pacientes com DM

3.c.1 Diagnóstico

A relação entre DCV e DM já é bem estabelecida. Nos últimos 10 anos avanços na biologia vascular melhoraram o entendimento do processo da aterosclerose, da formação da placa e da trombogênese.

Achados dos mais importantes estudos demonstram que a DCV ocorre numa frequência significativamente maior nos indivíduos com DM do que na população em geral⁸⁵. Por serem de um grupo de maior risco, por apresentarem formas mais graves de DAC e por se beneficiarem de um tratamento precoce e mais agressivo, a detecção precoce da DAC é muito importante. As manifestações clínicas da DAC podem ser diferentes nos pacientes com DM^{86,87} em relação aos sem DM, por isso vários estudos buscam pacientes assintomáticos à procura de isquemia silenciosa. Essa prevalência de isquemia silenciosa foi avaliada em muitos estudos, mas ainda existe controvérsia sobre o benefício da sua pesquisa rotineira⁸⁸⁻⁹⁰.

Cerca de 20%-30% dos pacientes com DM apresentam isquemia silenciosa⁹¹. Essa considerável parcela de pacientes com DAC, particularmente aqueles com DM e HAS, não apresentam angina, ou mantêm-se assintomáticos mesmo após um evento de DAC aguda ou, mais frequentemente, apresentam episódios de isquemia silenciosa junto com episódios de angina⁹². Nesses eventos, principalmente nos casos de infarto não reconhecido ou silencioso, as apresentações clínicas mais frequentes incluem a IC, isto é: dispneia nova sem dor ou piora de IC já estabelecida; angina de peito de menor intensidade e duração; localização não usual da dor; outras manifestações do sistema nervoso central (SNC) secundárias à redução do débito cardíaco em paciente com aterosclerose cerebral, assemelhando-se às do AVE; síncope; sensação de indigestão ou eventos embólicos⁹³. Desta forma, pode ser importante estratificar o risco desses pacientes por meio de um método confiável, com o objetivo de otimizar a terapêutica.

3.c.1.a Teste ergométrico

Embora o teste de esforço físico seja a modalidade mais comum para a avaliação cardiovascular não invasiva, tem valor limitado nesta população, que pode ter uma capacidade física frequentemente prejudicada por doença vascular ou neuropatia periférica⁹⁴. Entretanto, em pacientes que tenham sintomas que podem ser devidos à isquemia miocárdica, o teste de esforço pode ser, sim, um exame útil em não havendo limitação da capacidade de caminhar rápido do paciente. As indicações respeitam as mesmas dos pacientes sem DM⁹⁵.

Todavia, apesar de indivíduos assintomáticos com DM apresentarem maior risco cardiovascular e maior prevalência de isquemia nos exames funcionais⁹⁶, até o momento não há evidências de que a pesquisa rotineira de isquemia silenciosa em pacientes assintomáticos reduza a mortalidade nesse grupo de pacientes como um todo⁹⁷.

Recomendação para realização do teste ergométrico em assintomáticos:

Grau de recomendação IIa

- Avaliação antes do início de atividade física moderada a intensa em pacientes com mais de 40 anos. **Nível de evidência C.**

3.c.1.b Cintilografia de perfusão miocárdica

Inúmeras publicações, algumas incluindo grande casuística, atestam a importância da cintilografia de perfusão miocárdica na detecção de isquemia induzida por estresse em pacientes com DM^{44,96-98}.

A cintilografia de perfusão miocárdica com estresse e repouso tem uma boa acurácia, sendo similar em indivíduos com e sem DM. Em estudo com 4.755 pacientes com sintomas, dos quais 929 apresentavam DM, os seguintes resultados foram observados após 2,5 anos: pacientes com DM tiveram taxa de morte cardíaca ou infarto do miocárdio significativamente maior do que os sem DM (8,6 vs. 4,5%) e maior taxa de revascularização; pacientes com DM apresentaram maior incidência de cintilografias anormais (48% vs. 42%)⁹⁹. Outro estudo incluiu 1.271 pacientes com DM e 5.862 sem DM com DAC conhecida ou suspeita, demonstrando que entre os pacientes com DM, a taxa de eventos foi de 1% a 2% por ano naqueles com cintilografia normal e maior que 7% ao ano em pacientes com exames moderada ou acentuadamente anormais, com evoluções ainda piores naqueles de alto risco¹⁰⁰. Naqueles que não são aptos a realizar exercício físico, defeitos perfusionais amplos são associados à alta mortalidade anual (> 22%)⁹⁶, portanto as indicações da cintilografia de perfusão miocárdica para diagnóstico de DAC em pacientes com sintomas sugestivos de isquemia em pacientes com DM são as mesmas dos pacientes sem DM.

A prevalência de isquemia assintomática detectada por imagens não invasivas em pacientes com DM varia de 16% a 59%. No estudo Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD), pacientes com risco relativamente baixo foram randomizados para avaliação de isquemia silenciosa usando cintilografia de perfusão miocárdica com adenosina como teste de inicial de avaliação. Os resultados mostraram taxa anual de evento cardiovascular de 0,4% para aqueles com cintilografia normal ou de baixo risco, em comparação com 2,4% para aqueles com defeitos perfusionais moderados ou grandes ($p = 0,001$)⁹⁷. Um estudo da Mayo Clinic mostrou que 58,6% dos pacientes com DM assintomáticos tiveram cintilografia anormal, enquanto 19,7%, de alto risco¹⁰¹. Em um estudo prospectivo, 48% dos pacientes com DM e escore de cálcio > 400 apresentaram isquemia na imagem cintilográfica, e entre aqueles com escore de cálcio > 1.000, 71,4% tiveram isquemia⁴⁴. Pacientes com DM com isquemia induzida por estresse apresentam taxa anual de morte ou infarto não fatal maior quando em com aqueles sem DM com anormalidades perfusionais similares (10% vs. 6%)⁹⁸. Portanto, em pacientes assintomáticos com CAC > 400, podemos considerar a realização de cintilografia de perfusão miocárdica.

Diretrizes

Novas técnicas promissoras, como a cintilografia de perfusão miocárdica estresse/reposo realizada com rubídio-82 em equipamento de tomografia por emissão de pósitrons (PET), permitem a detecção precoce e não invasiva de doença arterial coronariana, incluindo a possibilidade de avaliação mais precisa e quantitativa de doença de microcirculação, uma característica do DM¹⁰². Todavia ainda não há estudos suficientes para indicar essa técnica a pacientes com DM.

Recomendações de cintilografia de perfusão miocárdica para pacientes com DM assintomáticos

Grau de recomendação IIb

- Avaliação de risco cardiovascular em assintomáticos com escore de cálcio ≥ 400 . **Nível de evidência C.**

3c.1.c Ecocardiograma com estresse

A ecocardiografia de estresse é um importante método de diagnóstico, não invasivo, seguro, factível, com boa acurácia, valor diagnóstico e prognóstico, e com resultado bem estabelecido na literatura médica^{94,103}. Sua aplicabilidade nas avaliações diagnóstica e prognóstica em pacientes com DM e doença coronariana conhecida ou suspeita tem sido repetidamente confirmada em muitos estudos. A taxa de mortalidade cumulativa em pacientes com ecocardiograma de estresse anormal foi 9%, em comparação com 3% em um ano; 29%, em comparação com 11% em três anos; e 31%, em comparação com 24% em cinco anos¹⁰⁴.

Em outro importante estudo, Cortigiani et al. estudaram 5.456 pacientes (749 diabéticos) por ecocardiografia sob estresse por dipiridamol ($n = 3.306$) ou dobutamina ($n = 2.150$) que foram acompanhados prospectivamente para a ocorrência de eventos cardíacos maiores (morte e/ou infarto do miocárdio não fatal). Durante um tempo médio de 31 meses ocorreram 411 mortes e 236 infartos. Houve 132 eventos em pacientes diabéticos e 515 em não diabéticos (18% vs. 11%, respectivamente, $p < 0,0001$). Isquemia detectada pela ecocardiografia sob estresse, índice de escore de motilidade de parede e idade foram preditores independentes de morte e eventos de ambos os pacientes, diabéticos e não diabéticos. Contudo, um ecocardiograma sob estresse normal foi associado a uma taxa de eventos anual superior a duas vezes em diabéticos em comparação com não diabéticos que eram mais jovens (2,6% vs. 1%) ou tinham mais de 65 anos de idade (5,5% vs. 2,2%)¹⁰⁵.

As orientações gerais sobre indicações são idênticas àquelas para os indivíduos sem DM e podem ser verificadas nas diretrizes sobre ecocardiografia da SBC¹⁰⁶, às páginas e284-5.

3c.1.d Angiotomografia de coronárias

Não há estudos em pacientes com DM que sustentem a indicação deste exame no diagnóstico de pacientes sintomáticos. Assim, conforme a diretriz brasileira de imagem em cardiologia, não deve ser indicado com este fim para pacientes ambulatoriais³⁵.

3c.1.e Hemodinâmica

O preparo e a interpretação da cineangiocoronariografia e métodos invasivos adjuntos não diferem fundamentalmente entre pacientes com e sem DM. No entanto a associação entre doença coronariana e DM determina algumas peculiaridades de relevância clínica.

Pacientes com DM e indicação de cineangiocoronariografia, particularmente aqueles com disfunção renal, apresentam-se mais predispostos a desenvolver nefropatia induzida por contraste (NIC). Diversos estudos têm avaliado o impacto de estratégias de nefroproteção com o intuito de reduzir o risco de insuficiência renal após contraste iodado. Na população geral, o risco de NIC é inversamente proporcional à função renal basal, tornando-se clinicamente relevante quando o *clearance* de creatinina é < 60 ml/min/1,73 m²¹⁰⁷. Desidratação, volume de contraste e utilização concomitante de medicações nefrotóxicas (p. ex., anti-inflamatórios não esteroidais) são outros fatores de risco para a piora da função renal pós-contraste. É importante salientar, no entanto, que a presença de DM configura-se um fator de risco adicional e independente para a ocorrência de NIC. O risco para o desenvolvimento de NIC pode ser estimado por diferentes algoritmos, como demonstrado na Tabela 1¹⁰⁸, de acordo com a qual o risco de NIC aumenta em pacientes com escores ≥ 6 e é substancial naqueles com escores ≥ 8 . Pacientes sem risco elevado podem realizar procedimentos com contraste iodado sem a utilização de estratégias preventivas.

Recomendações para a prevenção de NIC em pacientes com alto risco¹⁰⁹⁻¹¹²

Grau de recomendação I

- Expansão volêmica com solução salina isotônica ou de bicarbonato. **Nível de evidência A.**

Tabela 1 – Escore de risco para desenvolvimento de NIC

Característica	Escore
Idade > 80 anos	2
Sexo feminino	1,5
DM	3
Procedimento de urgência*	2,5
Procedimento de emergência**	3,5
Insuficiência cardíaca	4,5
Creatinina 1,3-1,9 mg/dl	5
Creatinina ≥ 2 mg/dl	10
Balão intra-aórtico pré-angioplastia	13

*Urgência: circunstâncias clínicas que indicam necessidade de permanência no hospital até que a angioplastia seja realizada; sem risco de mortalidade ou morbidade imediata; **Emergência: circunstâncias clínicas que indicam angioplastia de imediato, a fim de evitar morbidade ou mortalidade¹⁰⁸.

Grau de recomendação IIb

- Administração de N-acetilcisteína. **Nível de evidência A.**
- Administração de estatina. **Nível de Evidência A.**
- Administração de teofilina. **Nível de evidência A.**

A interpretação da cineangiocoronariografia não difere entre pacientes com e sem DM. No entanto, os com DM possuem tipicamente maior propensão a apresentar condições que dificultam a avaliação clínica da cineangiocoronariografia e maior tendência à doença coronariana oligossintomática, com acometimento difuso e polifocal. Neste contexto, a associação entre os achados coronariográficos e a repercussão funcional sobre a perfusão miocárdica pode ser reduzida, especialmente em indivíduos com provas isquêmicas não invasivas inconclusivas ou contraditórias. Particularmente em pacientes com lesões de obstrução intermediária (i.e., entre 40% e 70% de estenose em diâmetro), lesões longas, lesões em série ou em vasos difusamente acometidos, a interpretação da cineangiocoronariografia pode ser especialmente difícil. A utilização, na sala de cateterismo, de métodos adjuntos como ultrassom intravascular e reserva fracionada de fluxo tem se mostrado ferramenta valiosa para aumentar a acurácia diagnóstica da cineangiocoronariografia e guiar a estratégia terapêutica subsequente. As recomendações para a utilização dos métodos diagnósticos invasivos adjuntos à cineangiocoronariografia são as mesmas que para os pacientes sem DM¹¹³⁻¹¹⁵.

3c.2 Tratamento

3c.2.a Tratamento clínico

O tratamento clínico é fundamental no manejo do paciente com DM portador de DAC crônica. Essa conduta não deve ser entendida como simples opção terapêutica para o tratamento da DAC, uma vez que ambas as enfermidades são de caráter progressivo e todos os indivíduos nessa condição devem recebê-lo, mesmo aqueles submetidos a terapias intervencionistas.

O que entendemos por tratamento clínico é um conjunto de medidas que vão desde mudanças no estilo de vida ao uso de tratamento farmacológico apropriado. Na terapêutica não farmacológica, as medidas recomendadas são semelhantes às indicadas aos demais pacientes portadores de DAC^{28,116}.

Tratamento medicamentoso do DM no contexto da DAC

Em relação ao controle do DM nessa população, algumas considerações devem ser feitas (Tabela 2). Existem evidências da redução de complicações microvasculares com controle glicêmico intensivo^{117,118}, o qual pode se refletir em redução de eventos cardiovasculares após longo prazo de seguimento¹¹⁹ ou quando se associam intensivamente outras medidas de mudança de estilo de vida e farmacológicas sabidamente relacionadas com a redução de desfechos cardiovasculares¹²⁰. Com base na evidência vigente, parece razoável manter o alvo de HbA1c em torno de 7%^{28,116}, devendo haver individualização desse alvo, com atenção especial quanto ao risco de hipoglicemia, a qual

deve ser evitada, uma vez que está relacionada com piora da isquemia miocárdica e surgimento de arritmias cardíacas¹²¹.

A metformina deve ser recomendada como primeira escolha a pacientes com DM portadores de DAC^{122,123}. Estudos recentes têm alertado para um efeito cardioprotetor da droga^{124,125}, com preservação do mecanismo de pré-condicionamento isquêmico^{126,127}, a qual não é uniforme entre as drogas antidiabéticas. Drogas como glibenclamida^{128,129} e repaglinida¹³⁰ parecem bloqueá-lo, enquanto a vildagliptina, um inibidor da dipeptidil-peptidase 4 (DPP-4), preservou o pré-condicionamento isquêmico em população com DM portadora de DAC multiarterial em estudo recente¹³¹. No entanto, uma vez que os estudos clínicos não mostraram prejuízo do uso de sulfonilureias em pacientes com diabetes, com ou sem cardiopatia prévia, não há evidência para contraindicar seu uso. Embora os inibidores da alfa-glicosidase (acarbose, principalmente) sejam opção como segunda droga no tratamento do DM, seu uso é limitado pela eficácia moderada e alta incidência de efeitos adversos. Não parece haver benefício na redução de eventos cardiovasculares¹³².

