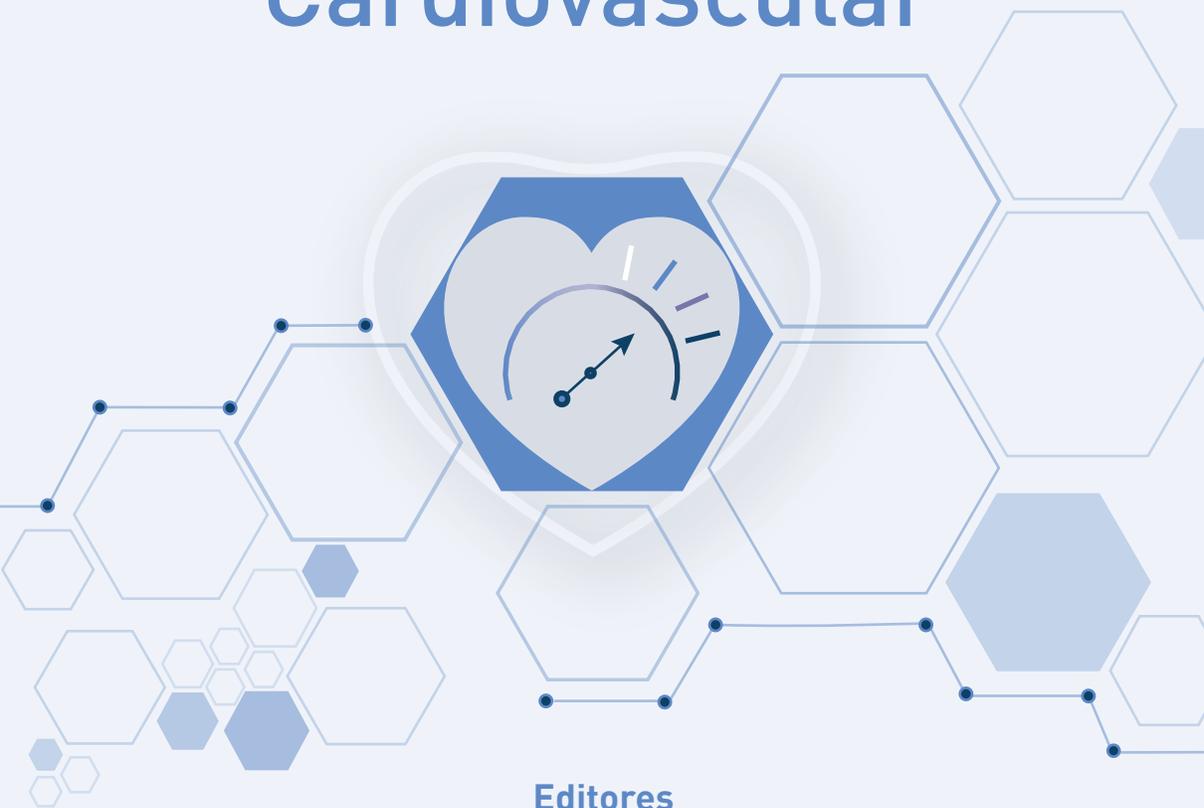


Manual de Diabetes e Doença Cardiovascular



Editores
Bruno Bandeira
Rodrigo O. Moreira



Manual de Diabetes e Doença Cardiovascular

Editores
Bruno Bandeira
Rodrigo O. Moreira

Rio de Janeiro, RJ
SOCERJ
2025

© 2025 Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte. Todos os direitos reservados.

Elaboração e informações

Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOCERJ)
Praia de Botafogo, 228 / 708, Ala B – Botafogo – Rio de Janeiro, RJ
Cep: 22250-040 – Tel.: (21) 2552-1868 / www.socerj.org.br

Assessoria pedagógica

Maria Lucia Brandão

Projeto gráfico e diagramação

MMM Design & Editoração

Editores

Bruno Santana Bandeira

Rodrigo O. Moreira

Equipe de elaboração

André Casarsa Marques, Andréa Araujo Brandão, Aurora Felice Castro Issa, Cynthia Melissa Valério, Dhiãnah Santini, Eduardo Micmacher, Jacqueline Sampaio dos Santos Miranda, Joana Rodrigues Dantas, Melanie Rodacki, Ricardo Martins, Ricardo Mourilhe Rocha, Roberta Arnoldi Cobas, Roberto Muniz Ferreira, Ronaldo Altenburg Gismondi, Ronaldo de Souza Leão Lima e Sergio Emanuel Kaiser.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Manual de diabetes e doença cardiovascular [livro eletrônico] / editores Bruno Bandeira, Rodrigo O. Moreira. -- Rio de Janeiro : Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro, 2025.
PDF

Vários autores.
ISBN 978-65-88118-10-8

1. Cardiologia - Manuais, guias etc.
2. Diabetes - Cuidados e tratamento 3. Medicina e saúde I. Bandeira, Bruno. II. Moreira, Rodrigo O.

25-267613

CDD-616.12
NLM-WG-100

Índices para catálogo sistemático:

1. Cardiologia : Medicina 616.12

Eliane de Freitas Leite - Bibliotecária - CRB 8/8415

DIRETORIA SOCERJ – BIÊNIO 2024/2025



Presidente

Marcelo Heitor Vieira Assad

Diretor Vice-Presidente

Pedro Pimenta de Mello Spineti

Diretor Administrativo

Fernando Bassan

Diretor Financeiro

Andre Casarsa Marques

Diretor Científico

Marcelo Iorio Garcia

Diretor de Integração Regional

Carlos Eduardo Soares Cordeiro

Diretor de Comunicação

Ronaldo Altenburg Odebrecht Curi Gismondi

Diretor de Qualidade Assistencial

Rodrigo Freire Mousinho

Diretora SOCERJ/FUNCOR

Helena Cramer Veiga Rey

Coordenador de Residência em Cardiologia

Renato Kaufman

Coordenador das Embaixadas

Bruno Azevedo da Cruz





PREFÁCIO

É com grande orgulho que a Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro apresenta o Manual 2025, dando continuidade à sua publicação anual, iniciada em 2015, voltada para a atualização em grandes áreas temáticas da cardiologia.

O tema deste ano é a relação entre diabetes mellitus e doenças cardiovasculares, destacando a importância da prevenção e do tratamento adequado do diabetes e assim reduzir o risco de complicações cardiovasculares.

O diabetes mellitus é uma doença crônica que afeta milhões de pessoas no Brasil e no mundo. Além dos efeitos desastrosos sobre a saúde, o diabetes também acarreta um impacto significativo sobre a economia e a sociedade.

Vários especialistas renomados na área foram convidados a apresentar os mais recentes avanços dessa doença de alta prevalência e incidência. Os capítulos abordam temas como risco cardiovascular, a importância do tratamento adequado, o controle de outras morbidades frequentemente presentes, além de estratégias e recomendações práticas para o médico na atenção primária à saúde.

Esperamos que este Manual seja uma ferramenta valiosa para cardiologistas, endocrinologistas, clínicos e outros profissionais de saúde que lidam com pacientes com diabetes. Além disso, que ela também contribua para aumentar a conscientização sobre a importância da prevenção e do tratamento adequado do diabetes, reduzindo o risco de complicações cardiovasculares.

Nosso muito obrigado aos autores e aos editores por seu trabalho incansável na organização deste Manual. Espero que ele seja útil e inspirador para todos aqueles que buscam melhorar a saúde e o bem-estar de seus pacientes.

Marcelo Heitor Vieira Assad

Presidente da SOCERJ

Biênio 2024-2025

Marcelo Iorio Garcia

Diretor Científico da SOCERJ

Biênio 2024-2025

APRESENTAÇÃO



A Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOCERJ), fiel ao seu compromisso com a excelência científica e a educação médica continuada, apresenta mais uma publicação de grande relevância para a prática clínica: o “Manual de Diabetes e Doença Cardiovascular”. Esta obra integra a série de manuais temáticos da SOCERJ, com o propósito de oferecer conteúdo atualizado, prático e baseado em evidências, voltado ao enfrentamento dos principais desafios da medicina cardiovascular contemporânea.

Iniciada em 2015, a publicação dos Manuais da SOCERJ solidifica-se ao apresentar, de forma prática e objetiva, atualizações em grandes áreas temáticas. A estruturação didática do Manual permite tanto uma consulta rápida para condutas imediatas quanto uma revisão concisa e abrangente dos principais tópicos.

O advento de novos fármacos para o tratamento do diabetes, com impacto comprovado na redução do risco cardiovascular, trouxe perspectivas transformadoras para a abordagem terapêutica integrada. Neste Manual, reunimos conteúdos fundamentais para o cuidado contemporâneo, considerando a íntima conexão entre o metabolismo glicêmico e as doenças cardiovasculares.

Em oito capítulos, destinados aos não especialistas, trazemos uma visão ampla sobre diagnóstico, estratificação de risco, individualização terapêutica, impacto das comorbidades e estratégias práticas de acompanhamento, sempre com foco em uma medicina baseada em evidências, centrada no paciente.

Agradecemos ao corpo de autores, especialistas de profundo saber e renomada proficiência, pelo trabalho incansável de aprimoramento deste texto. Na certeza de que esta publicação se configura em importante instrumento de apoio e fonte de consulta para profissionais de saúde nos variados níveis de atuação, estendemos nossos agradecimentos a todos aqueles que colaboraram na sua construção.

Bruno Santana Bandeira

Rodrigo O. Moreira

Editores

SUMÁRIO



Capítulo 1 – Avaliação do Risco Cardiovascular no Diabetes Mellitus Tipo 1 e Tipo 2	9
<i>Ronaldo Altenburg Gismondi, Melanie Rodacki</i>	
Capítulo 2 – Rastreamento da Isquemia Silenciosa no Paciente com Diabetes Mellitus	19
<i>Ronaldo de Souza Leão Lima, Roberto Muniz Ferreira</i>	
Capítulo 3 – Controle Glicêmico e Efeitos Cardiovasculares dos Antidiabéticos Orais e Injetáveis	29
<i>André Casarsa Marques, Cynthia Melissa Valério</i>	
Capítulo 4 – Controle da Hipertensão Arterial Sistêmica no Diabetes Mellitus	41
<i>Roberta Arnoldi Cobas, Andréa Araujo Brandão</i>	
Capítulo 5 – Controle da Dislipidemia no Diabetes Mellitus	50
<i>Sergio Emanuel Kaiser, Joana Rodrigues Dantas</i>	
Capítulo 6 – Uso de Antiagregantes e Anticoagulantes no Diabetes Mellitus	62
<i>Aurora Felice Castro Issa, Eduardo Micmacher</i>	
Capítulo 7 – Insuficiência Cardíaca no Paciente com Diabetes Mellitus	68
<i>Ricardo Mourilhe Rocha, Jacqueline Sampaio dos Santos Miranda</i>	
Capítulo 8 – Recomendações Práticas para o Médico da Atenção Primária à Saúde	74
<i>Ricardo Martins, Dhiãnah Santini</i>	
APÊNDICE – Principais Classes de Antidiabéticos Disponíveis no Brasil	87

Avaliação do Risco Cardiovascular no Diabetes Mellitus Tipo 1 e Tipo 2



Ronaldo Altenburg Gismondi¹
Melanie Rodacki²

¹Doutorado em Ciências Médicas pela UERJ

Professor Adjunto de Medicina Clínica da UFF

²Doutorado em Clínica Médica (Nutrologia/Diabetes) pela UFRJ

Professor Associado de Endocrinologia da UFRJ

A prevalência do diabetes mellitus (DM) aumentou significativamente nas últimas décadas. Em 2022, estimou-se em 828 milhões o número de adultos com DM, com projeções que indicam mais de 1,31 bilhão de indivíduos até 2025. A proporção de casos aumentou em muitos países, mas o efeito é ainda maior em nações de baixa e média rendas na Ásia, Oriente Médio, norte da África e América Latina. A *International Diabetes Federation* (IDF) aponta para uma prevalência de diabetes de 10,5% em pacientes entre 20-79 anos de idade. No Brasil, os estudos Vigitel e Pesquisa Nacional de Saúde estimam uma prevalência de 7,7% a 9,2% na população em geral. Os dados indicam ainda uma tendência crescente no número de casos no País, refletindo o aumento global da doença.

O DM tipo 2 (DM2) é o tipo mais comum de DM e está fortemente associado à obesidade, alimentação inadequada e sedentarismo. O DM tipo 1 (DM1) é uma doença crônica autoimune que cursa com destruição de células beta pancreáticas. Ambos podem ocorrer em qualquer idade, mas o DM2 é mais comum em indivíduos a partir de 35 anos e o DM1 é mais comum em crianças, adolescentes e adultos jovens. Há ainda outros tipos mais raros de DM.

As doenças cardiovasculares (DCV) constituem a principal causa de morte no mundo, inclusive em pacientes com DM. Em estudo abrangendo mais de 4,5 milhões de pacientes com DM2, observou-se que 32,2% apresentavam alguma forma de DCV e a mortalidade cardiovascular foi responsável por 50,3% de todos os óbitos registrados em indivíduos com DM. DCV também é altamente prevalente em indivíduos com DM1, contribuindo para 30-44% das mortes nesse grupo.

Dentre as principais complicações cardiovasculares no DM, destacam-se a doença arterial coronariana (DAC), o acidente vascular encefálico (AVE), a insuficiência cardíaca (IC) e a doença arterial oclusiva periférica (DAOP). Ambos os tipos de diabetes estão associados a risco aumentado de DCV. No DM1, isso é causado por uma exposição prolongada à hiperglicemia ao longo da vida. Estudos indicam que mulheres com DM1 apresentam risco cardiovascular (RCV) ainda mais elevado em comparação aos homens. No DM2, além da exposição à hiperglicemia, há hipertensão, dislipidemia e resistência à insulina. Os pacientes com DM2 frequentemente são diagnosticados tardiamente, muitas vezes após já terem desenvolvido complicações cardiovasculares subclínicas. Há uma relação bidirecional entre DM2 e doenças cardiovasculares: indivíduos com DCV são mais propensos a desenvolver DM2 e vice-versa.

Estratificação do risco cardiovascular

A estratificação do risco cardiovascular é, portanto, importante em indivíduos com DM, permitindo estabelecer condutas adequadas para a redução de eventos cardiovasculares. Controle dos fatores de risco como LDL, pressão arterial e interrupção de tabagismo são medidas eficazes para a redução do risco.