Apesar de estudos iniciais sugerirem a existência de um efeito cardioprotetor das novas classes de antidiabéticos, como inibidores da DPP-4 e análogos do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), na população portadora de insuficiência coronariana^{131,133}, dois estudos recentes randomizados não demonstraram redução de eventos CVs com estas medicações. Em pacientes com DM e síndrome coronariana aguda recente (Cardiovascular Outcomes Study of Alogliptin in Subjects With Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome [EXAMINE]) ou com doença cardiovascular prévia (SAVOR-TIMI), nem a alogliptina (EXAMINE) nem a saxagliptina (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – Thrombolysis In Myocardial Infarction [SAVOR-TIMI]) foram superiores ao uso de placebo como segunda droga adicionada à metformina em reduzir eventos cardiovasculares num seguimento de até dois anos^{134,135}. Uma vez que esses agentes têm pouca potência quanto à melhora do controle glicêmico^{134,135}, alto custo e não apresentam segurança comprovada em longo prazo, estes resultados apontam para que não sejam priorizados neste contexto, exceto quando os pacientes exibirem efeitos adversos inaceitáveis com o uso de sulfonilureias.

Quanto ao uso das glitazonas, embora a rosiglitazona tenha sido retirada do mercado por se associar a maior risco de infarto do miocárdio¹³⁶ e eventos cardiovasculares¹³⁷, a pioglitazona não mostrou este tipo de efeito adverso quando¹³⁸ testada em população de pacientes com DM e doença cardiovascular prévia. Cabe ressaltar que ambas se associam a aumento no risco de internações por insuficiência cardíaca¹³⁹.

Quando necessário, deve-se usar associação de grupos de drogas antidiabéticas para se conseguir melhor controle glicêmico. O uso de insulina deve sempre ser ponderado devido ao caráter progressivo do DM2, principalmente entre aqueles com DAC avançada e difícil controle glicêmico já em uso de terapia antidiabética oral¹⁴⁰. Sua utilização não se associa a piores desfechos cardiovasculares^{119,120,141,142}.

Tabela 2 – Tratamento farmacológico do DM2

Efeito	Classe da droga	Medicações	Hipoglicemia	Observações
Aumenta a sensibilidade à insulina	Metformina	Metformina	Não	EC gastrointestinais, acidose láctica, deficiência de B12. CI: IRC, hipóxia e desidratação
	Tiazolidionas	Pioglitazona	Não	Insuficiência cardíaca, edema, fraturas, câncer de bexiga
Estimula a secreção de insulina	Sulfonilureias	Clorpropamida Glibenclamida Gliclazida Glimepirida Glipizida	Sim	Alergia, risco de hipoglicemia e ganho de peso
	Meglitinidas	Repaglinida Nateglinida	Sim	Dosagens frequentes, risco de hipoglicemia
	Agonistas de GLP-1	Exenatida Liraglutida	Não	EC gastrointestinais, pancreatite, injetável
	Inibidores de DPP-4	Sitagliptina Vidagliptina Saxagliptina Linagliptina Alogliptina	Não	Pancreatite
Insulina	Insulina		Sim	Injetável, risco de hipoglicemia e ganho de peso
Inibe a absorção de glicose	Inibidores de alfa-glicosidase	Acarbose	Não	EC gastrointestinal, dosagens frequentes

EC: efeitos colaterais; CI: contraindicação; GLP-1: peptídeo semelhante ao glucagon. Adaptado de: Rydén et al.¹⁵⁴.

Tratamento medicamentoso da insuficiência coronária em pacientes com DM

Nessa população, o uso da chamada terapia medicamentosa otimizada (TMO) com benefícios na prevenção secundária segue diretrizes específicas^{116,143}.

Vale ressaltar, no entanto, que o uso de inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA), por exemplo, deve ser recomendado fortemente a essa população, considerando seu comprovado benefício na prevenção de eventos macro e microvasculares¹⁴⁴. Esse benefício tem se estendido aos bloqueadores de receptor de angiotensina (BRA)¹⁴⁵, devendo estes substituir aqueles em caso de contraindicação. Entre os benefícios do bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona estão a redução da albuminúria com prevenção da progressão da nefropatia diabética^{146,147} e a prevenção de morte entre os pacientes com disfunção ventricular¹⁴⁸ e pós-IAM¹⁴⁹. Estudos recentes observaram, ainda, benefício na redução de mortes em população com DAC e função ventricular preservada¹⁵⁰.

Em relação aos betabloqueadores, há carência de estudos desenhados especificamente para avaliar seus benefícios entre pacientes com DM. Contudo, alguma cautela deve haver no uso de betabloqueadores entre indivíduos com DM. Seu efeito vasoconstritor pode levar ao aumento da resistência insulínica por redução da área microvascular muscular destinada à captação de glicose insulino-mediada¹⁵¹. Porém é claro seu benefício na redução de mortalidade entre os portadores de disfunção ventricular esquerda¹⁵² e IAM¹⁵³.

Grau de recomendação I

- Medidas não farmacológicas como cessação do tabagismo, perda de peso, atividade física regular, controle dietético e de fatores de risco estão indicadas para todos os pacientes com DM portadores de DAC. **Nível de evidência B.**
- A prevenção secundária com uso de AAS e estatinas (com alvo de LDL-C < 70 mg/dl) está indicada para todos, salvo contraindicações. **Nível de evidência A.**
- O uso de IECAs está recomendado (salvo contraindicações) para pacientes portadores de DAC e DM para redução de risco cardiovascular. **Nível de evidência A.**
- BRAs devem substituir IECAs quando o paciente apresentar tosse relacionada com o IECA. **Nível de evidência B.**
- Betabloqueadores estão indicados para pacientes portadores de DAC e DM com disfunção ventricular esquerda, observando-se as indicações da diretriz de IC. **Nível de evidência A.**
- Betabloqueadores após IAM por até três anos, sujeito a reavaliação. **Nível de evidência A.**
- Betabloqueadores para tratar angina e/ou isquemia silenciosa. **Nível de evidência B.**

Grau de recomendação IIa

- A metformina está indicada como droga de primeira escolha para pacientes portadores de DM2 e DAC. **Nível de evidência B.**

- Sulfonilureias, acarbose ou insulina estão indicadas como segunda droga para pacientes portadores de DM2 e DAC, escolhendo-se a mais adequada caso a caso. **Nível de evidência B.**

Grau de recomendação IIb

- Deve-se considerar início precoce de terapia com insulina nessa população para redução de eventos cardiovasculares. **Nível de evidência B.**
- É razoável o uso de inibidores de DPP-4 e/ou análogos de GLP-1 em associação a metformina para melhor controle glicêmico. **Nível de evidência C.**

3c.2.b Tratamento intervencionista

As indicações de terapia intervencionista para revascularização em pacientes portadores de DAC estável são normatizadas por diretrizes específicas¹⁵⁵⁻¹⁵⁷.

Entre os pacientes com DM são válidas algumas considerações. Em primeiro lugar, vários estudos têm demonstrado que a presença de DM é fator de pior prognóstico entre pacientes portadores de DAC, mesmo aqueles que se submetem a procedimentos de revascularização^{130,158,159}. O estudo Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI)¹⁶⁰ demonstrou, em uma análise de subgrupo, maior sobrevida em pacientes com DM quando submetidos a cirurgia de revascularização em comparação com aqueles submetidos a angioplastia com balão (76,4% vs. 55,7%; $p = 0,001$). Esse achado suscitou o surgimento de vários estudos comparando os diversos tratamentos para DAC na população diabética.

O estudo Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 in Diabetes (BARI 2D)¹⁴², avaliando 2.368 pacientes com DM e DAC multiarterial, demonstrou não haver diferença na incidência de IAM, AVE ou morte quando comparados pacientes submetidos a intervenção (revascularização miocárdica cirúrgica ou angioplastia com *stent* convencional) vs. TMO exclusivo em seguimento de longo prazo. Houve, porém, menor incidência do desfecho primário combinado de IAM, AVE e morte no subgrupo submetido a cirurgia em comparação com o grupo TMO (22,4% vs. 30,5%; $p = 0,01$).

Em nosso meio, uma subanálise do estudo Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS) comparando três modalidades terapêuticas (cirurgia, angioplastia e TMO) em 190 pacientes com DM portadores de DAC estável multiarterial dos 611 incluídos no estudo original observou, após o primeiro ano de seguimento, menor mortalidade entre aqueles submetidos aos procedimentos intervencionistas (cirurgia e angioplastia) quando em comparação com o grupo TMO ($p = 0,039$)¹⁶¹.

Análise colaborativa com dados de 10 estudos da era pré-The SYnergy between Percutaneous Coronary Intervention and Cardiac Surgery (SYNTAX) comparando o tratamento cirúrgico e a angioplastia (com *stent* convencional e balão) encontrou uma mortalidade significativamente menor no grupo cirúrgico entre a população com DM (HR 0,70; 0,56-0,87)¹⁶².

No que concerne ao tipo de *stent* utilizado, estudos têm demonstrado superioridade dos *stents* farmacológicos sobre os *stents* convencionais, com menor necessidade de revascularização adicional de vaso alvo para os primeiros¹⁶³. Ainda assim, alguns estudos mais recentes, utilizando *stents* farmacológicos, têm revelado resultados inferiores aos da cirurgia na população diabética portadora de DAC multiarterial^{164,165}.

Uma subanálise do estudo SYNTAX comparando os tratamentos cirúrgico e angioplastia com *stent* farmacológico revestido com paclitaxel em 452 dos 1.800 pacientes incluídos no estudo principal não encontrou diferença na incidência de eventos cardiovasculares adversos entre os grupos em um seguimento de um ano¹⁵⁹. Em análise de cinco anos de seguimento¹⁶⁶ do mesmo estudo foi observada maior incidência de eventos cardiovasculares adversos no grupo submetido a angioplastia em comparação com o grupo cirúrgico (46,5% vs. 29%, respectivamente; $p < 0,001$).

Mais recentemente, o estudo The Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: optimal management of Multivessel disease (FREEDOM)¹⁶⁷, comparando os tratamentos cirúrgico e angioplastia com *stent* farmacológico em 1.900 pacientes com DM portadores de DAC multiarterial seguidos por um tempo médio de 3,8 anos, mostrou que a cirurgia é superior à angioplastia, com menor mortalidade (10,9% vs. 16,3% respectivamente; $p = 0,049$), menor incidência de IAM (6% vs. 13,9%; $p < 0,001$), porém com maior incidência de AVE (5,2% vs. 2,4%; $p = 0,03$).

Grau de recomendação I

- Para pacientes portadores de DAC extensa está indicado procedimento de revascularização para prevenção de eventos cardiovasculares maiores. **Nível de evidência A.**
- Na população de pacientes multiarteriais com indicação de intervenção, a cirurgia deve ser preferida sobre a angioplastia para redução de eventos cardiovasculares maiores. **Nível de evidência B.**
- Quando definido por tratamento intervencionista percutâneo, deve-se preferir o uso de *stents* farmacológicos para redução da incidência de reestenose e de revascularização adicional. **Nível de evidência B.**

Grau de recomendação IIa

- Em pacientes portadores de DAC com sintomas bem controlados e função ventricular preservada é razoável a manutenção do tratamento medicamentoso exclusivo com controle de fatores de risco e terapia de metas. **Nível de evidência B.**

3d. Peculiaridades no diagnóstico e tratamento da doença coronariana aguda no paciente com DM

3d.1 Diagnóstico

3d.1.a Apresentação clínica

No mundo, estima-se que haja mais de 170 milhões de pacientes com DM e que esse número possa aumentar até

165% nos próximos 12 anos. Aproximadamente 20% a 37% dos pacientes com SCAs têm DM, e muitos, apesar de o possuírem, ainda não sabem do diagnóstico até a apresentação da doença coronariana. Geralmente o paciente com DM é mais idoso e tem comorbidades agregadas, como hipertensão, obesidade, insuficiência renal crônica e dislipidemia^{168,169}.

A maioria dos pacientes com DM tem a mesma apresentação clínica de síndrome coronariana aguda (SCA) que os sem DM. No entanto o paciente com DM entra no grupo de doentes que com mais frequência apresenta sintomas atípicos de DAC, como dor epigástrica, dores em pontada, empachamento, dor pleurítica, síncope e dispneia^{155,170-173}. Dessa forma, a ausência dos sintomas clássicos pode comprometer o diagnóstico de SCA no paciente com DM, principalmente quando o eletrocardiograma (ECG) for normal ou apresentar alguma alteração prévia que atrapalhe a sua interpretação.

3d.1.b Eletrocardiograma

Não existe diferença em relação a solicitação e avaliação do ECG no paciente com ou sem DM. O mesmo deve ser solicitado em até 10 minutos após a chegada do paciente ao setor de emergência e repetido pelo menos uma vez em 6 a 9 horas^{174,175}.

3d.1.c Marcadores de necrose miocárdica

Da mesma forma que o ECG, a dosagem de troponina (T ou I) deve ser realizada segundo as mesmas orientações para atendimento de pacientes sem DM. A coleta deve ser solicitada na chegada, podendo ser repetida 6 a 9 horas após, caso o resultado inicial não seja conclusivo ou quando não houver tempo hábil em relação ao início da dor¹⁷⁶⁻¹⁸⁴. A interpretação do resultado depende do kit utilizado, devendo-se prestar atenção em pacientes com DM e doença renal crônica concomitante. Pacientes com *clearance* de creatinina < 25 ml/min podem apresentar elevação da troponina sem necessariamente estar relacionada com SCA, devendo ser repetida a dosagem após 6 a 9 horas. Alteração significativa entre as duas dosagens de troponina sugere fortemente o diagnóstico de IAM¹⁸²⁻¹⁸⁵.

3d.1.d Diagnóstico diferencial

A possibilidade diagnóstica de SCA sempre deve ser considerada para pacientes com DM com dor torácica devido à elevada incidência da doença nessa população. No entanto surgem como diagnóstico diferencial todas as outras situações (dissecção de aorta, tromboembolismo pulmonar, pneumotórax, espasmo esofágico etc.) consideradas na população em geral¹⁷⁰⁻¹⁷².

Aproximadamente 15% dos pacientes com SCA não apresentam lesões coronarianas obstrutivas compatíveis com a apresentação clínica. Especificamente no paciente com DM é comum o diagnóstico de angina variante ou síndrome X, caracterizada por alterações endoteliais em microvasculatura coronariana, no entanto tal diagnóstico só é possível após estratificação coronariana invasiva^{170-172,176}.

3d.1.e. Estratificação de risco

Os mesmos escores de risco para SCA sem supradesnível de ST aplicados a pacientes sem DM, como o Thrombolysis in Myocardial Infarction Risk (TIMI) e o Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE), podem ser utilizados em indivíduos com DM¹⁸⁶⁻¹⁸⁸. No entanto, o DM é, por si só, um preditor de risco de morte independente em pacientes com SCA, acarretando risco duas a três vezes maior em relação à população geral^{168,176,189-193}. Dessa forma, o paciente com DM pode ser considerado de alto risco independente do escore utilizado, necessitando de terapêutica otimizada, incluindo, preferencialmente, estratégia invasiva precoce^{176,190-192,194-196}.

Apesar de reconhecidamente apresentarem maior risco de morte e eventos em curto e longo prazos, pacientes com DM e SCA são usualmente medicados de maneira não otimizada. Em registros europeus, observa-se que estratégias invasivas e terapias de reperfusão, bem como a administração de tienopiridínicos e inibidores das glicoproteína IIb/IIIa, são menos aplicadas aos pacientes com DM quando em comparação com o tratamento dos pacientes sem DM, com reflexo claro na morbimortalidade^{176,189,197}.

Recomendações para o manejo da síndrome coronariana aguda em pacientes com DM

Grau de recomendação I

- Pacientes com DM e SCA com ou sem supradesnível de ST devem ser considerados de alto risco para morte e eventos cardiovasculares. **Nível de evidência A.**
- A dosagem de troponina deve ser solicitada na chegada, podendo ser repetida 6 a 9 horas após, caso o resultado inicial não seja conclusivo ou se não houver tempo hábil em relação ao início da dor. **Nível de evidência A.**
- A apresentação clínica atípica de dor torácica deve ser considerada possibilidade de SCA. **Nível de evidência B.**
- O ECG deve ser solicitado em até 10 minutos depois da chegada do paciente ao setor de emergência e repetido pelo menos uma vez em 6 a 9 horas. **Nível de evidência B.**

3d.2 Tratamento

Em ambas as apresentações (SCA sem elevação de ST e IAM com elevação do segmento ST), o DM se relaciona com pior prognóstico a curto e longo prazos, inclusive mortalidade^{168,198}.

O manejo dos pacientes com coronariopatia aguda com ou sem DM deve ser muito semelhante, seguindo as diretrizes específicas de SCA¹⁷³, IAM¹⁹⁹ e a mais recente sobre antiplaquetários e anticoagulantes²⁰⁰. Porém, devido à influência do DM no desfecho clínico dos pacientes com coronariopatia aguda, algumas observações serão aqui expostas, assim como será ressaltado o controle da hiperglicemia.

3d.2.a Estratégia invasiva vs. conservadora na SCA sem supradesnível de ST

Embora nenhum grande estudo tenha sido desenhado para avaliar a melhor estratégia em pacientes diabéticos com SCA sem supradesnível de ST, a realização de estratégia invasiva precoce deve preferencialmente ser adotada, uma vez que pacientes com DM são considerados de alto risco^{176,195,196}.

No estudo Fast Revascularization during Instability in Coronary Artery Disease II (FRISC-II) foi demonstrado que o benefício da estratégia invasiva em pacientes com DM (razão de chance [RC] = 0,72; IC 95%: 0,54-0,95) é semelhante ao benefício em pacientes sem DM de alto risco também submetidos à estratégia invasiva (OR = 0,61; IC 95%: 0,36-1,04), com redução do número de IAM e da mortalidade em um ano de seguimento¹⁹⁵.

No estudo Treat Angina with Aggrastat and Determine the Cost of Therapy With Invasive or Conservative Strategy – Thrombolysis In Myocardial Infarction 18 (TACTICS-TIMI-18), os pacientes com DM apresentaram maior benefício que os sem DM com a adoção de estratégia invasiva precoce, com redução do risco relativo de 27% vs. 13%, respectivamente^{169,190,201}.

3d.2.b Terapia de reperfusão na SCA com supradesnível de ST

Metanálise envolvendo todos os grandes estudos em SCA com supradesnível de ST que compararam trombólise vs. placebo mostrou maior sobrevida após 35 dias de evolução em pacientes com DM ($n = 2.236$) submetidos à administração do fibrinolítico (3,7 vs. 1,5 vidas salvas por 100 pacientes tratados, respectivamente)²⁰². Apesar de nenhum estudo ter especificamente comparado trombólise com angioplastia primária em pacientes com DM, uma subanálise de 11 estudos randomizados demonstrou redução de morte e reinfarto em 30 dias com realização de angioplastia primária em comparação com trombólise (9,2% vs. 19,3%, $p < 0,05$). Além disso, o benefício da angioplastia primária foi maior no grupo com DM vs. sem DM (número necessário para tratar [NNT]: 10 vs. 16, respectivamente)²⁰³. Dessa forma, a realização de angioplastia primária, quando disponível, deve ser preferencialmente adotada.

3d.2.c Bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona

Uma revisão sistemática, incluindo cerca de 100.000 pacientes em uso dos IECAs pós-IAM demonstrou segurança e eficácia (redução de mortalidade) desta classe medicamentosa²⁰⁴. Opiniões diferem a respeito do uso dos IECAs em todos os pacientes ou somente nos de alto risco. Devem ser considerados em todos os pacientes com aterosclerose, mas, devido aos seus efeitos modestos, o uso a longo prazo deve ser mandatório nos pacientes pós-IAM hipertensos, com IC, com disfunção ventricular esquerda ou DM. O uso do bloqueador da aldosterona passou a ser recomendado no pós-IAM, pois o estudo Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) demonstrou diminuições significativas a favor do grupo tratado, entre outras, na mortalidade por qualquer causa (diminuição de 15%, $p = 0,008$), morte súbita (-21%, $p = 0,03$) e óbito cardiovascular (-17%, $p = 0,005$)²⁰⁵.

3d.2.d Antiplaquetários

O clopidogrel, cujas indicações foram bem estabelecidas nas diretrizes^{173,199,200}, pode apresentar variações em seu efeito antiplaquetário devido ao fenótipo do paciente (obesidade e DM), a polimorfismos entérico (ABCB 1) e hepático (enzima CYP450) e a medicações que interferem na sua biotransformação. Novos antiplaquetários – prasugrel e ticagrelor – surgiram no cenário de coronariopatia aguda como mais eficazes que o clopidogrel e passaram a ter indicações bem estabelecidas²⁰⁰. Um subestudo do Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel Thrombolysis in Myocardial Infarction – Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38)²⁰⁶, no qual foram incluídos cerca de 3.000 pacientes com DM e SCA com anatomia favorável para intervenção coronariana percutânea ou IAM com indicação de angioplastia primária, demonstrou que aos 450 dias de seguimento houve redução de 30% na mortalidade cardiovascular, IAM e AVE a favor do prasugrel (12,2% vs. 17%, $p < 0,001$). Para cada 21 pacientes com DM tratados com prasugrel em vez de clopidogrel, um evento isquêmico maior foi prevenido. Não houve diferença no sangramento TIMI maior não relacionado com a cirurgia nesta população de pacientes com DM. Um subestudo do Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO)²⁰⁷, que incluiu cerca de 4.600 pacientes com DM e coronariopatia aguda (SCA ou IAM independente de tratamento invasivo ou não), demonstrou redução do desfecho composto por óbito, IAM e AVE (HR: 0,88, IC 95%: 0,76-1,03), da mortalidade global (HR: 0,82, IC95%: 0,66-1,01) e do IAM (HR: 0,92, IC 95%: 0,75-1,13) a favor do ticagrelor vs. o clopidogrel; esses benefícios foram consistentes com o estudo principal, mas não alcançaram significância estatística nominal (p de interação em relação ao *status* de DM = não significativo). A ocorrência de sangramento foi similar em ambos os grupos, independentemente do DM.

Quanto ao uso dos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, a maioria das evidências favoráveis ao seu uso foi antes da utilização de dupla antiagregação plaquetária. Não se têm evidências na literatura de que exista benefício da adição rotineira destas medicações em pacientes com DM com o uso de dupla antiagregação plaquetária, principalmente em doses elevadas²⁰⁸⁻²¹⁰.

3d.2.e Terapia anticoagulante

Não existem diferenças em relação ao uso de medicações anticoagulantes no contexto de SCA em pacientes com ou sem DM. A princípio, todas as medicações indicadas rotineiramente (enoxaparina, heparina não fracionada, fondaparinux e bivalirudina) podem e devem ser utilizadas caso haja indicação precisa. Especificamente em SCA sem supradesnível de ST, nos estudos Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization, and Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (SYNERGY) e Atkins, Traditional, Ornish, Zone (A TO Z), que testaram o uso de heparina não fracionada vs. enoxaparina, os grupos de pacientes com e sem DM mostraram o mesmo nível de benefício em relação à redução de desfechos combinados, sem diferença significativa entre as duas medicações^{176,210-213}.

3d.2.f Revascularização na SCA sem supradesnível de ST

Não há estudos randomizados comparando intervenção coronariana percutânea (ICP) e revascularização miocárdica cirúrgica (RMC) no contexto de SCA. Quando estabilizados os pacientes, a escolha da modalidade de revascularização miocárdica deve ter os mesmos critérios usados para aqueles com doença coronariana estável, sempre ressaltando o *heart team*^{167, 176, 214}.

No que diz respeito à angioplastia coronariana, a escolha do tipo de *stent* para pacientes com DM é fundamental, e novamente não há dados específicos para o contexto de SCA e as evidências disponíveis para o tratamento da doença coronariana estável são a referência^{155,163,176}.

3d.2.g Hiperglicemia

A hiperglicemia, durante a fase precoce do IAM vem sendo considerada uma resposta ao estresse agudo, mas com clara correlação com DM sem diagnóstico prévio. Tanto no paciente com quanto no sem DM, a hiperglicemia se correlaciona com pior prognóstico intra-hospitalar, incluindo mortalidade. Além disso, existem evidências de que a hipoglicemia deve ser evitada^{215,216}. Três ensaios clínicos randomizados avaliaram o papel do controle glicêmico sobre a incidência de desfechos cardiovasculares após IAM em pacientes com DM. O estudo Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) incluiu 620 pacientes com DM e IAM²¹⁷ para uma de duas estratégias de tratamento: infusão intravenosa de insulina e glicose nas primeiras 24 horas, alvo glicêmico de 126-196 mg/dl, seguida de administração subcutânea de insulina quatro vezes por dia por pelo menos três meses, ou tratamento com insulina somente quando clinicamente indicado. O grupo que utilizou insulina desde a fase aguda apresentou melhor controle glicêmico durante a internação e depois de três meses e um ano, além de menor taxa de mortalidade com um ano e 3,4 anos de seguimento (19% vs. 26% e 33% vs. 44%, respectivamente). O DIGAMI-2 foi desenhado para diferenciar o papel do tratamento com insulina durante a internação do tratamento em nível ambulatorial, uma vez que no DIGAMI o grupo que utilizou insulina recebia essas duas intervenções²¹⁸. Os pacientes foram randomizados para três grupos: 1. uso de insulina durante a internação e em nível ambulatorial; 2. uso de insulina somente durante a internação; 3. tratamento habitual durante todo o período. O controle glicêmico foi semelhante entre os grupos, assim como os desfechos cardiovasculares, o que pode ter ocorrido pela baixa taxa de eventos e por o estudo ter sido terminado antes do planejado (com apenas 50% da amostra incluída). O *HI-5 trial* incluiu 240 pacientes com história de DM ou glicemia ≥ 140 mg/dl na admissão hospitalar por IAM que foram randomizados para controle glicêmico estrito (alvo 72-180 mg/dl) com insulina e glicose intravenosas por pelo menos 24 horas ou terapia convencional²¹⁹. Depois disso, eram manejados de acordo com o seu médico assistente, com recomendação de manter HbA1c $< 7\%$. As taxas de mortalidade intra-hospitalar em três e seis meses não foram diferentes entre os grupos, porém o estudo foi limitado pelo fato de não ter havido diferença na glicose média entre os dois grupos e pela falta de cegamento.

Recomendações para pacientes com DM

Grau de recomendação I

- A realização de estratégia invasiva precoce é recomendada. **Nível de evidência A.**
- Em pacientes com SCA com supradesnível de ST, a angioplastia primária, quando disponível, deve ser preferencialmente adotada. **Nível de evidência A.**
- Em pacientes SCA com supradesnível de ST a realização de trombólise deve ser adotada quando o tempo porta-balão for superior a 90 minutos, principalmente nas primeiras 12 horas do quadro, desde que excluídas as contraindicações à mesma. **Nível de evidência A.**
- Uso de IECA pós SCA. **Nível de evidência A.**
- Uso de bloqueador da aldosterona em pacientes no pós-IAM com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\leq 40\%$, mesmo na ausência de sinais de IC, em homens com creatinina $< 2,5$ mg/dl, em mulheres com creatinina < 2 mg/dl e em ambos os sexos com K < 5 mEq/L. **Nível de evidência B.**
- O tratamento antitrombótico nos pacientes com DM e SCA é o mesmo indicado para aqueles sem DM. **Nível de evidência C.**
- Ticagrelor (180 mg de ataque seguidos por 90 mg duas vezes ao dia) em pacientes com SCA ou IAM, independente da estratégia de tratamento posterior (clínico, cirúrgico ou percutâneo), por 12 meses. **Nível de evidência B.**
- Prasugrel (60 mg de ataque seguidos por 10 mg ao dia) em pacientes portadores SCA com anatomia coronariana conhecida (que será submetido à ICP) ou naqueles com IAM submetidos à ICP primária e sem fatores de risco para sangramento por 12 meses (fatores de risco para sangramento: ≥ 75 anos de idade; menos de 60 kg; AVE ou ataque isquêmico transitório [AIT] prévios). **Nível de evidência B.**
- Em pacientes que não receberam dupla antiagregação plaquetária oral, o uso do tirofiban antes da estratificação invasiva deve ser considerado em situações de alto risco. **Nível de evidência A**
- Quando indicado tratamento percutâneo, devem-se utilizar *stents* farmacológicos. **Nível de evidência A.**
- Dosar glicemia na chegada em todos pacientes com SCA. **Nível de evidência C.**
- Manter a glicemia abaixo de 180mg/dL nos pacientes com DM tipo 2 que internam por IAM, evitando ocorrência de hipoglicemias. **Nível de evidência C**

Grau de recomendação IIa

- Em pacientes com SCA, em vigência de dupla antiagregação plaquetária oral, a adição de inibidor da glicoproteína IIb/IIIa pode ser considerada, caso o paciente apresente alta carga trombótica durante a cineangiogramia. **Nível de evidência B**

4. Miocardiopatias

4.a Fisiopatologia

A etiologia mais frequente das miocardiopatias é a isquêmica, podendo chegar a 70% segundo os registros e ensaios clínicos. A presença de DM é importante fator de risco para doença coronariana aterosclerótica. Assim, a relação entre miocardiopatia e DM pode ser constatada em estudos epidemiológicos e em grandes ensaios clínicos. Esses estudos revelam alta prevalência de pacientes com DM entre os portadores de IC (26% a 47%)²²⁰⁻²²⁵. Além disso, a IC no paciente com DM é mais intensa e apresenta pior prognóstico quando em comparação com o paciente sem DM²²⁶. O DM acelera o desenvolvimento da aterosclerose, do infarto do miocárdio e da doença coronariana^{26,225}. Outros fatores que contribuem para o aumento da prevalência da IC entre os indivíduos com DM são maior frequência de hipertensão arterial, hiperlipidemia e hipertrofia cardíaca, que estão presentes em pacientes com DM e que são fatores predisponentes para o desenvolvimento da IC^{223,225}. O DM e a IC, ao lado dos fatores de risco comuns, possuem processos fisiopatológicos semelhantes, como a ativação do sistema neuro-hormonal, a disfunção endotelial e o aumento do estresse oxidativo^{26,220-225}. Além disso, o DM pode afetar a estrutura cardíaca e as funções sistólica e diastólica de maneira independente dos fatores de risco. A hiperglicemia pode levar a piora da função diastólica, principalmente quando associada a aumento de triglicérides séricos²²⁷. Estudos experimentais e clínicos sugerem a existência da cardiomiopatia diabética relacionada com microangiopatia, fatores metabólicos e fibrose miocárdica, que contribuem para o aumento da incidência e da gravidade da IC entre os pacientes com DM²⁶. Adicionalmente, a hiperglicemia pode reduzir os efeitos vasodilatadores das medicações utilizadas para o tratamento da IC²²⁸.

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) desempenha um papel importante na fisiopatologia da IC, e essa ativação piora o remodelamento. A inibição desse sistema leva à melhora da evolução dos pacientes com IC tanto em remodelamento como em mortalidade. Por sua vez, o DM causa ativação do SRAA, com aumento de renina, angiotensina II e aldosterona²²⁹.