Os principais determinantes do aumento de RCV, tanto para DM1 como para DM2, são: presença de doença aterosclerótica preexistente, eventos cardiovasculares prévios, lesões de órgão-alvo associadas ao DM, número de fatores de risco tradicionais e duração da doença. Na consulta, o médico deve reunir dados da história clínica, do exame físico e de exames

complementares para estimar o risco de eventos cardiovasculares, mesmo na ausência de sintomas (Quadro 1.1). Esse processo é denominado estratificação do RCV e, a partir dessa estimativa, são traçadas estratégias de redução do risco.

Quadro 1.1 – Principais exames complementares para estratificação do RCV

Exame	Indicação
Hemoglobina glicada	Todos os pacientes
Perfil lipídico*	Todos os pacientes
Albuminúria**	Todos os pacientes
Escore de cálcio coronariano	Pode ser considerado: >40 anos de idade Áreas de incerteza

Legenda: RCV – risco cardiovascular

Notas: *Colesterol total, LDL, HDL e triglicerídeos.

**Com amostra urinária matinal, com medida da relação albuminúria/creatinúria (RUAC).

Fatores de risco utilizados para estratificação do RCV

A estratificação do RCV se baseia em fatores de risco para DCV, listados no Quadro 1.2. Exames complementares como medida de hemoglobina glicada (HbA1c), perfil lipídico e albuminúria podem ser usados na estratificação. De acordo com a *American Diabetes Association* (ADA), é “razoável” a medição rotineira do escore de cálcio coronariano (CAC) em adultos assintomáticos com DM e ≥ 40 anos de idade, assim como em situações de incerteza clínica: mulheres no período perimenopausa e pacientes com DM1, quando o risco de DCV é aumentado, situações difíceis para a quantificação com os escores clínicos tradicionais. No entanto, o uso rotineiro do CAC em indivíduos assintomáticos ainda é polêmico, pois podem ocorrer exposições desnecessárias à radiação e a testes invasivos.

Quadro 1.2 – Fatores de risco para doença cardiovascular

Controle glicêmico (HbA1c)
Hipertensão arterial
Dislipidemia
Tabagismo
Relação urinária albumina/ creatinina (RUAC) >30 mg/g
Idade de início do diabetes

Ferramentas para estratificação de RCV

Há diversas ferramentas disponíveis para estimar o risco de um paciente apresentar evento cardiovascular. A maioria delas estima um desfecho combinado de infarto agudo do miocárdio (IAM), AVE e morte por DCV pelos próximos 10 anos. As ferramentas mais utilizadas para estratificação, indicadas pelas principais sociedades médicas estão indicadas a seguir:

– Calculadora de risco ASCVD

Essa ferramenta é recomendada pelo *American College of Cardiology* (ACC) e pela *American Heart Association* (AHA). Seu cálculo inclui as variáveis: idade, sexo, raça/etnia, pressão arterial, colesterol total e HDL, tabagismo e presença de DM. Foi desenvolvida para pacientes dos 40 anos aos 79 anos de idade. Mais recentemente, o *Predicting risk of cardiovascular disease* EVENTS (PREVENT™) foi introduzido para pacientes de 30 anos a 79 anos sem doença cardiovascular estabelecida, com parâmetros adicionais.

As diretrizes da AHA/ACC também identificam fatores que podem aumentar o risco independentemente daqueles envolvidos na equação, como: duração prolongada da doença (≥ 10 anos); albuminúria (≥ 30 mg/g de creatinina); taxa de filtração glomerular estimada reduzida (TFGe) < 60 mL/min/1,73m²; retinopatia; neuropatia; e índice tornozelo-braquial (ITB) reduzido ($< 0,90$).

– SCORE2-Diabetes

Essa ferramenta foi desenvolvida e validada pelas *European Society of Cardiology* (ESC) e *European Association for the Study of Diabetes* (EASD). Os valores variam muito de acordo com a população, não tendo sido ainda validada no Brasil, portanto não sendo recomendada aqui no país. As variáveis que entram no cálculo são: idade, sexo, pressão arterial sistólica, colesterol total e HDL, HbA1c, TFGe e idade do diagnóstico de DM. Nesse modelo, o ITB e a neuropatia não são considerados, mas a presença de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é um dos marcadores de risco.

– Steno T1 Risk Engine

Essa calculadora de risco é destinada ao uso em indivíduos com DM1. Baseada na idade, duração do diabetes, doença cardiovascular prévia, HbA1c, pressão arterial sistólica, tabagismo, sexo, presença de albuminúria, TFGe, atividade física e LDL.

Recomendações de estratificação da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC)

A ESC recomenda que pacientes com DM2 e DCV já diagnosticada ou com lesões graves de órgão (TFGe <45 mL/min/1,73m² OU entre 45-59 mL/min/1,73m² com albuminúria de 30-300 mg/g de creatinina urinária OU albuminúria >300 mg/g de creatinina urinária OU presença de doença microvascular em pelo menos três locais diferentes (albuminúria + neuropatia + retinopatia) sejam considerados de **MUITO ALTO RISCO**.

A ESC também sugere que os demais pacientes com DM2 devam ser estratificados de acordo com a calculadora SCORE-2. Entretanto, como mencionado anteriormente, essa calculadora não é validada para a população brasileira, e apresenta grande variação de acordo com a população estudada. Portanto, não é a mais adequada para uso no País.

Para DM1, a ESC menciona que a calculadora desenvolvida a partir de uma base de dados escocesa e sueca (*Scottish/Swedish Diabetes Registry*)

especificamente para DM1 e validada no *Swedish National Diabetes Register* possa fornecer uma estratificação de risco cardiovascular mais adequada (<https://diabepi.shinyapps.io/cvdrisk/>). Dessa forma, recomenda que essa calculadora possa ser considerada para a avaliação de risco em indivíduos com DM1.

Recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)

De acordo com as diretrizes da SBD, a estratificação de RCV de pacientes com DM deve ser feita de acordo com os principais determinantes do risco: duração do DM; número e gravidade dos fatores de risco tradicionais (Quadro 1.2); presença de lesões de órgão-alvo (LOA) e aterosclerose subclínica (Quadro 1.3).

Quadro 1.3 – Estratificação do risco cardiovascular segundo a SBD

Categories de risco	Taxa anual de DCV (%)	DM2 Sexo e idade (anos)	DM1	Fator estratificador
Baixo	<1	H <38 M <46	Utilize calculadora Steno se DM1 <20 anos duração	Sem EMAR Sem EAR
Intermediário	1-2	H 38-49 M 46-56		Sem EMAR Sem EAR
Alto	2-3	H ≥50* M ≥57*		Sem EMAR 1 ou 2 EAR
Muito alto	>3	Qualquer		1 EMAR e/ou >3 EAR

Legenda: SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes; H – homem; M – mulher; DCV – doença cardiovascular; EAR – estratificadores de alto risco; EMAR – estratificadores de muito alto risco

Nota: *Na presença de estratificadores de alto risco (EAR) e de muito alto risco (EMAR) considere o paciente na categoria “ALTO RISCO”, independentemente da idade.