A importância do sistema adrenérgico na IC é conhecida e sua ativação piora o prognóstico dos pacientes. A resistência à insulina promove aumento da estimulação simpática e dos níveis do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e dos ácidos graxos livres, fatores relacionados com menor eficiência cardíaca^{26,225}. O DM, principalmente nos estágios mais avançados, pode causar uma neuropatia autonômica cardiovascular²³⁰.

A hiperglicemia está diretamente ligada à progressão do dano cardíaco, quer por acentuar os fatores de risco cardiovascular, quer por aumentar o depósito de colágeno intersticial, resultando em disfunção diastólica e sistólica. A hiperglicemia aumenta o estresse oxidativo, estimula a atividade do sistema renina-angiotensina e da via proteinoquinase C, causando disfunção cardíaca²⁶. A lesão de pequenos vasos é outro fator de acentuação do dano miocárdico. A doença de pequenos vasos foi evidente em 72% dos pacientes normotensos com DM, enquanto entre pessoas sem DM foi de somente 12%²³¹.

As alterações de pequenos vasos do coração foram semelhantes às observadas em outros órgãos, compreendendo espessamento da membrana basal do capilar miocárdico e microaneurismas. Estas alterações parecem ser mais intensas nos pacientes com formas mais sintomáticas de DM (insulinodependentes). As alterações de pequenos vasos provocam isquemia miocárdica e dano miocárdico^{225,231}.

4.b Diagnóstico

Pacientes com DM apresentam risco aumentado de desenvolver doenças cardiovasculares como hipertensão, doença coronariana e cardiomiopatia, sendo 4-5 vezes maior o risco de desenvolver IC.

Hiperglicemia, hiperinsulinemia e aumento da resistência à ação da insulina geram ativação de citocinas que induzem deposição de colágeno e fibrose, o que leva a aumento do espessamento e da rigidez miocárdica e, conseqüentemente, disfunção miocárdica.

A cardiomiopatia diabética é uma desordem estrutural e funcional do miocárdio definida como disfunção ventricular sistólica e/ou diastólica em pacientes com DM sem outra causa definida para a cardiomiopatia. A fisiopatologia da cardiomiopatia diabética é complexa e multifatorial, porém envolve primariamente alterações estruturais e funcionais do miocárdio. Diferentes métodos podem nos auxiliar no diagnóstico da cardiomiopatia diabética.

4b.1 Ecodopplercardiograma

A presença de hipertrofia ventricular em pacientes com DM é forte preditor do desenvolvimento de IC e, associada ao remodelamento hipertrófico, gera alteração do relaxamento do ventrículo esquerdo e conseqüente disfunção diastólica, que é uma das alterações funcionais mais precoces da cardiomiopatia diabética. Estima-se que aproximadamente 40%-75% dos pacientes com DM têm disfunção diastólica²³² e 30%-50% daqueles que evoluem com sintomas de IC têm FE preservada²³³. A IC de fração de ejeção preservada (ICFEP) ou IC diastólica²³⁴ é definida pela presença de sintomas de IC associados a disfunção diastólica com fração de ejeção normal (FE \geq 50%). A disfunção sistólica ocorre apenas mais tardiamente na cardiomiopatia diabética e confere pior prognóstico²³⁵.

Neste contexto, alterações ecocardiográficas são fundamentais para o diagnóstico da cardiomiopatia diabética. Alterações sugestivas de disfunção diastólica como aumento do átrio esquerdo, razão E/A < 1 pelo Doppler, velocidade de propagação do fluxo (Vp) < 45 cm/s, relação E/E' > 15 pelo Doppler tecidual ou relação E/E' entre 8 e 15 associada a outro marcador de disfunção ventricular, como elevação do peptídeo natriurético do tipo B (BNP > 200 pg/ml), quando associados a sintomas de IC, conferem o diagnóstico de ICFEP²³⁶; e, quando em pacientes com DM, definem o diagnóstico de cardiomiopatia diabética²³⁵.

4b.2 Ressonância magnética cardíaca

A ressonância cardíaca permite a avaliação da massa e da função ventricular esquerda e direita. Trata-se de método

interessante para definir a etiologia da cardiomiopatia²³⁶. Utilizando a técnica de realce tardio, é capaz de detectar fibrose miocárdica, que pode correlacionar-se com disfunção diastólica e, em pacientes com DM sem outras causas aparentes para a disfunção, contribuir para o diagnóstico de cardiomiopatia diabética²³³.

4b.3 Medicina nuclear

A medicina nuclear pode ser utilizada para avaliação da função ventricular por meio da técnica de tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) sincronizada com o eletrocardiograma (Gated-SPECT) e pela ventriculografia radioisotópica, que permitem a avaliação da função dos ventrículos esquerdo e direito. Especificamente em pacientes com DM, poucos são os estudos que avaliam o Gated-SPECT como método diagnóstico da cardiomiopatia. Recentemente, estudo japonês envolvendo 563 pacientes com DM sugeriu que o método de perfusão miocárdica Gated-SPECT pode acrescentar informação prognóstica, sendo possível prever eventos cardíacos futuros (IAM não fatal, morte cardíaca e IC grave com necessidade de internação) nesta população²³⁷.

4b.4 Biomarcadores: BNP/NTproBNP

Os peptídeos natriuréticos como BNP e NTproBNP (fração N-terminal do proBNP) são biomarcadores bem conhecidos e amplamente utilizados em pacientes com IC. Eles têm papel importante tanto no diagnóstico de IC entre pacientes com dispneia aguda na sala de emergência²³⁸ quanto na avaliação prognóstica destes pacientes²³⁹.

Alguns estudos têm avaliado o papel do BNP entre pacientes com DM. Kroon et al. estudaram 300 pacientes sem IC (32% com DM) e demonstraram que níveis elevados de BNP estão associados a aumento da massa de ventrículo esquerdo e progressão para disfunção diastólica em oito anos em pacientes com DM²⁴⁰. Em outro estudo, Onodera et al. demonstraram que níveis elevados de BNP são preditores de eventos cardiovasculares dentro de cinco anos numa coorte de pacientes com DM ($n = 1.059$)²⁴¹. Mais recentemente, Peng et al. avaliaram os níveis de BNP em pacientes com IC crônica ($n = 559$) com e sem DM e estabeleceram um escore de IC levando em consideração idade, classe funcional segundo a New York Heart Association (NYHA), FE, espessura do septo e grau de hipertensão arterial. Os autores observaram que os níveis de BNP aumentaram de acordo com a maior pontuação obtida pelo escore, sendo esta correlação mais intensa entre pacientes com DM. Observaram ainda que, para um mesmo valor do escore de IC, os níveis de BNP foram significativamente mais elevados entre pacientes com DM ($p < 0,05$)²⁴².

Os peptídeos natriuréticos podem ainda ser úteis para prever disfunção diastólica pré-clínica em pacientes com maior tendência a desenvolver eventos cardiovasculares, como aqueles com DM descompensado, conforme demonstrado por Romano et al. ao estudarem 127 pacientes com DM (42% evoluíram com disfunção diastólica).

O valor de 34 pg/ml foi o melhor ponto de corte de BNP para prever disfunção diastólica em pacientes com DM que apresentavam HbA1c $> 8\%$ ²⁴³.

4b.5 Outros biomarcadores: acetona exalada

Alterações do metabolismo de lípidos geram aumento da produção de corpos cetônicos (acetoacetato, β -hidroxibutirato e acetona). Entre estas três moléculas somente acetoacetato e β -hidroxibutirato são metabolicamente ativos, mas a volatilidade da acetona permite a detecção de cetose por meio do ar exalado. Considerando que pacientes com DM, quando descompensados, aumentam a produção de corpos cetônicos, sensores capazes de detectar concentrações muito baixas de acetona no ar exalado têm sido desenvolvidos e usados para o diagnóstico de DM com sucesso²⁴⁴.

Recentemente, um estudo brasileiro mostrou que a acetona no ar exalado eleva-se também em pacientes com IC sem DM quando em comparação com indivíduos saudáveis, sendo ainda mais elevada em pacientes descompensados que são admitidos na emergência clínica quando em comparação com os compensados. A acetona exalada aumenta de acordo com a classe funcional segundo a NYHA e apresenta correlação positiva com BNP²⁴⁵. Como a acetona exalada pode ser um marcador não invasivo tanto em pacientes com DM quanto naqueles com IC, também pode ser um biomarcador não invasivo promissor na avaliação de pacientes com DM que evoluem com cardiomiopatia. Estudos prospectivos ainda são necessários para confirmar seu papel neste grupo de pacientes.

Grau de recomendação I

- Ecodopplercardiograma na avaliação de pacientes com suspeita de IC. **Nível de evidência C.**
- BNP/NTproBNP na avaliação de pacientes com suspeita de IC. **Nível de evidência C.**

Grau de recomendação IIa

- Avaliação da relação E/E' por ecodopplercardiograma para definir disfunção diastólica em pacientes assintomáticos. **Nível de evidência C.**

4.c Tratamento

Além do reconhecido aumento de eventos coronarianos nos pacientes portadores de DM, esta doença eleva em 10% a 15% o risco de IC a cada aumento de 1% da HbA1c. E, sob outra ótica, 25% a 40% dos pacientes com IC têm DM²⁴⁶.

Sendo assim, é importante o conhecimento da influência do tratamento de uma condição no da outra, isto é do tratamento do DM na IC e vice-versa²⁴⁷.

As recomendações presentes nesta diretriz relacionam-se com questões específicas de pacientes com DM. Quando as recomendações para pacientes com DM forem as mesmas para a população geral, esta Diretriz inclui apenas a citação da respectiva publicação²²⁰⁻²²¹.

4c.1 Influência de medicamentos utilizados no tratamento da IC no DM

4c.1.a Betabloqueadores

Apesar do receio inicial de que drogas antiadrenérgicas pudessem piorar o controle glicêmico e mascarar os sintomas de hipoglicemia, diversos estudos já demonstraram que o uso de betabloqueadores está associado a aumento de sobrevida em pacientes com DM e IC^{152,248}.

Um subestudo do Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET) avaliou o desenvolvimento de DM ou eventos relacionados com o DM (hiperglicemia, pé diabético, intolerância à glicose, coma diabético) em uma coorte de pacientes com IC ($n = 2.298$) tratados com carvedilol e tartarato de metoprolol. Houve menor incidência de DM ($10\% \times 12\%$, $p = 0,048$) e menor taxa de eventos relacionados com o DM ($10\% \times 13\%$, $p = 0,039$) com o uso de carvedilol (hiperglicemia, pé diabético, intolerância à glicose, coma diabético) quando em comparação com o metoprolol²⁴⁹. Embora este estudo sugira certa preferência pelo carvedilol para uso em pacientes com IC e DM, devemos lembrar que o grande estudo (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial [MERIT]) que revelou o metoprolol como um dos betabloqueadores capazes de aumentar sobrevida de pacientes com IC utilizou o succinato de metoprolol, e não o tartarato de metoprolol. Até o presente não temos evidência suficiente para definir o melhor betabloqueador para pacientes com DM e IC, portanto recomendamos o uso dos três betabloqueadores liberados para tratamento de IC sistólica: bisoprolol, succinato de metoprolol e carvedilol²⁵⁰.

4c.1.b Inibidores da enzima de conversão de angiotensina/bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs)

Estudos randomizados já estabeleceram que o uso de IECAs melhora a sobrevida de pacientes com DM e IC²⁵¹.

Além disso, a utilização de IECA e BRAs mostrou-se eficaz em reduzir a incidência de DM em pacientes com IC ou hipertensão. Esta diminuição de incidência deve-se à provável melhora da sensibilidade periférica à insulina por aumento do fluxo muscular^{252,253}.

4c.1.c Antagonistas de aldosterona

Assim como em pacientes sem DM, o uso de antagonistas de aldosterona, quando em comparação com o placebo, mostrou-se eficaz na diminuição do risco de morte e de hospitalização em pacientes com IC e sintomas leves²⁵⁴.

No entanto, alguns estudos têm demonstrado efeitos da espirolactona em aumentar a HbA1c em pacientes com DM²⁵⁵. Especificamente em pacientes com IC crônica, a espirolactona aumenta a HbA1c e os níveis de cortisol e reduz a adiponectina, achados que podem aumentar o risco de desenvolver DM. Em contraste, o uso de eplerenona não parece influenciar o controle glicêmico. Tal fato sugere a possibilidade de efeitos distintos dependendo da seletividade do mineralocorticoide²⁵⁶. Além disso, dados do Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study (EMPHASIS) demonstram que o uso de eplerenona não influencia o desenvolvimento de DM em pacientes com IC²⁵⁷.

Grau de recomendação IIa

- Pacientes em uso de espirolactona devem receber controle glicêmico otimizado. **Nível de evidência B.**

4c.2 Influência de medicamentos utilizados no tratamento do DM na IC

4c.2.a Metformina

O uso da metformina em pacientes com IC era contraindicado até pouco tempo atrás devido ao potencial risco de acidose láctica, apesar do indício crescente sobre seu potencial benefício neste grupo de pacientes²⁵⁸. Evidências recentes sugerem que o uso de metformina em pacientes com IC é seguro e pode colaborar para reduzir a morbimortalidade quando em comparação com a utilização de sulfonilureia isoladamente^{259,260}.

Além de não aumentar o risco de acidose láctica, estudos observacionais demonstraram que o uso da metformina foi eficaz na melhora da sobrevida dos pacientes com DM e IC, bem como na diminuição de readmissões relacionadas com a IC^{246,260-263}. O uso da metformina em pacientes com DM e IC, portanto, não está contraindicado, contudo deve ser evitado na descompensação aguda da IC em pacientes com risco de má perfusão tecidual e piora da função renal²⁶¹.

Grau de recomendação I

- O uso de metformina para tratamento de DM é seguro em pacientes com IC e pode diminuir a morbimortalidade. **Nível de evidência B.**

Grau de recomendação IIa

- O uso de metformina deve ser evitado na IC aguda descompensada em pacientes com risco de má perfusão tecidual e piora da função renal. **Nível de evidência C.**

4c.2.b Secretagogos de insulina

No estudo em que se avaliou o uso da sulfonilureia como tratamento isolado de pacientes com DM e IC, não se observou aumento de mortalidade entre os pacientes tratados, independente da classe (glipizida, glibenclamida ou gliclazida)²⁶⁴.

Tendo em vista, no entanto, a potencial piora do pré-condicionamento isquêmico com o uso da glibenclamida quando em comparação com a glimepirida^{265,266}, o maior risco de hipoglicemia com a glibenclamida²⁶⁷ e o risco arritmogênico de episódios hipoglicêmicos²⁶⁸ deve-se considerar individualmente a não utilização da glibenclamida como primeira escolha de classe das sulfonilureias²⁶⁹.

Em relação às glinidas (meglitinidas), a outra classe de drogas secretagogas, não há estudos no contexto de IC²⁷⁰.

Grau de recomendação IIa

- As sulfonilureias podem ser usadas em pacientes com IC. **Nível de evidência C.**

Diretrizes

4c.2.c Tiazolinedionas

As tiazolinedionas (TZD), agentes que melhoram a sensibilidade da insulina, são associadas a aumento de edema e do risco de desenvolver IC²⁴⁷. Para uso mais seguro desta classe de medicação no tratamento de DM é importante avaliar os sinais e sintomas de IC congestiva (ICC). Para pacientes com IC o uso de TZD está contraindicado^{138,271,272}.

Grau de recomendação III

- O uso de TZD no tratamento de DM em pacientes com IC classe funcional III ou IV é contraindicado. **Nível de evidência A.**
- O uso de TZD no tratamento de DM em pacientes com IC classes funcionais I e II é contraindicado. **Nível de evidência B.**

4c.2.d Incretinas

A classe de medicamentos conhecida como incretinas é composta por agentes agonistas do GLP-1 (exenatida e liraglutida) e inibidores da enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP4) (sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, vildagliptina e alogliptina). O principal benefício desta classe é a melhora do controle glicêmico, minimizando riscos de hipoglicemia, quando usada em monoterapia, e, no caso dos agonistas de GLP-1, levar a uma perda de peso; no entanto ocasionam náusea em até 50% dos pacientes^{273,274}. Pode haver risco aumentado de pancreatite, câncer de pâncreas e de tireoide com o uso de exenatida^{275,276}.

Estudos em modelos animais de IC demonstraram um potencial efeito benéfico do uso de agonistas de GLP-1 na função ventricular²⁷⁷. Em humanos, há poucos estudos com tratamento de incretinas cujo foco seja a função cardíaca. Os estudos são pequenos e os resultados, ainda controversos: alguns estudos mostram melhora da função cardíaca com o uso endovenoso de agonistas de GLP-1^{278,279} e outros deixam de demonstrar tal resultado²⁸⁰. Duas revisões sistemáticas com metanálise avaliando ensaios clínicos randomizados que utilizaram exenatida vs. comparador ativo em pacientes com DM falharam em mostrar seu efeito benéfico quando avaliados os desfechos cardiovasculares^{281,282}.

Não há estudos de longo prazo avaliando prevenção de complicações crônicas ou mortalidade. As incretinas são contraindicadas em caso de hipersensibilidade à medicação, cetoacidose, doenças gastrointestinais sintomáticas e filtração glomerular < 30 ml/min. A exenatida deve ser aplicada 15-60 min antes das refeições.

4c.2.e Inibidores da alfa-glicosidase

Os inibidores da alfa-glicosidase, sendo a acarbose o principal representante desta classe, agem inibindo a digestão de carboidratos complexos e, com isso, diminuindo a incursão glicêmica pós-prandial – sabidamente um risco cardiovascular.

O uso desta classe de medicamentos em pacientes com pré-DM diminui o risco de hipertensão e de doença cardiovascular, todavia não tem ação aparente no desenvolvimento de IC²⁸³. Não há estudos randomizados

cujo objetivo seja avaliar a ação do uso da acarbose em pacientes com IC. Em estudo em ratos, observou-se que o uso de inibidores de alfa-glicosidase (voglibose) levou à diminuição do remodelamento cardíaco e da progressão para IC²⁸⁴. Para os pacientes que fazem uso de digoxina, é importante atentar para a possível interação medicamentosa entre estes dois medicamentos²⁸⁵.

4c.2.f Insulina

Nos estudos em que foi avaliada a relação entre o uso de insulina e IC, verificou-se um impacto nulo ou de aumento de mortalidade. Nenhum estudo foi realizado, entretanto, com o objetivo de comparar objetivamente o impacto do tratamento com e sem insulina. É provável que a insulina represente apenas um confundidor, tendo em vista que muitas vezes a sua indicação de tratamento representa um DM avançado ou a presença de contraindicação para o uso de medicação oral (como insuficiência renal avançada), o que por si já demonstra status clínico mais grave^{246,286,287}.

5. Disautonomia

A neuropatia autonômica diabética (NAD) é uma complicação pouco reconhecida, apesar da sua grande importância clínica e do impacto negativo na morbimortalidade de pacientes com DM²⁸⁸. Quando detectada NAD sintomática, estima-se mortalidade cardiovascular de 50% em cinco anos.

A prevalência é cerca de 25% dos pacientes com DM1 e 34% daqueles com DM2²⁸⁹, mas, devido à falta de definição consensual, esta taxa é muito variável. O sistema nervoso autônomo (SNA) é acometido de forma ampla, tanto o setor simpático quanto o parassimpático. Por um tempo, a doença pode ser assintomática, diagnosticada apenas em exames complementares. A manifestação clínica é resultante da disfunção de um ou mais órgãos (cardiovascular, gastrointestinal, genitourinário, sudomotor e ocular). Os sinais e sintomas clássicos da disautonomia cardiovascular são: taquicardia em repouso, hipotensão ortostática, pré-síncope, síncope, labilidade hemodinâmica durante cirurgias, isquemia miocárdica silenciosa e baixa tolerância ao exercício físico. Outros sintomas correlatos são resultantes da gastroparesia, da hipomotilidade dos cólons e da bexiga neurogênica.

Os fatores de risco para NAD são tempo de doença e controle glicêmico²⁹⁰. A neuropatia mais comumente relacionada com a NAD é a polineuropatia periférica (PNP) clássica (simétrica, distal e com predomínio sensitivo). Trata-se de uma polineuropatia de fibras finas, cujo mecanismo é multifatorial – estresse oxidativo, disfunção de microcirculação por perda de óxido nítrico e lesão da célula de Schwann por acúmulo de radicais livres²⁹¹.

A diretriz norte-americana de endocrinologia recomenda investigação da NAD em todos os pacientes com diagnóstico na DM2 e após cinco anos no DM1. No seguimento, os exames devem ser feitos anualmente. Os pacientes que apresentam sintomas ou sinais sugestivos de disautonomia devem ser avaliados com exames complementares.

A neuropatia diabética pode acarretar deterioração do controle glicêmico por gastroparesia e má absorção.

5a. Testes autonômicos cardiovasculares

O diagnóstico pode ser corroborado com exames complementares. O teste mais amplamente usado para avaliar o SNA é a variabilidade da frequência cardíaca (FC) avaliada no Holter de 24 horas ou nos testes de Ewing. O diagnóstico de NAD com os testes de Ewing (descritos a seguir) tem sensibilidade semelhante à do diagnóstico feito por meio do Holter de 24 horas²⁹².

5a.1. Avaliação da variabilidade da FC com Holter de 24 horas

A variabilidade da FC no domínio do tempo e a turbulência da FC podem ser avaliadas durante o Holter de 24 horas. Os parâmetros utilizados para o diagnóstico precoce de NAD são²⁹³: três bandas de análise espectral (tecnologia que utiliza algoritmo matemático) que classificam as intensidades em “muito baixa frequência” (0,01 a 0,04 Hz, ligada a termorregulação e sudorese – controle simpático), “baixa frequência” (0,04 a 0,15 Hz), “reflexo barorreceptor” (controle simpático com modulação vagal) e, por fim, “frequência alta”, relacionada com arritmia sinusal (controle parassimpático).

5a.2. Avaliação da variabilidade da FC com os testes de Ewing

São quatro os testes de Ewing: resposta da FC em relação à inspiração profunda, manobra de Valsalva, teste ortostático e teste de inclinação.

É considerada NAD a presença de três ou mais parâmetros anormais, e NAD incipiente quando são dois, segundo a Associação Americana de DM²⁹³.

Resposta da FC durante inspiração profunda

A variabilidade da FC batimento a batimento depende da inervação vagal. A metodologia mais aceita para a aferição é a inspiração profunda, seis vezes em 1 minuto, enquanto um monitor cardíaco quantifica a diferença entre a FC máxima e mínima. É esperada diferença mínima de 15 bpm e, se inferior a 10 bpm, é considerada alterada.

Manobra de Valsalva

Monitorização eletrocardiográfica durante expiração forçada em manômetro (40 mmHg) por 15 segundos. A resposta normal é taquicardia e vasoconstrição seguida de bradicardia e queda da PA. A relação entre o RR mais longo e o RR mais curto deve ser > 1,2. Embora seja o teste de maior especificidade (80%)²⁹⁴, a manobra de Valsalva não deve ser realizada em pacientes com retinopatia proliferativa²⁹⁵.

Hipotensão postural

Definida como queda da PA superior a 20 mmHg na PAS e/ou 10mmHg na PA diastólica (PAD) até 3 minutos após exposição ortostática.

Teste de Inclinação (TI)

A movimentação postural passiva é um método de avaliação da função autonômica por meio do estímulo ortostático a 70°. O TI deve ser realizado em ambiente tranquilo, com pouca iluminação e temperatura agradável. Durante todo o exame, o paciente é monitorizado pelo eletrocardiograma e medidas de PA. A resposta disautônômica é caracterizada por queda lenta e progressiva da PA para níveis inferiores a 80 mmHg, sem queda da FC, associada a sintomas de hipotensão arterial como sudorese, tonturas e escurecimento visual²⁹⁶. A resposta cronotrópica ao estresse postural pode estar deprimida ou ausente (aumento < 10% em relação à frequência cardíaca basal).

Grau de recomendação I

- Pesquisar sintomas disautônômicos e hipotensão ortostática (anamnese e exame físico) em todos os pacientes com DM. **Nível de evidência C.**

Grau de recomendação IIa

- Solicitar testes autonômicos a pacientes sintomáticos. **Nível de evidência C.**

Grau de recomendação IIb

- Solicitar testes autonômicos a pacientes assintomáticos ao diagnóstico do DM. **Nível de evidência C.**

5b Tratamento

5b.1 Medidas comportamentais

As medidas não farmacológicas incluem controles glicêmico e lipêmico, dieta e exercício físico, que são importantes para reduzir o desenvolvimento da neuropatia. A ingestão hídrica de 2 litros de líquido por dia e o uso de meias elásticas de média compressão são recomendáveis para pacientes sintomáticos.

5b.2 Terapia medicamentosa

Não há estudos com número de pacientes e seguimento suficientes para analisar o impacto clínico da intervenção sobre o balanço autonômico em pacientes com DM e disautonomias. Em pequenos estudos, foi demonstrado que a utilização de antioxidantes, como o ácido tióctico, tem aparente benefício.

Os betabloqueadores adrenérgicos parecem melhorar o balanço autonômico. O uso de IECAs demonstrou resultados conflitantes, assim como o de bloqueadores do receptor de angiotensina.

6. Hipertensão arterial sistêmica

6.a. Definição e epidemiologia

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é definida quando os valores da PA são ≥ 140 mmHg e/ou 90 mmHg em pelo

menos duas ocasiões distintas, na presença ou não de DM²⁹⁷. HAS e DM frequentemente coexistem na prática clínica, com um aumento atual na prevalência das duas condições, provavelmente pela elevação das taxas de sobrepeso e obesidade e da população de idosos²⁹⁸. Ao redor de 70% dos pacientes com DM são hipertensos²⁹⁸, e a prevalência de HAS é duas a três vezes maior em indivíduos com DM do que na população geral²⁹⁹. A associação das duas condições aumenta o risco de IAM, AVE e mortalidade por todas as causas, assim como o risco de IC, insuficiência renal e outras complicações microvasculares³⁰⁰. Os principais mecanismos envolvidos na HAS em pacientes com DM incluem aumento de atividade do sistema nervoso simpático e do estresse oxidativo, decorrente da hiperatividade de metaloproteinases, e maior resistência ao sal³⁰¹. Estes mecanismos integrados, em um ambiente hostil de maior risco, contribuem não somente para gênese de HAS, mas também para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares³⁰¹.

6.b Avaliação clínica e laboratorial

A estratificação de risco cardiovascular do paciente com DM com base na PA considera o indivíduo com moderado risco adicional se os valores estão abaixo de 130/85; alto risco adicional se valores entre 130/85 e 180/110; e muito alto se acima de 180/110²⁹⁷. A avaliação clínica e laboratorial do paciente com DM hipertenso é feita da mesma maneira que a recomendada para todos os hipertensos em geral³⁰². Algumas considerações especiais devem ser levadas em conta no paciente com DM. Como a hipotensão postural é mais comum em pacientes com DM, a PA deve ser medida sempre nas posições supina e ortostática²⁹⁷. Além disso, o exame de fundo de olho pelo especialista deve ser recomendado na primeira avaliação, visto que a associação de hipertensão em pacientes com DM aumenta a chance de complicações oculares³⁰³. Na avaliação laboratorial, além dos exames de rotina indicados para todos os hipertensos (colesterol total e frações, glicemia, triglicérides, creatinina, cálculo do ritmo de filtração glomerular, urina tipo 1, potássio, ácido úrico e eletrocardiograma)²⁹⁷, o paciente com DM e HAS tem indicação de ecocardiograma, teste ergométrico e pesquisa de microalbuminúria em amostra isolada ou de 24 horas³⁰⁴.

6.c. Tratamento

6.c.1. Metas

Apesar de muita controvérsia sobre qual meta é a ideal para o paciente com DM, as metas de PA recomendadas pelas VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão²⁹⁷ são de 130/80 mmHg, independente da presença de complicações. As recomendações europeias mais recentes padronizaram que a PA deve ser inferior a 140/90 mmHg independente da condição clínica associada³⁰⁵. Reduções maiores não demonstraram benefícios em pacientes com DM e não são recomendadas²⁹⁹.

6.c.2. Tratamento não medicamentoso

O tratamento não medicamentoso da HAS associada a DM inclui redução do peso corporal se o paciente for obeso ou

estiver com sobrepeso, consumo de no máximo 5 gramas de sal³⁰⁶ (ou 2.000 mg de sódio), dieta rica em frutas e vegetais e pobre em gorduras saturadas (Dietary Approaches to Stop Hypertension [DASH])³⁰⁶, exercícios físicos³⁰⁷ (30 minutos, cinco vezes por semana), abandono do fumo e do consumo de álcool e tratamento da apneia obstrutiva do sono³⁰⁸, se existente. A eficácia da redução do conteúdo de sal na dieta em população específica de pacientes com DM não é conhecida, sendo as indicações nesta população baseadas nos estudos que incluíram hipertensos com e sem DM.

6.c.3 Tratamento medicamentoso

Para pacientes com DM e PA entre 130-139 mmHg e 80-89 mmHg recomendam-se modificações do estilo de vida por um tempo máximo de três meses²⁹⁸. Se neste período não houver redução adequada da pressão, o tratamento medicamentoso deve ser iniciado³⁰⁹. Por outro lado, se os níveis de PA estiverem $\geq 140/90$ mmHg, além do tratamento não farmacológico, o uso de medicações anti-hipertensivas deve ser iniciado imediatamente³⁰⁸. Para se atingirem as metas de controle da PA no paciente com DM, é quase sempre necessário iniciar o tratamento anti-hipertensivo com dois ou mais fármacos de classes diferentes. As VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão²⁹⁷ recomendam que, em pacientes com DM sem nefropatia, todos os agentes anti-hipertensivos podem ser utilizados (exceto vasodilatadores diretos). Na presença de doença renal instalada, vários estudos têm demonstrado os benefícios dos IECAs e dos BRAs sobretudo nos portadores de microalbuminúria (30-300mg/24 h)³¹⁰. Assim, estas classes são as de primeira escolha para o início do tratamento de pacientes com DM e HAS e alterações renais. Com base em estudos como o Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)³¹¹, diuréticos e antagonistas dos canais de cálcio (ACC) podem ser usados como primeira escolha para o tratamento de pacientes com DM e HAS, pois também têm efeito protetor similar aos observados com IECA²⁹⁷. Recentemente destacou-se que algumas associações apresentam melhor perfil farmacológico do que outras em DM, como, por exemplo: a combinação de diuréticos com IECA, BRA ou ACC, a combinação de ACC e IECA ou BRA e a combinação de ACC e betabloqueador³¹².