São considerados fatores estratificadores de alto risco (EAR) :	
Tradicionais	<ul style="list-style-type: none"> ☛ DM2 há mais de 10 anos ☛ História familiar de doença arterial coronariana prematura ☛ Síndrome metabólica definida pelo IDF ☛ Hipertensão arterial sistêmica (tratada ou não) ☛ Tabagismo ativo ☛ Neuropatia autonômica cardiovascular incipiente ☛ Retinopatia diabética não proliferativa leve
Doença renal	<ul style="list-style-type: none"> ☛ Albuminúria 30-299 mg/g de creatinina com TFGe ≥ 45 mL/min/1,73 m² ☛ Albuminúria <30 mg/g de creatinina com TFGe 30-60 mL/min/1,73 m²

São considerados fatores estratificadores de muito alto risco (EMAR) :	
Para pacientes em prevenção primária	<ul style="list-style-type: none"> ☛ Presença de três ou mais fatores EAR ☛ DM1 com duração maior que 20 anos, diagnosticado após os 18 anos de idade ☛ Estenose >50% em qualquer território vascular ☛ Doença renal: albuminúria ≥ 300 mg/g de creatinina e/ou TFGe <30 mL/min/1,73m² e/ou albuminúria de 30-299 mg/g de creatinina com TFGe <45 mg mL/min/1,73m² ☛ Hipercolesterolemia grave: CT >310 mg/dL ou LDLc >190 mg/dL ☛ Neuropatia autonômica cardiovascular instalada: dois testes autonômicos cardiovasculares (TAC) alterados ☛ Retinopatia diabética não proliferativa moderada-grave ou grave; retinopatia proliferativa, ou evidência de progressão da doença ocular
Para pacientes em prevenção secundária	<ul style="list-style-type: none"> ☛ Síndrome coronariana aguda: IAM ou angina instável ☛ Angina estável ☛ IAM prévio ☛ AVE ou ataque isquêmico transitório (AIT) ☛ Revascularização coronariana, carotídea, renal ou periférica ☛ Insuficiência arterial periférica ou amputação de membros

A Figura 1.1 (A, B e C) informa o QR-Code para acesso online às ferramentas descritas no *site* oficial.

Figura 1.1A – ASCVD



Figura 1.1B – SCORE2-Diabetes



Figura 1.1C – Steno



Estratificação do risco de insuficiência cardíaca

Além do risco de DCV aterosclerótica, o paciente com DM pode apresentar IC por cardiomiopatia diabética. A diretriz da ESC recomenda a pesquisa ativa de sintomas e sinais de IC em todas as consultas. Se houver suspeita clínica, deve ser realizado um eletrocardiograma (ECG) e a dosagem do peptídeo natriurético cerebral (BNP ou do NT-pró-BNP). Caso estejam alterados, deve ser realizado um ecocardiograma transtorácico.

O escore clínico Watch-DM estima o risco de IC para pacientes com DM em 5-10 anos. É calculado com base na idade, índice de massa corpórea (IMC), hipertensão, creatinina, colesterol HDL, glicemia, duração do QRS no ECG, IAM prévio ou cirurgia de revascularização do miocárdio. O escore pode ser complementado com biomarcadores: troponina ≥ 6 ng/L, NT-pró-BNP ≥ 125 pg/mL ou proteína C-reativa $\geq 0,3$ mg/dL; presença de critérios para HVE no ECG. Pacientes com três ou mais pontos são considerados de alto risco para desenvolver IC.

De acordo com as diretrizes da SBD, o rastreamento inicial para IC deve ser feito com anamnese e exame físico. Na presença de sinais e sintomas de IC, é recomendada uma avaliação laboratorial incluindo: NT-ProBNP (ou BNP), ECG, radiografia de tórax e ecocardiograma transtorácico,

para confirmação diagnóstica. O rastreamento com NT-ProBNP (ou BNP) deve ser considerado em pacientes com DM2 assintomáticos, de alto risco para IC, quando disponível.

Em síntese, as DCV são a principal causa de morte em pacientes com DM. A identificação precoce dos fatores de risco e a estratificação adequada são fundamentais para diminuir essas complicações. A avaliação do paciente deve considerar fatores como controle glicêmico, hipertensão, dislipidemia, tabagismo e presença de albuminúria, além da idade de início e duração do diabetes. Exames complementares, como hemoglobina glicada, lipidograma e escore de cálcio coronariano auxiliam na avaliação individualizada. Ferramentas como os escores ASCVD, SCORE2-Diabetes e Steno permitem classificar os pacientes em diferentes categorias de risco, orientando estratégias de manejo e prevenção. A SBD recomenda a estratificação de acordo com os principais determinantes do risco: duração do DM; número e gravidade dos fatores de risco tradicionais, presença de lesões de órgão-alvo e aterosclerose subclínica.

Bibliografia consultada

Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):83.

Gyldenkerne C, Mortensen MB, Kahlert J, Thrane PG, Warnakula Olesen KK, Sørensen HT, et al. 10-Year cardiovascular risk in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(16):1583-94.

Izar MCO, Fonseca FAH, Faludi AA, Araújo DB, Valente F, Bertoluci M. Manejo do risco cardiovascular: dislipidemia. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2023)*. [Internet]. [acesso em 2025 jan. 25]. Disponível em: <<https://diretriz.diabetes.org.br/manejo-do-risco-cardiovascular-dislipidemia>>

Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ Res*. 2018;122(4):624-38.

Joseph JJ, Deedwania P, Acharya T, Aguilar D, Bhatt DL, Chyun DA, et al. Comprehensive management of cardiovascular risk factors for adults with type 2 diabetes: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(9):e722-59.

Miranda C, Sousa TM, Caldeira TCM, Claro RM. Health risk factors among adult individuals with and without diabetes in Brazil: Vigitel (2020-2023). *Public Health*. 2024;234:120-5.

Reis RCP, Duncan BB, Malta DC, Iser BPM, Schmidt MI. Evolution of diabetes in Brazil: prevalence data from the 2013 and 2019 Brazilian National Health Survey. *Cad Saude Publica*. 2022;38(Suppl 1):e00149321. Erratum in: *Cad Saude Publica*. 2022;38(8):eER149321.

Rosengren A, Dikaoui P. Cardiovascular outcomes in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2023;66(3):425-37.

SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J*. 2023;44(28):2544-56.

Teoh IH, Elisaus P, Schofield JD. Cardiovascular risk management in type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2021;21(9):29.

Yang DR, Wang MY, Zhang CL, Wang Y. Endothelial dysfunction in vascular complications of diabetes: a comprehensive review of mechanisms and implications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1359255.

Rastreamento da Isquemia Silenciosa no Paciente com Diabetes Mellitus



2

Ronaldo de Souza Leão Lima¹
Roberto Muniz Ferreira²

*¹Doutorado em Medicina (Área de Cardiologia) pela UFRJ
Professor Associado de Cardiologia da UFRJ*

*²Doutorado em Medicina (Área de Cardiologia) pela UFRJ
Professor Adjunto de Cardiologia da UFRJ*

Por muitos anos, a medicina esteve direcionada primariamente para o esclarecimento de sinais e sintomas apresentados pelos pacientes. Nesse cenário, o médico utiliza dados epidemiológicos e informações extraídas da anamnese e exame físico para elaborar hipóteses diagnósticas que justifiquem o quadro apresentado. Muitas vezes tais informações são suficientes para determinar uma conduta terapêutica inicial, porém podem ser necessários exames complementares para elevar ou reduzir a probabilidade diagnóstica antes de qualquer medida adicional. Independentemente do caminho escolhido, o método clínico descrito é realizado por quase todos os profissionais da área médica no processo diagnóstico, objetivando a identificação de condições patológicas ou não que explicam sinais ou sintomas clinicamente evidentes.

No entanto, o conceito de rastreamento difere do processo diagnóstico, pois visa à descoberta de condições patológicas na ausência de sinais ou de sintomas clinicamente manifestos, ou seja, em indivíduos assintomáticos. Trata-se de uma medida essencialmente preventiva, para que doenças sejam identificadas em estágios nos quais intervenções terapêuticas possam mudar seu curso, antes da ocorrência de complicações potencialmente graves. Embora tal finalidade seja extremamente atraente tanto para o médico quanto para o paciente, alguns critérios precisam ser preenchidos

para minimizar o risco de intervenções desnecessárias, que muitas vezes são mais deletérias do que a própria doença. O Quadro 2.1 exhibe os principais pré-requisitos para programar uma estratégia de rastreamento de qualquer doença.

Quadro 2.1 – Critérios para rastreamento de doenças

A doença deve ser uma condição clinicamente relevante na população rastreada, conforme sua prevalência, morbidade e mortalidade.
A doença deve apresentar uma fase assintomática que seja passível de detecção.
O tratamento da doença na fase assintomática deve oferecer benefícios em relação ao tratamento após o início de sintomas.
O teste deve apresentar segurança, acurácia e custo-efetividade adequados na fase assintomática.

Os critérios listados no Quadro 2.1 devem ser cuidadosamente ponderados pelo médico e pelo paciente quando o rastreamento for considerado. Embora a minoria dos indivíduos submetidos ao teste de rastreio realmente apresente a doença investigada, todos são expostos ao desconforto físico e psicológico potencialmente associados ao exame, além dos custos envolvidos. Resultados falso-positivos podem resultar em ansiedade significativa e gastos desnecessários associados a novos exames e procedimentos, por vezes com riscos de complicações adicionais. Ao contrário, um resultado falso-negativo poderá atrasar o diagnóstico de uma condição potencialmente tratável, implicando uma percepção de segurança equivocada com possíveis efeitos deletérios subsequentes.

Ao aplicar esses conceitos para o cenário da isquemia miocárdica (IM) silenciosa, algumas considerações são pertinentes. Embora essa condição possa ser consequência primariamente de alterações microvasculares e endoteliais, a sua detecção subclínica visa principalmente à identificação subsequente de doença arterial coronariana (DAC) obstrutiva. Vale lembrar que 80% das mortes cardiovasculares no Mundo são associadas

ao infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral. Assim, a DAC representa uma condição clinicamente relevante, inclusive sob o aspecto de saúde pública.

Em pacientes com diabetes mellitus (DM), a prevalência de DAC é ainda maior, e até 25% dos IAM são clinicamente silenciosos, sendo descobertos de forma incidental em eletrocardiogramas de indivíduos assintomáticos. Nesses casos, a neuropatia é considerada a principal responsável pela ausência de sintomas associados à IM, embora outros fatores, como a disautonomia, também possam estar envolvidos. Ainda assim, a IM é uma condição passível de ser identificada na fase subclínica, através de múltiplos exames funcionais não invasivos como o teste de esforço, o ecocardiograma de estresse e a cintilografia miocárdica.

Em síntese, inicialmente em relação aos pré-requisitos essenciais para adotar uma estratégia de rastreamento, a IM em pacientes com DM é uma condição frequente, com valor prognóstico significativo, que pode ser identificada de forma segura por diversos exames não invasivos. Entretanto, é fundamental considerar se o tratamento especificamente direcionado à isquemia silenciosa confere algum benefício prognóstico adicional em relação ao controle rigoroso dos fatores de risco cardiovascular que já é sistematicamente indicado em pacientes com DM. Essas questões serão discutidas com mais detalhes a seguir.

Prevalência de doença coronariana no diabetes mellitus

No estudo Framingham, encontra-se a primeira descrição da associação entre DM e isquemia miocárdica. De fato, pacientes com DM têm risco duas a quatro vezes maior de desenvolver IM do que indivíduos sem diabetes. Estudos indicam que pacientes com DM apresentam uma carga aterosclerótica maior nas artérias coronárias, com maior prevalência de estenose coronariana e escores elevados de cálcio coronariano (CACs). O estudo de Rana et al. demonstrou que 37% dos indivíduos com DM apresentavam DAC obstrutiva, em comparação a 27% daqueles sem diabetes.

Além disso, a presença de doença multivascular é mais comum em pacientes com DM, com maior extensão e gravidade da doença. A prevalência de DAC assintomática também é alta em pacientes com DM com complicações vasculares, com mais de 50% apresentando estenose significativa. Esses achados destacam a necessidade de estratégias agressivas de prevenção e manejo da aterosclerose em indivíduos com DM, independentemente da presença de sintomas clínicos de DAC.

Isquemia silenciosa: métodos de rastreo

O teste ergométrico pode ser usado como teste inicial pois tem baixo custo, não utiliza radiação ionizante, é amplamente acessível e, portanto, permanece como alternativa para testes diagnósticos, dependendo dos recursos locais e das características individuais. O teste ergométrico tem menor desempenho diagnóstico de DAC obstrutiva em comparação com outras técnicas mais modernas, mas permite avaliar: capacidade funcional, aparecimento de dor ou desconforto torácico limitante, alterações isquêmicas significativas ao eletrocardiograma (ECG), arritmias, hipertensão excessiva ou queda da pressão arterial.

A utilização do teste ergométrico associado à ecocardiografia ou à cintilografia apresenta acurácia maior para o diagnóstico de IM do que o esforço isolado. A ecocardiografia ou a cintilografia sob estresse farmacológico devem ser consideradas em indivíduos com DM nos quais anormalidades no ECG em repouso impedem o emprego de teste ergométrico (por exemplo, bloqueio de ramo esquerdo). Ecocardiografia ou cintilografia com estresse farmacológico também são opções para os indivíduos que não conseguem fazer exercício. Ambos demonstram excelente resultado na estratificação de risco para eventos cardíacos, tanto na população geral quanto nos pacientes com DM. A ressonância magnética de estresse é uma opção como método de imagem para diagnóstico de IM, porém só pode ser utilizada com estresse farmacológico.

Em adultos com DM a partir dos 40 anos de idade, a medição do escore de cálcio coronariano também é razoável para avaliação do risco cardiovascular. A tomografia computadorizada (TC) coronariana é uma

opção viável para pacientes com dor torácica estável e probabilidade pré-teste intermediária de DAC. Estudos indicam que a estratégia de TC pode estar associada a uma menor taxa de eventos cardíacos adversos maiores e complicações relacionadas ao procedimento, em comparação com a angiografia coronariana invasiva. Além disso, a angiografia por TC tem demonstrado reduzir o risco de morte cardiovascular ou IAM em comparação com testes funcionais em pacientes com DM com dor torácica estável. As principais diferenças entre os exames de rastreamento atualmente disponíveis estão apresentadas no Quadro 2.2.