Grau de recomendação I

- A meta para o controle da HAS deve ser uma PA $< 140 \times 90$ mmHg. **Nível de evidência A.**
- Os IECAs devem ser a primeira escolha terapêutica. **Nível de evidência A.**

7. Cirurgia bariátrica e metabólica e redução do risco cardiovascular

No Brasil, é crescente a prevalência de obesidade, tendo aumentado de 11,4% da população em 2006 para 15,8% em 2011³¹³. O excesso de peso corporal está

relacionado com o aumento do risco cardiovascular³¹⁴ devido a diversas comorbidades, incluindo DM, hipertensão arterial e dislipidemia³¹⁵. Por estas razões a obesidade é considerada um problema de saúde pública, já que onera o Sistema Único de Saúde (SUS), cujos gastos anuais perfazem R\$ 488 milhões com o tratamento de doenças relacionadas com a obesidade³¹⁶.

A obesidade mórbida usualmente é refratária tanto à dieta quanto à terapia medicamentosa, mas responde bem à cirurgia bariátrica³¹⁷, que tem se mostrado a estratégia mais sustentada de perda ponderal³¹⁸. Esta perda sustentada de peso reduz a incidência de DM2 e a mortalidade total³¹⁴, sendo responsável pela diminuição da estimativa do risco cardiovascular³¹⁹.

Uma revisão sistemática³¹⁵ evidenciou que, num tempo de seguimento pós-operatório de 34 meses, houve remissão de HAS, DM e dislipidemia em, respectivamente, 68%, 75% e 71% dos indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica.

Semelhantemente, outra revisão sistemática³¹⁷ ressaltou que o *bypass* gástrico com Y de Roux (técnica de cirurgia bariátrica mais amplamente realizada na atualidade) previne o surgimento de DM em 99% a 100% dos pacientes com intolerância à glicose e promove a remissão de 80% a 90% dos casos recém-diagnosticados de DM2, melhorando ou resolvendo a hipertensão arterial em 37% a 53% dos pacientes ou reduzindo a necessidade de anti-hipertensivos em 18% a 36% deles.

Especificamente com relação à redução da ocorrência de eventos cardiovasculares, Romeo et al.³¹⁸ avaliaram a

ocorrência de IAM e AVE (o que viesse primeiro) fatais e não fatais em todos os pacientes com DM que haviam participado do estudo Swedish Obese Subjects (SOS). Neste estudo, 4.047 pacientes obesos (com IMC ≥ 34 kg/m² para homens e ≥ 38 kg/m² para mulheres) foram selecionados de modo prospectivo, mas não aleatório, e em duas coortes: uma que seria submetida à cirurgia bariátrica (2.010 pacientes) e outra, ao tratamento não cirúrgico da obesidade (2.037 indivíduos). Apesar da natureza não aleatorizada do estudo, a análise estatística mostrou que 16 pacientes portadores de DM2 precisariam ser submetidos a cirurgia bariátrica para evitar a ocorrência de um IAM em 15 anos. Por outro lado, os autores não observaram diminuição significativa na incidência de AVE. Além da redução da mortalidade total, estes resultados são promissores no sentido de investigar se a remissão do DM2 observada após a cirurgia bariátrica levará à redução real do risco cardiovascular. Ainda com relação aos desfechos cardiovasculares, um estudo recente envolvendo 2.458 pacientes muito obesos submetidos à intervenção cirúrgica e acompanhados por três anos observou remissão da HAS em 38,2% dos operados pela técnica de Y de Roux e 17,4% pela técnica de banda gástrica³²⁰.

No subgrupo de pacientes com DM ainda não existem evidências contundentes com relação à indicação de cirurgia bariátrica *especificamente* para prevenção cardiovascular. Entretanto, pacientes com DM e IMC > 40 kg/m² ou > 35 kg/m² podem se beneficiar da cirurgia bariátrica, a depender da avaliação multiprofissional individualizada.

Referências

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2011;123(4):e18-e209.
2. Gregg EW, Cheng YJ, Saydah S, Cowie C, Garfield S, Geiss L, et al. Trends in death rates among US adults with and without diabetes between 1997 and 2006 Findings from the National Health Interview Survey. *Diabetes Care*. 2012;35(6):1252-7.
3. Chauhan HK. Diabesity: the 'Achilles Heel' of our modernized society. *Rev Assoc Med Bras*. 2012;58:399.
4. Unwin N, Whiting D, Guariguata L, Hennis A, Husseini A, Ji L, et al. Diabetes atlas. 5th ed. Brussels (Belgic):International Diabetes Federation(IDF);2011.
5. Monteiro C, Malta D, Moura E, Moura L, Moraes Neto O. Ministério da Saúde. VIGITEL 2006 Brasil: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília; 2006.
6. Schmidt MI, Duncan BB, Hoffmann JF, de Moura L, Malta DC, de Carvalho R. Prevalence of diabetes and hypertension based on self-reported morbidity survey, Brazil, 2006. *Rev Saúde Pública*. 2009;43(Suppl 2):74-82.
7. Bahia LR, Araujo DV, Schaan BD, Dib SA, Negrato CA, Leao MPS, et al. The costs of type 2 Diabetes Mellitus outpatient care in the Brazilian public health system. *Value Health*. 2011;14:S137-40.
8. World Health Organization.(WHO). World health statistics 2012. Health status indicators. Geneva(Switzerland);2012.
9. World Health Organization.(WHO) *Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risk*. Geneva(Switzerland);2009.
10. Scheffel RS, Bortolanza D, Weber CS, Costa LA, Canani LH, Santos KG, et al. [Prevalence of micro and macroangiopathic chronic complications and their risk factors in the care of out patients with type 2 diabetes mellitus]. *Rev Assoc Med Bras*. 2004;50(3):263-7.
11. Santos PA, Sabino CP. Diabetes mellitus em pacientes coronariopatas: prevalência e fatores de risco cardiovascular associado. *Rev Soc Bras Clín Médica(SBCM)*. 2012;10(6):469-75.
12. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors and 12 years cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factors intervention trial. *Diabetes Care*. 1993;16(2):434-44.
13. Schaan BD, Gus E. Cardiac risk profile in diabetes mellitus and impaired fasting glucose. *Rev Saúde Pública* 2004;38(4):529-36.
14. Bulughapitiya U, Siyambalapatiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2009;26(2):142-8.
15. Franklin SS, Thijs L, Li Y, Hansen TW, Boggia J, Liu YP, et al. Masked hypertension in Diabetes Mellitus treatment implications for clinical practice. *Int database ambulatory, blood. Hypertension*. 2013;61(5):964-71.
16. Bozorgmanesh M, Hadaegh F, Mohebi R, Ghanbarian A, Eskandari F, Azizi F. Diabetic population mortality and cardiovascular risk attributable to hypertension: a decade follow-up from the Tehran Lipid and Glucose Study. *Blood Press*. 2013;22(5):317-24.
17. Nauta ST, Deckers JW, Akkerhuis KM, van Domburg RT. Short- and long-term mortality after myocardial infarction in patients with and without diabetes: changes from 1985 to 2008. *Diabetes Care*. 2012;35(10):2043-7.

Diretrizes

18. Quadros A, Diemer F, Lima T, Abdalla R, Vizotto M, Gottschall CA, et al. [Percutaneous coronary intervention in diabetes mellitus: an updated analysis of medical practice]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(2):327-33.
19. Valensi P, Lorgis L, Cottin Y. Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: a review of the literature. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011;104(3):178-88.
20. Sander D, Sander K, Poppert H. Stroke in type 2 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2008;8(5):222-9.
21. Kissela BM, Khoury J, Kleindorfer D, Woo D, Schneider A, Alwell K, et al. Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Diabetes Care.* 2005;28(2):355-9.
22. Canavan RJ, Unwin NC, Kelly WF, Connolly VM. Diabetes - and nondiabetes-related lower extremity amputation incidence before and after the introduction of better organized diabetes foot care: continuous longitudinal monitoring using a standard method. *Diabetes Care.* 2008;31(3):459-63.
23. Clark N, Sheehan P, Edmonds M, Januzzi JL, Regensteiner J, Sanders L, et al. Peripheral arterial disease in people with diabetes. American Diabetic Association. *Diabetes Care.* 2003;26(12):3333-41.
24. Lüscher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. *Circulation.* 2003;108(12):1655-61.
25. Kissela B, Air E. Diabetes: impact on stroke risk and poststroke recovery. *Semin Neurol.* 2006;26(1):100-7.
26. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA.* 2002;287(19):2570-81.
27. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339(4):229-34.
28. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care.* 2013;36(Suppl 1):S11-66.
29. Xavier H, Izar M, Faria Neto J, Assad M, Rocha V, Sposito A, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz brasileira de dislipidemias e Prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(4 suppl 1):1-20.
30. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation.* 1979;59(1):8-13.
31. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Clin Sci (Lond)* 2001;101(6):671-9.
32. Guzder RN, Gatling W, Mulee MA, Mehta RL, Byrne CD. Prognostic value of the Framingham cardiovascular risk equation and the UKPDS risk engine for coronary heart disease in newly diagnosed Type 2 diabetes: results from a United Kingdom study. *Diabet Med.* 2005;22(5):554-62.
33. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(6):743-53.
34. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(21):1860-70.
35. Rochitte CE, Pinto IM, Fernandes JL, Filho CF, Jatene A, Carvalho AC, et al. [Cardiovascular magnetic resonance and computed tomography imaging guidelines of the Brazilian Society of Cardiology]. Grupo de Estudo em Ressonância e Tomografia Cardiovascular (GERT) do Departamento de Cardiologia Clínica da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(3):e60-100.
36. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med.* 2008;358(13):1336-45.
37. Erbel R, Möhlenkamp S, Moebus S, Schmermund A, Lehmann N, Stang A, et al. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall study. Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(17):1397-406.
38. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(9):1663-9.
39. Maffei E, Seitun S, Nieman K, Martini C, Guaricci AI, Tedeschi C, et al. Assessment of coronary artery disease and calcified coronary plaque burden by computed tomography in patients with and without diabetes mellitus. *Eur Radiol.* 2011;21(5):944-53.
40. Agarwal S, Morgan T, Herrington DM, Xu J, Cox AJ, Freedman BI, et al. Coronary calcium score and prediction of all-cause mortality in diabetes: the diabetes heart study. *Diabetes Care.* 2011;34(5):1219-24.
41. Kramer CK, Zinman B, Gross JL, Canani LH, Rodrigues TC, Azevedo MJ, et al. 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.
42. Elkeles RS, Godsland IF, Feher MD, Rubens MB, Roughton M, Nugara F, et al. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PREDICT study. PREDICT Study Group. *Eur Heart J.* 2008;29(18):2244-51.
43. Agarwal S, Cox AJ, Herrington DM, Jorgensen NW, Xu J, Freedman BI, et al. Coronary calcium score predicts cardiovascular mortality in diabetes: diabetes heart study. *Diabetes Care.* 2013;36(4):972-7.
44. Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P, et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J.* 2006;27(6):713-21.
45. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Ninuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med.* 2008;359(22):2324-36.
46. Meijboom WB, Meijns MF, Schuijff JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(25):2135-44.
47. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JC, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(21):1724-32.
48. Chow BJ, Small G, Yam Y, Chen L, Achenbach S, Al-Mallah M, et al. (Incremental prognostic value of cardiac computed tomography in coronary artery disease using CONFIRM: COroNary computed tomography angiography evaluation for clinical outcomes: an International multicenter registry. CONFIRM Investigators. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4(5):463-72.
49. Van Werkhoven JM, Cademartiri F, Seitun S, Maffei E, Palumbo A, Martini C, et al. Diabetes: prognostic value of CT coronary angiography--comparison with a nondiabetic population. *Radiology.* 2010;256(1):83-92.
50. Mark DB, Berman DS, Budoff MJ, Carr JJ, Gerber TC, Hecht HS, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 expert consensus document on coronary computed tomographic angiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation.* 2010;121(22):2509-43.
51. Bernard S, Sérusclat A, Targe F, Charrière S, Roth O, Beaune J, et al. Incremental predictive value of carotid ultrasonography in the assessment of coronary risk in a cohort of asymptomatic type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1158-62.

52. Yoshida M, Mita T, Yamamoto R, Shimizu T, Ikeda F, Ohmura C, et al. Combination of the Framingham risk score and carotid intima-media thickness improves the prediction of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(1):178-80.
53. Lacroix P, Aboyans V, Criqui MH, Bertin F, Bouhamed T, Archambeaud F, et al. Type-2 diabetes and carotid stenosis: a proposal for a screening strategy in asymptomatic patients. *Vasc Med*. 2006;11(2):93-9.
54. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997;157(13):1413-8.
55. Neil A, Hawkins M, Potok M, Thorogood M, Cohen D, Mann J. A prospective population-based study of microalbuminuria as a predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes Care*. 1993;16(7):996-1003.
56. Norman PE, Davis WA, Bruce DG, Davis TM. Peripheral arterial disease and risk of cardiac death in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2006;29(3):575-80.
57. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, Cushman M, Inzucchi SE, Mukherjee D, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010;121(24):2694-701.
58. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, 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. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. *Lancet*. 2010;376(9678):1670-81.
59. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375(9716):735-42.
60. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet*. 2012;380(9841):565-71.
61. Zhou Y, Yuan Y, Cai RR, Huang Y, Xia WQ, Yang Y, et al. Statin therapy on glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(12):1575-84.
62. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9729):1875-84.
63. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. ACCORD Study Group. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1563-74.
64. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. AIM-HIGH Investigators. *N Engl J Med*. 2011;365(24):2255-67.
65. Weil J, Colin-Jones D, Langman M, Lawson D, Logan R, Murphy M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ*. 1995;310(6983):827-30.
66. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295(3):306-13.
67. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. *Lancet*. 2009;373(9678):1849-60.
68. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. ETDERS Investigators. *JAMA*. 1992;268(10):1292-300.
69. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;300(18):2134-41.
70. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337:a1840.
71. Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296(6618):313-6.
72. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med*. 1989;321(3):129-35.
73. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet*. 1998;351(9098):233-41.
74. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351(9118):1755-62.
75. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. PPP Collaborative Group. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3264-72.
76. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2005;352(13):1293-304.
77. De Gaetano G. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet*. 2001;357(9250):89-95.
78. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b4531.
79. Zhang C, Sun A, Zhang P, Wu C, Zhang S, Fu M, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(2):211-8.
80. De Berardis G, Lucisano G, D'Eltonne A, Pellegrini F, Lepore V, Tognoni G, et al. Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes. *JAMA*. 2012;307(21):2286-94.
81. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the American Heart Association. American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(18):1404-23.
82. Kothari V, Stevens RJ, Adler AI, Stratton IM, Manley SE, Neil HA, et al. UKPDS 60: risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine. *Stroke*. 2002;33(7):1776-81.
83. Hayes AJ, Leal J, Gray AM, Holman RR, Clarke PM. UKPDS Outcomes Model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study. UKPDS 82. *Diabetologia*. 2013;56(9):1925-33.
84. Leal J, Hayes AJ, Gray AM, Holman RR, Clarke PM. Temporal Validation of the UKPDS Outcomes Model Using 10-Year Posttrial Monitoring Data. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1541-6.