Quadro 2.2 – Principais exames para rastreamento de doença coronariana

Método	Disponibilidade	Custo	Radiação	Acurácia	Contraste
Teste ergométrico	++++	+	0	++	0
Ecocardiograma de estresse	++	++	0	+++	0
Cintilografia miocárdica	+++	+++	+++	+++	0
Ressonância de estresse	+	+++	0	+++	++
Escore de cálcio coronariano	+	++	+	++	0
Angiotomografia coronariana	++	+++	+++	++++	++

Embora os métodos de rastreio das artérias coronárias, como a pontuação de cálcio, possam melhorar a avaliação do risco cardiovascular em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), a sua utilização rotineira implica exposição à radiação e pode resultar em testes invasivos desnecessários, como angiografia coronariana e procedimentos de revascularização. O equilíbrio final entre benefício, custo e risco de

tal abordagem em indivíduos assintomáticos permanece controverso, particularmente no cenário moderno de controle agressivo dos fatores de risco cardiovascular.

Isquemia silenciosa: indicações de rastreamento e implicações terapêuticas

Não há como desvincular qualquer proposta de rastreamento da subsequente tomada de decisão terapêutica mediante o resultado positivo do teste que foi aplicado. No contexto da discussão atual, os objetivos principais dessa estratégia seriam a redução do risco de eventos adversos coronarianos, insuficiência cardíaca e morte em relação a não realização do rastreamento. Entretanto, é importante frisar que para alcançar essas finalidades, o foco invariavelmente deverá ser a prevenção e o tratamento da doença aterosclerótica. Trata-se de uma enfermidade sistêmica, que exige uma abordagem multifatorial e não somente a reversão de uma eventual IM detectada em exames funcionais. Além disso, a isquemia silenciosa pode reverter ao longo do tempo, o que adiciona controvérsia sobre a indicação de estratégias agressivas de triagem.

A prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes com DM requer primariamente o controle rigoroso da glicemia e dos fatores de risco associados. Nesse contexto, a maior parte das evidências é proveniente de estudos com pacientes com DM2, embora tais resultados sejam habitualmente extrapolados para indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Intervenções não farmacológicas e farmacológicas são as principais ferramentas disponíveis para alcançar os alvos terapêuticos associados à desejada melhora prognóstica nesses indivíduos.

Embora não seja escopo deste capítulo discutir as particularidades do tratamento de cada fator de risco cardiovascular em pacientes com DM, essa conduta precisa ser enfatizada, pois representa a interseção de todas as estratégias preventivas e terapêuticas que podem ser oferecidas a esses pacientes, independentemente do estágio evolutivo da doença. Obesidade, sedentarismo, tabagismo, hipertensão arterial, dislipidemia, insuficiência renal crônica, albuminúria e história familiar de doença cardiovascular devem ser ativamente pesquisados, no mínimo anualmente, em todos os pacientes com DM.

O controle glicêmico e dos fatores de risco modificáveis reduzem a incidência de eventos adversos cardiovasculares e não cardiovasculares, apesar da presença de IM. Atividade física regular, interrupção do tabagismo e uma dieta balanceada são os pilares do manejo não farmacológico para a diminuição do risco. Além disso, o uso preferencial de medicamentos hipoglicemiantes que também estão associados a esses benefícios clínicos, como os inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2) e agonistas do receptor de peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), constitui um componente terapêutico adicional fundamental. A escolha por esquemas anti-hipertensivos que incluem fármacos que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona, associados ainda a estatinas de alta potência também contribuem para a redução de desfechos clínicos adversos nesse grupo de pacientes. Quando tolerados, alvos mais rigorosos de pressão arterial (<130x80 mmHg) devem ser almejados, principalmente nos cenários de maior risco.

Vale salientar que estudos de prevenção primária de aspirina em pacientes com DM demonstraram reduções modestas de eventos isquêmicos, além de um aumento significativo de complicações hemorrágicas, sugerindo que esse fármaco não deva ser utilizado de forma rotineira nesse contexto. Entretanto, em pacientes com idade entre 50-69 anos, perfil hemorrágico favorável e com risco cardiovascular elevado, caracterizado pela presença de pelo menos um fator de risco adicional, a aspirina pode ser considerada. O escore de cálcio coronariano também pode contribuir para essa avaliação, caso não haja evidência adicional de aterosclerose sistêmica.

Portanto, a elevada eficácia terapêutica associada ao amplo tratamento clínico atualmente disponível proporciona uma margem estreita para que intervenções adicionais forneçam reduções ainda maiores do risco cardiovascular, sobretudo quando a abordagem multidisciplinar é adequadamente instituída. Esta representa a principal limitação para indicar sistematicamente o rastreamento de IM, mesmo em indivíduos com DM. Na maioria dos casos, não existem evidências de que mudanças terapêuticas motivadas por sua detecção impliquem melhora prognóstica, inclusive em relação à revascularização coronariana.

Conforme os resultados de ensaios clínicos e revisões sistemáticas, não foi demonstrado até então que a angioplastia coronariana (AC) ofereça uma redução do risco de desfechos clínicos na síndrome coronariana crônica (SCC), como IAM e morte, em relação ao tratamento clínico otimizado. Esses resultados independem da presença de diabetes ou alterações funcionais, incluindo isquemia moderada a grave, conforme demonstrado no estudo ISCHEMIA. A AC tem o potencial de oferecer primariamente uma redução na incidência de angina e melhora da funcionalidade em pacientes com sintomas refratários, o que não constitui um benefício relevante em pacientes assintomáticos com IM detectável.

Por outro lado, os subgrupos com potenciais benefícios prognósticos da cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) em relação ao tratamento clínico isolado são mais claros, conforme os resultados de estudos realizados nos últimos 40 anos. Pacientes com doença coronariana multiarterial associada à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (fração de ejeção <50%) e aqueles com obstrução significativa ($\geq 50\%$) do tronco da coronária esquerda (TCE) representam esses dois perfis de pacientes, uma vez considerado o risco do procedimento de acordo com a idade e outras comorbidades. Entretanto, a presença de lesão de TCE acomete a minoria dos pacientes com SCC, com uma prevalência <10% mesmo na vigência de isquemia moderada a grave, o que não justificaria um rastreamento sistemático em indivíduos assintomáticos somente para essa finalidade.

Apesar disso, a insuficiência cardíaca clinicamente manifesta, principalmente a variante com fração de ejeção reduzida, pode ser uma indicação para a pesquisa de DAC através de exames funcionais ou anatômicos, especialmente quando não há outra etiologia evidente. A principal justificativa reside no potencial benefício prognóstico da CRM, caso seja encontrada uma anatomia coronariana com doença multiarterial que seja compatível com a disfunção ventricular subjacente. Da mesma forma, além do eletrocardiograma de repouso, o rastreamento rotineiro de cardiopatia estrutural com ecocardiografia transtorácica pode ser uma opção coerente, visando a uma potencial identificação de disfunção ventricular na fase assintomática de maneira acessível, não invasiva e com baixo custo. Nesses casos, o prosseguimento da investigação de DAC

poderia ser definido conforme a avaliação da função ventricular esquerda. Em indivíduos com hipertensão, essa prática é ainda mais importante, visando também à estratificação de lesões sistêmicas em órgãos-alvo.

Em concordância com o que já foi exposto, a última diretriz da *American Diabetes Association*, publicada em 2024, **NÃO** recomenda o rastreamento rotineiro de DAC em pacientes assintomáticos com DM. A mesma publicação estabelece que sintomas cardíacos atípicos, como dispneia e a presença de doença arterial periférica e/ou cerebrovascular devem alertar para a possibilidade de DAC subjacente, que deverá ser investigada de forma individualizada, conforme o contexto clínico. Alterações eletrocardiográficas isquêmicas em repouso, principalmente que denotem a ocorrência de algum evento assintomático prévio (ex: ondas Q patológicas), também poderiam motivar tal avaliação.

Por último, a disfunção ventricular esquerda sistólica clinicamente manifesta ou subclínica deve usualmente motivar a pesquisa de DAC em pacientes com DM, seja através da avaliação de IM seja por métodos anatômicos. Por essa razão, a investigação rotineira de cardiopatia estrutural nesses pacientes, através do ecocardiograma transtorácico, deve ser considerada, embora um rastreio inicial com o peptídeo cerebral natriurético (BNP) também possa ser uma opção antes do exame de imagem.

Bibliografia consultada

American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of care in diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S179-218.

Emerging Risk Factors Collaboration; Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22. Erratum in: *Lancet*. 2010;376(9745):958.

Fallow GD, Singh J. The prevalence, type and severity of cardiovascular disease in diabetic and non-diabetic patients: a matched-paired retrospective analysis using coronary angiography as the diagnostic tool. *Mol Cell Biochem*. 2004;261(1-2):263-9.

Fields MM, Chevalier E. Screening for disease: making evidence-based choices. *Clin J Oncol Nurs*. 2006;10(1):73-6.

Kannel WB. Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. *Am J Cardiol*. 1976;37(2):269-82.

Kreutzberg SV. Silent coronary artery disease in type 2 diabetes: a narrative review on epidemiology, risk factors, and clinical studies. *Explor Med*. 2021;2:1-19.

Makrilakis K, Liatis S. Cardiovascular screening for the asymptomatic patient with diabetes: more cons than pros. *J Diabetes Res*. 2017;2017:8927473.

Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1395-407.

Rana JS, Dunning A, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, et al. Differences in prevalence, extent, severity, and prognosis of coronary artery disease among patients with and without diabetes undergoing coronary computed tomography angiography: results from 10,110 individuals from the CONFIRM (COronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes): an International Multicenter Registry. *Diabetes Care*. 2012;35(8):1787-94.

Sharma A, Coles A, Sekaran NK, Pagidipati NJ, Lu MT, Mark DB, et al. Stress testing versus CT angiography in patients with diabetes and suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):893-902.

Smith RA, Mettlin CJ, Eyre H. Key criteria in the decision to screen. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al. (eds). *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th ed. Hamilton (ON): BC Decker; 2003.

Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LC, Demeter SH, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the management of patients with chronic coronary disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2023;148(9):e9-119.

World Health Organization. [Internet]. Fact Sheets. Cardiovascular diseases 2019. [cited 2025 Feb 20]. Available from: <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1>

Controle Glicêmico e Efeitos Cardiovasculares dos Antidiabéticos Orais e Injetáveis



3

André Casarsa Marques¹
Cynthia Melissa Valério²

¹Doutorando em Ciências Médicas na UNIRIO
Médico cardiologista do HUGG/UNIRIO

²Doutoranda em Clínica Médica (Área de concentração em Nutrologia) na UFRJ
Médica endocrinologista e pesquisadora clínica do IEDE-RJ

O controle glicêmico desempenha papel central no manejo clínico dos pacientes com diabetes mellitus (DM), dado o impacto direto dos níveis elevados da glicose na evolução das complicações micro e macrovasculares. Retinopatia, nefropatia e neuropatia diabéticas são consideradas complicações microvasculares, e estão fortemente correlacionadas ao controle inadequado da glicemia. Evidências de estudos, como o *United Kingdom prospective diabetes study* (UKPDS), demonstram que a redução da hemoglobina glicada (HbA1c) está associada à desaceleração da progressão dessas complicações. O controle insuficiente da glicemia também aumenta a incidência de complicações macrovasculares, incluindo infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) e doença arterial periférica (DAP).

Novas estratégias de controle glicêmico e o uso de medicamentos específicos são fundamentais para prevenir complicações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com DM. Nos últimos anos, avanços na terapêutica do DM resultaram em expansão significativa das opções de tratamento, especialmente para pacientes com alto risco cardiovascular. Grandes ensaios clínicos investigaram o impacto de novas classes de agentes hipoglicemiantes, como os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) e agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao

glucagon tipo 1 (GLP-1 RA). Tais medicações demonstraram benefícios além do controle glicêmico, com impacto positivo na redução de eventos cardiovasculares e renais, resultando em recomendações terapêuticas robustas baseadas em evidências.

Este capítulo tem como objetivo revisar os principais agentes antidiabéticos, seus mecanismos de ação e seus efeitos no controle glicêmico, além de discutir o impacto nos desfechos cardiovasculares dessa população.

Controle glicêmico e relevância cardiovascular

As doenças cardiovasculares, como doença arterial coronariana, doença cerebrovascular, insuficiência cardíaca (IC), DAP e morte súbita, respondem aproximadamente por 60-75% das mortes em pacientes diagnosticados com DM. Esse grupo populacional apresenta um risco relativo aumentado entre 2-4 vezes para esses eventos.

De maneira geral, a hiperglicemia e a resistência à insulina intensificam o processo inflamatório intravascular nos pacientes com diabetes. Esse ciclo vicioso, quanto mais prolongado, acelera o processo de aterogênese, promovendo as complicações cardiovasculares e piorando os desfechos associados.

Um dos principais desafios na avaliação do impacto do controle glicêmico sobre complicações macrovasculares é o tempo necessário para observar os efeitos das intervenções terapêuticas. Além disso, fatores como risco de hipoglicemia e variabilidade glicêmica, nem sempre contemplados em estudos com insulina ou agentes hipoglicemiantes, complicam a análise. Um exemplo é o *Diabetes control and complications trial* (DCCT) realizado com 1441 indivíduos com DM tipo 1 (DM1). Nesse estudo, o controle intensivo (HbA1c 7,2%) foi comparado ao controle convencional (HbA1c 9,1%) ao longo de 6,5 anos, sem redução significativa nos eventos cardiovasculares. Contudo, quando implementado nos primeiros seis anos após o diagnóstico, o controle intensivo promoveu uma redução de 57% no risco de IAM não fatal, AVC e morte cardiovascular a longo prazo, conforme demonstrado pelo seguimento prolongado no estudo

Epidemiology of diabetes interventions and complications (EDIC), que acompanhou os mesmos indivíduos por mais nove anos.

Outro marco importante foi o estudo UKPDS que avaliou pacientes com DM tipo 2 (DM2) recém-diagnosticados. O controle glicêmico intensivo reduziu os desfechos cardiovasculares após 10 anos de acompanhamento, com diminuições significativas no risco relativo para complicações microvasculares (37%), IAM (14%) e mortalidade global (13%). Adicionalmente, observou-se que uma redução de 1 ponto percentual na HbA1c resultou em redução de 16% no risco de desenvolvimento de IC.