Diretrizes

85. Hu FB, Stamper MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JE. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(7):1129-34.
86. Bradley RF, Schonfeld A. Diminished pain in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Geriatrics*. 1962;17:322-6.
87. Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study. *N Engl J Med*. 1984;311(1):1144-7.
88. Chiariello M, Indolfi C. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes mellitus. *Circulation*. 1996;93(12):2089-91.
89. Caracciolo EA, Chaitman BR, Forman SA, Stone PH, Bourassa MG, Sopko G, et al. Diabetics with coronary disease have a prevalence of asymptomatic ischemia during exercise treadmill testing and ambulatory ischemia monitoring similar to that of nondiabetic patients. An ACIP database study. ACIP Investigators. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot Investigators. *Circulation*. 1996;93(12):2097-105.
90. Callahan PR, Froelicher VF, Klein J, Risch M, Dubach P, Friis R. Exercise-induced silent ischemia: age, diabetes mellitus, previous myocardial infarction and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(5):1175-80.
91. Langer A, Freeman MR, Josse RG, Steiner G, Armstrong PW. Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 1991;67(13):1073-8.
92. Cohn PF. Silent myocardial ischemia. *Ann Intern Med*. 1988;109(4):312-7.
93. Davis TM, Fortun P, Mulder J, Davis WA, Bruce DG. Silent myocardial infarction and its prognosis in a community-based cohort of Type 2 diabetic patients: the Fremantle Diabetes Study. *Fremantle Diabetes Study. Diabetologia*. 2004;47(3):395-9.
94. Van der Sijde JN, Boiten HJ, Sozzi FB, Elhendy A, van Domburg RT, Schinkel AF. Long-term prognostic value of dobutamine stress echocardiography in diabetic patients with limited exercise capability: a 13-year follow-up study. *Diabetes Care*. 2012;35(3):634-9.
95. Sociedade Brasileira de Cardiologia. [Guidelines of chronic coronary disease: stable angina]. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83(Suppl 2):6-43.
96. Vanzetto G, Halimi S, Hammoud T, Fagret D, Benhamou PY, Cordonnier D, et al. Prediction of cardiovascular events in clinically selected high-risk NIDDM patients. Prognostic value of exercise stress test and thallium-201 single-photon emission computed tomography. *Diabetes Care*. 1999;22(1):19-26.
97. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. DIAD Investigators. *JAMA*. 2009;301(15):1547-55.
98. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol*. 2004;11(2):171-85.
99. Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, Travin MI, Miller DD, Hachamovitch R, et al. Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. *Circulation*. 2002;105(1):32-40.
100. Kang X, Berman DS, Lewin HC, Cohen I, Friedman JD, Germano G, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J*. 1999;138(6 Pt1):1025-32.
101. Miller TD, Rajagopalan N, Hodge DO, Frye RL, Gibbons RJ. Yield of stress single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes. *Am Heart J*. 2004;147(5):890-6.
102. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, Gaber M, Di Carli G, et al. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve. *Circulation*. 2011;124(20):2215-24.
103. Elhendy A, van Domburg RT, Poldermans D, Bax JJ, Nierop PR, Geleijnse ML, et al. Safety and feasibility of dobutamine-atropine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease in diabetic patients unable to perform an exercise stress test. *Diabetes Care*. 1998;21(11):1797-802.
104. Sozzi FB, Elhendy A, Roelandt JR, van Domburg RT, Schinkel AF, Vourvouri EC, et al. Prognostic value of dobutamine stress echocardiography in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1074-8.
105. Cortigiani L, Bigi R, Sicari R, Landi P, Bovenzi F, Picano E. Prognostic value of pharmacological stress echocardiography in diabetic and nondiabetic patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(3):605-10.
106. Barbosa M, Nunes M, Campos Filho O, Camarozano A, Rabischoffsky A, Maciel B, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes das indicações da ecocardiografia. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(6 supl 3):e265-e302.
107. Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, Juillard L, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(9):4263-72.
108. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes, 2011. *Diabetes Care*. 2011;34(Suppl 1):S11-61.
109. Sun Z, Fu Q, Cao L, Jin W, Cheng L, Li Z. Intravenous N-acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *PLoS One*. 2013;8(1):e55124.
110. Jang JS, Jin HY, Seo JS, Yang TH, Kim DK, Kim TH, et al. Sodium bicarbonate therapy for the prevention of contrast-induced acute kidney injury – a systematic review and meta-analysis. *Circ J*. 2012;76(9):2255-65.
111. Dai B, Liu Y, Fu L, Li Y, Zhang J, Mei C. Effect of theophylline on prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(3):360-70.
112. Li Y, Liu Y, Fu L, Mei C, Dai B. Efficacy of short-term high-dose statin in preventing contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *PLoS One*. 2012;7(4):e34450.
113. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. FAME 2 Trial Investigators. *N Engl J Med*. 2012;367(11):991-1001.
114. Aarnoudse W, Fearon WF, Manoharan G, Geven M, van de Vosse F, Rutten M, et al. Epicardial stenosis severity does not affect minimal microcirculatory resistance. *Circulation*. 2004;110(15):2137-42.
115. Zhang Y, Farooq V, Garcia-Garcia H, Bourantas C, Tian N, Donq S, et al. Comparison of intravascular ultrasound versus angiography-guided drug-eluting stent implantation: a meta-analysis of one randomised trial and ten observational studies involving 19,619 patients. *EuroIntervention*. 2012;8(7):855-65.
116. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012;126(25):e354-471.
117. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
118. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(5):304-9.
119. 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(15):1577-89.

120. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(6):580-91.
121. Nordin C. The case for hypoglycaemia as a proarrhythmic event: basic and clinical evidence. *Diabetologia.* 2010;53(8):1552-61.
122. Innerfield RJ. Metformin-associated mortality in U.S. studies. *N Engl J Med.* 1996;334(24):1611-2.
123. Fisman EZ, Tenenbaum A, Benderly M, Goldbourt U, Behar S, Motro M. Antihyperglycemic treatment in diabetics with coronary disease: increased metformin-associated mortality over a 5-year follow-up. *Cardiology.* 1999;91(3):195-202.
124. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(3):221-8.
125. Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH, Toth EL. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(12):2244-8.
126. Bhamra GS, Hausenloy DJ, Davidson SM, Carr RD, Paiva M, Wynne AM, et al. Metformin protects the ischemic heart by the Akt-mediated inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening. *Basic Res Cardiol.* 2008;103(3):274-84.
127. Kravchuk E, Grineva E, Bairamov A, Galagudza M, Vlasov T. The effect of metformin on the myocardial tolerance to ischemia-reperfusion injury in the rat model of diabetes mellitus type II. *Exp Diabetes Res.* 2011;2011:907496.
128. Wu GT, Wang L, Li J, Zhu WZ. Effects of glibenclamide, glimepiride, and gliclazide on ischemic preconditioning in rat heart. *Chin Med Sci J.* 2007;22(3):162-8.
129. Ferreira BM, Moffa PJ, Falcão A, Uchida A, Camargo P, Pereyra P, et al. The effects of glibenclamide, a K(ATP) channel blocker, on the warm-up phenomenon. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2005;10(3):356-62.
130. Hueb W, Uchida AH, Gersh BJ, Betti RT, Lopes N, Moffa PJ, et al. Effect of a hypoglycemic agent on ischemic preconditioning in patients with type 2 diabetes and stable angina pectoris. *Coron Artery Dis.* 2007;18(1):55-9.
131. Rahmi RM, Uchida AH, Rezende PC, Lima EG, Garzillo CL, Favarato D, et al. Effect of hypoglycemic agents on ischemic preconditioning in patients with type 2 diabetes and symptomatic coronary artery disease. *Diabetes Care.* 2013;36(6):1654-9.
132. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, van de Lisdonk EH, Rutten GE, van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2005;28(1):154-63.
133. Fields AV, Patterson B, Karnik AA, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 and myocardial protection: more than glycemic control. *Clin Cardiol.* 2009;32(5):236-43.
134. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. EXAMINE Investigators. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1327-35.
135. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1317-26.
136. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356(24):2457-71.
137. Graham DJ, Ouellet-Hellstrom R, MaCurdy TE, Ali F, Sholley C, Worrall C, et al. Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly Medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. *JAMA.* 2010;304(4):411-8.
138. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, 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. PROactive investigators. *Lancet.* 2005;366(9493):1279-89.
139. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2007;298(10):1180-8.
140. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. 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). American Diabetes Association (ADA). European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2012;35(6):1364-79.
141. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):837-53.
142. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. BARI 2D Study Group. *N Engl J Med.* 2009;360(24):2503-15.
143. Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al. AHA/ACC secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(25):2432-46.
144. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet.* 2000;355(9200):253-9.
145. Sica DA. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Curr Hypertens Rep.* 2002;4(4):321-3.
146. Jacobsen P, Rossing K, Parving HH. Single versus dual blockade of the renin-angiotensin system (angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or angiotensin II receptor blockers) in diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004;13(3):319-24.
147. Hellemons ME, Persson F, Bakker SJ, Rossing P, Parving HH, De Zeeuw D, et al. Initial angiotensin receptor blockade-induced decrease in albuminuria is associated with long-term renal outcome in type 2 diabetic patients with microalbuminuria: a post hoc analysis of the IRMA-2 trial. *Diabetes Care.* 2011;34(9):2078-83.
148. Konstam MA, Kronenberg MW, Rousseau MF, Udelson JE, Melin J, Stewart D, et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dilatation in patients with asymptomatic systolic dysfunction. SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) Investigators. *Circulation.* 1993;88(5 Pt1):2277-83.
149. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet.* 1993;342(9200):821-8.
150. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet.* 2006;368(9535):581-8.
151. Bell DS. Treatment of diabetic hypertension. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11(5):433-44.
152. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J.* 2003;146(5):848-53.
153. Houghton T, Freemantle N, Cleland JG. Are beta-blockers effective in patients who develop heart failure soon after myocardial infarction? A meta-regression analysis of randomised trials. *Eur J Heart Fail.* 2000;2(3):333-40.

Diretrizes

154. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al; ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007;28(1):98-136.
155. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2010;31(20):2501-55.
156. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(24):e123-210.
157. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(24):e44-122.
158. Myers WO, Blackstone EH, Davis K, Foster ED, Kaiser GC. CASS Registry long term surgical survival. Coronary Artery Surgery Study. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(2):488-98.
159. Banning AP, Westaby S, Morice MC, Kappetein AP, Mohr FW, Berti S, et al. Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease: comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(11):1067-75.
160. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *N Engl J Med*. 1996;335(4):217-25.
161. Soares PR, Hueb WA, Lemos PA, Lopes N, Martinez EE, Cesar LA, et al. Coronary revascularization (surgical or percutaneous) decreases mortality after the first year in diabetic subjects but not in nondiabetic subjects with multivessel disease: an analysis from the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II). *Circulation*. 2006;114(1 Suppl):1420-4.
162. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9670):1190-7.
163. Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a1331.
164. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, Qureshi AC, Butts J, de Belder M, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(5):432-40.
165. Onuma Y, Wykrzykowska JJ, Garg S, Vranckx P, Serruys PW. 5-Year follow-up of coronary revascularization in diabetic patients with multivessel coronary artery disease: insights from ARTS (arterial revascularization therapy study)-II and ARTS-I trials. ARTS I and II Investigators. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4(3):317-23.
166. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, Banning AP, Serruys PW, Mohr FW, et al. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. SYNTAX Investigators. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43(5):1006-13.
167. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. FREEDOM Trial Investigators. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2375-84.
168. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2007;298(7):765-75.
169. Amin AP, Marso SP. Acute coronary syndrome in the patient with diabetes: is the management different? *Curr Cardiol Rep*. 2010;12(4):321-9.
170. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, et al. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2002;90(3):248-53.
171. Culić V, Eterović D, Mirić D, Silić N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J*. 2002;144(6):1012-7.
172. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, et al. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. GRACE Investigators. *Chest*. 2004;126(2):461-9.
173. Nicolau J, Timerman A, Piegas L, Marin-Neto J, Rassi Junior A; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [Guidelines for unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction of the Brazilian Society of Cardiology (II Edition, 2007)]. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(4):e89-131.
174. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV, Kirk JD, et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram > 10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol*. 2006;97(4):437-42.
175. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, et al. Universal definition of myocardial infarction. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2007;116(22):2634-53.
176. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J*. 2011;32(23):2999-3054.
177. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. PROSPECT Investigators. *N Engl J Med*. 2011;364(3):226-35.
178. Lev EI, Battler A, Behar S, Porter A, Haim M, Boyko V, et al. Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns. *Am J Cardiol*. 2003;91(2):224-7.
179. Okamoto K, Takano M, Sakai S, Ishibashi F, Uemura R, Takano T, et al. Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004;109(4):465-70.
180. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;361(9):868-77.
181. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*. 2009;361(9):858-67.
182. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J*. 2010;31(18):2197-204.
183. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation*. 2002;106(23):2941-5.
184. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreyman G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med*. 1997;337(23):1648-53.

185. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G, Ohman EM, et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med.* 2002;346(26):2047-52.
186. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation.* 2000;102(17):2031-7.
187. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA.* 2000;284(7):835-42.
188. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ.* 2006;333(7578):1091.
189. Dotevall A, Hasdai D, Wallentin L, Battler A, Rosengren A. Diabetes mellitus: clinical presentation and outcome in men and women with acute coronary syndromes. Data from the Euro Heart Survey ACS. *Diabet Med.* 2005;22(11):1542-50.
190. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/Non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2012;126(7):875-910.
191. National Research Council. Clinical practice guidelines we can trust. Washington, DC: The National Academic Press; 2011.
192. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation.* 2007;116(7):e148-304.
193. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet.* 1999;354(9180):708-15.
194. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 (ISAR-REACT 2) Trial Investigators. *JAMA.* 2006;295(13):1531-8.
195. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease. *Lancet.* 2000;356(9223):9-16.
196. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy)—Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. *N Engl J Med.* 2001;344(25):1879-87.
197. Hasin T, Hochadel M, Gitt AK, Behar S, Bueno H, Hasin Y. Comparison of treatment and outcome of acute coronary syndrome in patients with versus patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2009;103(6):772-8.
198. De Luca G, Gibson CM, Bellandi F, Noc M, Dudek D, Zeymer U, et al. Diabetes mellitus is associated with distal embolization, impaired myocardial perfusion, and higher mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty and glycoprotein IIb-IIIa inhibitors. *Atherosclerosis.* 2009;207(1):181-5.
199. Piegas L, Feitosa G, Mattos L, Nicolau J, Rossi Neto J, Timerman A; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [IV Guidelines of Sociedade Brasileira de Cardiologia for treatment of acute myocardial infarction with ST-segment elevation]. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(6 Suppl 2):e179-264.
200. Serrano Jr C, Fenelon G, Soeiro A, Nicolau J, Piegas L, Montenegro S. Diretrizes brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2013;1(3 Suppl 3):1-95.
201. Januzzi JL, Cannon CP, Di Battiste PM, Murphy S, Weintraub W, Braunwald E. Effects of renal insufficiency on early invasive management in patients with acute coronary syndromes (The TACTICS-TIMI 18 Trial). TACTICS-TIMI 18 Investigators. *Am J Cardiol.* 2002;90(11):1246-9.
202. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet.* 1994;343(8893):311-22.
203. Grines C, Patel A, Zijlstra F, Weaver WD, Granger C, Simes RJ. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. PCAT Collaborators. Percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J.* 2003;145(1):47-57.
204. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation.* 1998;97(22):2202-12.
205. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1309-21.
206. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. TRITON-TIMI 38 Investigators. *Circulation.* 2008;118(16):1626-36.
207. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. PLATO Study Group. *Eur Heart J.* 2010;31(24):3006-16.
208. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation.* 2001;104(23):2767-71.
209. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, et al. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. EARLY ACS Investigators. *N Engl J Med.* 2009;360(21):2176-90.
210. Mehilli J, Kastrati A, Schühlen H, Dibra A, Dotzer F, von Beckerath N, et al. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel. Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Is Abciximab a Superior Way to Eliminate Elevated Thrombotic Risk in Diabetics (ISAR-SWEET) Study Investigators. *Circulation.* 2004;110(24):3627-35.
211. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2012;33(20):2569-619.

Diretrizes

212. Mahaffey KW, Cohen M, Garg J, Antman E, Kleiman NS, Goodman SG, et al. High-risk patients with acute coronary syndromes treated with low-molecular-weight or unfractionated heparin: outcomes at 6 months and 1 year in the SYNERGY trial. SYNERGY Trial Investigators. *JAMA*. 2005;294(20):2594-600.
213. Blazing MA, de Lemos JA, White HD, Fox KA, Verheugt FW, Ardissino D, et al. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. 'A to Z' Investigators. *JAMA*. 2004;292(1):55-64.
214. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, Gebhart S, Grogan M, Ocampo S, et al. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Study Group. *Circulation*. 2009;120(25):2529-40.
215. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Xiao L, Jones PG, Fiske S, et al. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation*. 2008;117(8):1018-27.
216. Goyal A, Mahaffey KW, Garg J, Nicolau JC, Hochman JS, Weaver WD, et al. Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. *Eur Heart J*. 2006;27(11):1289-97.
217. 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(7093):1512-5.
218. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, 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. DIGAMI 2 Investigators. *Eur Heart J*. 2005;26(7):650-61.
219. 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(4):765-70.
220. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). *Eur J Heart Fail*. 2008;10(10):933-89.
221. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues De A, et al. [Updating of the Brazilian guideline for chronic heart failure - 2012]. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(1 Suppl 1):1-33.
222. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(3):699-703.
223. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(4 Suppl A):6A-13A.
224. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol*. 1974;34(1):29-34.
225. Fonarow GC. Approach to the management of diabetic patients with heart failure: role of thiazolidinediones. *Am Heart J*. 2004;148(4):551-8.
226. Hamby RI, Zonerach S, Sherman L. Diabetic cardiomyopathy. *JAMA*. 1974;229(13):1749-54.
227. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Smit JW, Diamant M, Bax JJ, Hammer S, et al. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(22):1793-9.
228. Adaty S, Mandel L, Schwarz K, Soucier R. The Effect of Hyperglycemia in Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure. *J Cardiac Fail*. 2007;13(6 Suppl 2): S90.
229. Luetscher JA, Kraemer FB, Wilson DM, Schwartz HC, Bryer-Ash M. Increased plasma inactive renin in diabetes mellitus: a marker of microvascular complications. *N Engl J Med*. 1985;312(22):1412-7.
230. Debono M, Cachia E. The impact of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: is it associated with left ventricular dysfunction? *Auton Neurosci*. 2007;132(1-2):1-7.
231. Zonerach S, Silverman G. Primary myocardial disease, diabetes mellitus, and small vessel disease. *Am Heart J*. 1980;5(5):754-5.
232. Brooks BA, Franjic B, Ban CR, Swaraj K, Yue DK, Celermajer DS, et al. Diastolic dysfunction and abnormalities of the microcirculation in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(9):739-46.
233. Teupe C, Rosak C. Diabetic cardiomyopathy and diastolic heart failure -- difficulties with relaxation. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;97(2):185-94.
234. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1953-9.
235. Schilling JD, Mann DL. Diabetic cardiomyopathy: bench to bedside. *Heart Fail Clin*. 2012;8(4):619-31.
236. Bocchi E, Marcondes-Braga F, Ayub-Ferreira S, Rohde L, Oliveira W, Almeida D; Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(1 supl 1):1-71.
237. Kato M, Matsumoto N, Nakano Y, Suzuki Y, Yoda S, Sato Y, et al. Combined assessment of myocardial perfusion and function by ECG-gated myocardial perfusion single-photon emission computed tomography for the prediction of future cardiac events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circ J*. 2011;75(2):376-82.
238. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. *N Engl J Med*. 2002;347(3):161-7.
239. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(19):1943-50.
240. Kroon MH, van den Hurk K, Alsema M, Kamp O, Stehouwer CD, Henry RM, et al. Prospective associations of B-type natriuretic peptide with markers of left ventricular function in individuals with and without type 2 diabetes: an 8-year follow-up of the Hoorn Study. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2510-4.
241. Onodera M, Nakamura M, Tanaka F, Takahashi T, Makita S, Ishisono T, et al. Plasma B-type natriuretic peptide is useful for cardiovascular risk assessment in community-based diabetes subjects: comparison with albuminuria. *Int Heart J*. 2012;53(3):176-81.
242. Peng Q, Hu W, Su H, Yang Q, Cheng X. B-type natriuretic peptide in chronic heart failure patients with and without diabetes mellitus. *Exper Therap Med*. 2013;5(1):229-32.
243. Romano S, Mauro M, Fratini S, Guarracini L, Guarracini F, Poccia G. Early diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in diabetic patients: a possible role for natriuretic peptides. *Cardiovasc Diabetes*. 2010;9:89.
244. Righettoni M, Tricoli A, Pratsinis SE. Si:WO(3) Sensors for highly selective detection of acetone for easy diagnosis of diabetes by breath analysis. *Anal Chem*. 2010;82(9):3581-7.
245. Marcondes-Braga FG, Gutz IG, Batista GL, Saldiva PH, Ayub-Ferreira SM, Issa VS, et al. Exhaled acetone as a new biomarker of heart failure severity. *Chest*. 2012;142:457-66.
246. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Varney J, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ*. 2007;335(7618):497.
247. Nasir S, Aguilar D. Congestive heart failure and diabetes mellitus: balancing glycemic control with heart failure improvement. *Am J Cardiol*. 2012;110(9Suppl):50B-57B.

248. Tang WH. A critical review of anti-adrenergic therapy in patients with heart failure and diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(5):639-45.
249. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson PA, et al. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new-onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). COMET investigators. *Heart.* 2007;93(8):968-73.
250. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353(8875):2001-7.
251. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(9):1529-38.
252. Al-Mallah M, Khawaja O, Sinno M, Alzohaili O, Samra AB. Do angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers prevent diabetes mellitus? A meta-analysis. *Cardiol J.* 2010;17(5):448-56.
253. Geng DF, Jin DM, Wu W, Xu Y, Wang JF. Angiotensin receptor blockers for prevention of new-onset type 2 diabetes: a meta-analysis of 59,862 patients. *Int J Cardiol.* 2012;155(8):236-42.
254. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. EMPHASIS-HF Study Group. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11-21.
255. Swaminathan K, Davies J, George J, Rajendra NS, Morris AD, Struthers AD. Spironolactone for poorly controlled hypertension in type 2 diabetes: conflicting effects on blood pressure, endothelial function, glycaemic control and hormonal profiles. *Diabetologia.* 2008;51(5):762-8.
256. Yamaji M, Tsutomoto T, Kawahara C, Nishiyama K, Yamamoto T, Fujii M, et al. Effect of eplerenone versus spironolactone on cortisol and hemoglobin A_{1c} levels in patients with chronic heart failure. *Am Heart J.* 2010;160(5):915-21.
257. Preiss D, van Veldhuisen DJ, Sattar N, Krum H, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone and new-onset diabetes in patients with mild heart failure: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Eur J Heart Fail.* 2012;14(8):909-15.
258. Misbin RI. The phantom of lactic acidosis due to metformin in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(7):1791-3.
259. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail.* 2013;6(3):395-402.
260. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care.* 2005;28(10):2345-51.
261. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Levels of evidence needed for changing indications, contraindications, and Food and Drug Administration labeling: the case of metformin. *Arch Intern Med.* 2011;171(11):1042-3.
262. Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ Heart Fail.* 2011;4(1):53-8.
263. MacDonald MR, Eurich DT, Majumdar SR, Lewsey JD, Bhagra S, Jhund PS, et al. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U.K. General Practice Research Database. *Diabetes Care.* 2010;33(6):1213-8.
264. Andersson C, Gislason GH, Jørgensen CH, Hansen PR, Vaag A, Sørensen R, et al. Comparable long-term mortality risk associated with individual sulfonylureas in diabetes patients with heart failure. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94(1):119-25.
265. Klepzig H, Kober G, Matter C, Luus H, Schneider H, Boedeker KH, et al. Sulfonylureas and ischaemic preconditioning; a double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide. *Eur Heart J.* 1999;20(6):439-46.
266. Riddle MC. Sulfonylureas differ in effects on ischemic preconditioning--is it time to retire glyburide? *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(2):528-30.
267. Rendell M. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2004;64(12):1339-58.
268. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care.* 2010;33(6):1389-94.
269. Riddle MC. More reasons to say goodbye to glyburide. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):4867-70.
270. Tenenbaum A, Fisman EZ. Impaired glucose metabolism in patients with heart failure: pathophysiology and possible treatment strategies. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2004;4(5):269-80.
271. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2004;27(7):256-63.
272. Kaul S, Bolger AF, Herrington D, Giugliano RP, Eckel RH. Thiazolidinedione drugs and cardiovascular risks: a science advisory from the American Heart Association and American College Of Cardiology Foundation. American Heart Association American College Of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(17):1885-94.
273. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007;298(2):194-206.
274. Todd JF, Bloom SR. Incretins and other peptides in the treatment of diabetes. *Diabet Med.* 2007;24(3):223-32.
275. Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis. *Diabetes Care.* 2010;33(11):2349-54.
276. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology.* 2011;141(1):150-6.
277. Bhashyam S, Fields AV, Patterson B, Testani JM, Chen L, Shen YT, et al. Glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake via p38alpha MAP kinase-mediated, nitric oxide-dependent mechanisms in conscious dogs with dilated cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2010;3(4):512-21.
278. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, Miske G, Shah A, Elahi D, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation.* 2004;109(8):962-5.
279. Nathanson D, Ullman B, Löfström U, Hedman A, Frick M, Sjöholm A, et al. Effects of intravenous exenatide in type 2 diabetic patients with congestive heart failure: a double-blind, randomised controlled clinical trial of efficacy and safety. *Diabetologia.* 2012;55(4):926-35.
280. Halbirk M, Nørrelund H, Møller N, Holst JJ, Schmitz O, Nielsen R, et al. Cardiovascular and metabolic effects of 48-h glucagon-like peptide-1 infusion in compensated chronic patients with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;298(3):H1096-102.
281. Ratner R, Han J, Nicewamer D, Yushmanova I, Hoogwerf BJ, Shen L. Cardiovascular safety of exenatide BID: an integrated analysis from controlled clinical trials in participants with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2011 mar 16;10:22.
282. Monami M, Cremasco F, Lamanna C, Colombi C, Desideri CM, Iacomelli I, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Exp Diabetes Res.* 2011;21:57-64.
283. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. STOP-NIDDM Trial Research Group. *JAMA.* 2003;290(4):486-94.
284. Liao Y, Takashima S, Zhao H, Asano Y, Shintani Y, Minamino T, et al. Control of plasma glucose with alpha-glucosidase inhibitor attenuates oxidative stress and slows the progression of heart failure in mice. *Cardiovasc Res.* 2006;70(1):107-16.

Diretrizes

285. Ben-Ami H, Krivoy N, Nagachandran P, Roguin A, Edoute Y. An interaction between digoxin and acarbose. *Diabetes Care*. 1999;22(5):860-1.
286. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006;27(1):65-75.
287. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation*. 2005;111(5):583-90.
288. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(15):1553-1579.
289. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;115(3):387-97.
290. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH, Plater M, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia*. 1996;39(10):1377-84.
291. Rolim LC, Sá JR, Chacra AR, Dib SA. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: risk factors, clinical impact and early diagnosis. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(4):e24-31.
292. Balcioglu S, Arslan U, Turkoğlu S, Ozdemir M, Cengel A. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with type 2 diabetes mellitus with versus without cardiac autonomic neuropathy. *Am J Cardiol*. 2007;100(5):890-3.
293. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28(4):956-62.
294. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempner P, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2285-93.
295. Handelsman Y, Mechanick JJ, Blonde L, Grunberger G, Bloomgarden ZT, Bray GA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. AACE Task Force for Developing Diabetes Comprehensive Care Plan. *Endocr Pract*. 2011;17(Suppl 2):1-53.
296. Macedo PG, Leite LR, Santos-Neto L, Hachul D. Tilt test—from the necessary to the indispensable. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(3):246-54.
297. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 Suppl):1-51.
298. Deedwania PC. Blood pressure control in diabetes mellitus: is lower always better, and how low should it go? *Circulation*. 2011;123(24):2776-8.
299. Garcia-Touza M, Sowers JR. Evidence-based hypertension treatment in patients with diabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(2):97-102.
300. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007;28(12):1462-536.
301. Van der Zwan LP, Scheffer PG, Dekker JM, Stehouwer CD, Heine RJ, Teerlink T. Hyperglycemia and oxidative stress strengthen the association between myeloperoxidase and blood pressure. *Hypertension*. 2010;55(6):1366-72.
302. National Clinical Guideline Centre (UK). Hypertension: the clinical management of primary hypertension in adults: update of clinical guidelines 18 and 34 [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); Aug 2011. (NICE Clinical Guidelines, No. 127)
303. Van den Born BJ, Hulsman CA, Hoekstra JB, Schlingemann RO, van Montfrans GA. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. *BMJ*. 2005;331(7508):73.
304. Hsu CC, Brancati FL, Astor BC, Kao WH, Steffes MW, Folsom AR, et al. Blood pressure, atherosclerosis, and albuminuria in 10,113 participants in the atherosclerosis risk in communities study. *J Hypertens*. 2009;27(2):397-409.
305. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Task Force Members. *J Hypertens*. 2013;31(12):1281-357.
306. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension*. 2009;54(3):475-81.
307. Murphy MH, Nevill AM, Murtagh EM, Holder RL. The effect of walking on fitness, fatness and resting blood pressure: a meta-analysis of randomised, controlled trials. *Prev Med*. 2007;44(20):377-85.
308. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008;118(10):1080-111.
309. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2009. *Diabetes Care*. 2009;32(Suppl 1):S13-61.
310. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J, et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Arch Intern Med*. 2005;165(12):1410-9.
311. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *JAMA*. 2002;288(23):2981-97.
312. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *European Society of Hypertension. J Hypertens*. 2009;27(11):2121-58.
313. Ministério da Saúde. VIGITEL. Brasil 2011. (Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico). Quase metade da população brasileira está acima do peso. Brasília; 2011.
314. Romeo S, Maglio C, Burza MA, Pirazzi C, Sjöholm K, Jacobson P, et al. Cardiovascular events after bariatric surgery in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2613-7.
315. Heneghan HM, Meron-Eldar S, Brethauer SA, Schauer PR, Young JB. Effect of bariatric surgery on cardiovascular risk profile. *Am J Cardiol*. 2011;108(10):1499-507.
316. Ministério da Saúde. Boletim Informativo. Portal da Saúde; 2013. Doenças ligadas à obesidade custam R\$ 488 milhões. Brasília; 2013.
317. Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Cardiovascular benefits of bariatric surgery in morbidly obese patients. *Obes Rev*. 2011;12(7):515-24.
318. Vest AR, Heneghan HM, Agarwal S, Schauer PR, Young JB. Bariatric surgery and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Heart*. 2012;98(24):1763-77.
319. Vogel JA, Franklin BA, Zalesin KC, Trivax JE, Krause KR, Chengelis DL, et al. Reduction in predicted coronary heart disease risk after substantial weight reduction after bariatric surgery. *Am J Cardiol*. 2007;99(2):222-6.
320. Courcoulas AP, Christian NJ, Belle SH, Berk PD, Flum DR, Garcia L, et al., Consortium LAOBSL. Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. *JAMA*. 2013;310(22):2416-25.