O estudo *Veterans affairs diabetes trial* (VADT) corroborou os achados do DCCT e UKPDS. Esse estudo incluiu 1791 pacientes com DM2 há mais de 10 anos, randomizados para tratamento intensivo (HbA1c final de 6,9%) ou convencional (HbA1c final de 8,4%). Após 9,8 anos de acompanhamento, houve redução de 17% no risco do desfecho primário (tempo até o primeiro evento cardiovascular), embora a mortalidade global não tenha sido reduzida.

O estudo *Action in diabetes and vascular disease: preterax and diamicron MR controlled evaluation* (ADVANCE) avaliou 11 140 pacientes com DM2, maior tempo de diagnóstico, complicações micro ou macrovasculares ou pelo menos um fator de risco cardiovascular. Comparando o controle intensivo (HbA1c 6,5%) com o controle convencional (HbA1c 7,3%), não houve redução significativa de eventos cardiovasculares no grupo intensivo.

Por outro lado, o estudo *Action to control cardiovascular risk in diabetes* (ACCORD), que incluiu 10 251 pacientes com doença cardiovascular estabelecida (prevenção secundária) e HbA1c inicial de 8,1%, comparou terapia intensiva (HbA1c alcançando 6,4%) versus convencional (HbA1c de 7,5%). Este estudo foi interrompido precocemente após 3,5 anos, devido ao aumento de 22% na mortalidade no grupo intensivo. As principais hipóteses para esse resultado incluem o risco aumentado de hipoglicemia, associado ao uso de agentes mais potentes, como sulfonilureias e insulina.

Tanto o ACCORD quanto o ADVANCE e o VADT, ao examinar o efeito do controle glicêmico intensivo combinado com prevenção primária, demonstraram que essa abordagem não reduziu o risco de hospitalizações por insuficiência cardíaca.

Marcadores de controle glicêmico e metas personalizadas

De modo geral, em relação à meta glicêmica, são recomendação das principais diretrizes (Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), *American Diabetes Association* (ADA) e *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) – 2024):

- a) A maioria dos pacientes adultos com DM deve manter a HbA1c <7,0%, com o menor número de hipoglicemias possível, a fim de reduzir as complicações macrovasculares e microvasculares.
- b) Um controle glicêmico menos rígido (HbA1c em torno de 8,0-8,5%) pode ser considerado em pacientes com história de hipoglicemias graves e/ou frequentes, incluindo aqueles menos motivados, não aderentes e com baixa capacidade de cuidados próprios, pacientes com expectativa de vida limitada ou importantes comorbidades, com complicações cardiovasculares estabelecidas e com recursos limitados.
- c) Em idosos com DM, o alvo da HbA1c é de 7,0-7,5%, desde que a terapia antidiabética mais agressiva não implique maior risco de hipoglicemia.

Antidiabéticos orais

Metformina

- A metformina permanece o tratamento de primeira linha para o DM2, com perfil de segurança cardiovascular amplamente favorável. Tem como mecanismo de ação a redução da gliconeogênese hepática e melhora da sensibilidade à insulina.
- Efeitos cardiovasculares: evidências de redução de eventos cardiovasculares em estudos como o UKPDS: em pacientes sem doença cardiovascular, com baixo ou moderado risco cardiovascular (CV), o tratamento com metformina deve ser considerado com base nos dados da subanálise randomizada de pacientes com sobrepeso ou obesidade do estudo UKPDS.
- Estudos relevantes: apesar de sua longa história como tratamento de primeira linha recomendado para hiperglicemia em pacientes com DM2, não existem ensaios randomizados dedicados a

avaliar rigorosamente a segurança cardiovascular ou a eficácia da metformina. Os ensaios randomizados que relataram desfechos CV com a metformina geralmente são limitados por tamanhos de amostra pequenos e poucos eventos CV para análise, resultando em baixo poder estatístico e precisão estatística substancialmente incerta das estimativas.

Sulfonilureias

- As sulfonilureias constituem classe de agentes hipoglicemiantes orais amplamente utilizados no tratamento do DM, especialmente em estágios iniciais da doença, devido à sua eficácia em reduzir os níveis de glicose plasmática. Esses medicamentos atuam estimulando a secreção de insulina pelas células β pancreáticas, por meio do bloqueio dos canais de potássio sensíveis ao ATP, levando à despolarização da membrana celular e à conseqüente liberação de insulina. Embora as sulfonilureias sejam eficazes em alcançar controle glicêmico, seu uso está associado a riscos específicos, como hipoglicemia e ganho de peso, especialmente em pacientes mais idosos ou com função renal comprometida.
- Efeitos cardiovasculares: controvérsias sobre o aumento do risco de hipoglicemia e eventos CV.
- Estudos relevantes: com exceção da glimepirida, avaliada quanto à segurança e eficácia cardiovascular no estudo CAROLINA, e da gliclazida de liberação modificada, analisada no estudo ADVANCE, as demais sulfonilureias não foram submetidas a avaliações específicas de segurança cardiovascular. No estudo UKPDS, envolvendo pacientes com DM2 recém-diagnosticados, clorpropamida e glibenclamida não demonstraram efeitos significativos em desfechos cardiovasculares.

Inibidores da α -glicosidase

- Medicamentos que resultam em redução da absorção intestinal de carboidratos.
- Impacto modesto no controle glicêmico e evidências cardiovasculares limitadas.

Tiazolidinedionas (Glitazonas)

- As glitazonas ou tiazolidinedionas desempenham papel importante no controle do DM2, devido à sua ação exclusiva como agonistas dos receptores ativados por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR- γ). Esses receptores, predominantemente expressos no tecido adiposo, fígado e músculo esquelético, regulam a expressão de genes envolvidos no metabolismo da glicose e dos lipídeos. Por meio dessa via, as glitazonas melhoram a sensibilidade à insulina, promovendo maior captação de glicose pelos tecidos periféricos e reduzindo a gliconeogênese hepática.
- Efeitos cardiovasculares: estudos sugerem que as glitazonas apresentam benefícios adicionais, como redução da inflamação sistêmica, melhora da função endotelial e diminuição da progressão de lesões ateroscleróticas. Entretanto, seu uso é limitado por potenciais efeitos adversos, como retenção hídrica, ganho de peso e aumento do risco de insuficiência cardíaca e fraturas ósseas em populações específicas. Apesar dessas limitações, as glitazonas, como a pioglitazona, continuam sendo uma opção terapêutica valiosa em pacientes selecionados, particularmente naqueles com resistência significativa à insulina, e têm demonstrado potenciais benefícios cardiovasculares em estudos clínicos.

Inibidores da DPP-4

- Os inibidores da DPP-4 incluem fármacos como sitagliptina, saxagliptina, vildagliptina, linagliptina e alogliptina. Esses agentes atuam prolongando a meia-vida dos hormônios incretínicos, principalmente o *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) e o *glucose-dependent insulinotropic peptide* (GIP), resultando em maior secreção de insulina e supressão da secreção de glucagon.
- Evidências cardiovasculares: estudos pré-clínicos sugeriram que a inibição da DPP-4 poderia ter benefícios cardiovasculares devido à melhora da função endotelial, redução do estresse oxidativo e da inflamação vascular. No entanto, ensaios clínicos randomizados não confirmaram esses benefícios de forma consistente.

Neutralidade nos desfechos cardiovasculares em estudos como o *Trial evaluating cardiovascular outcomes with sitagliptin* (TECOS) e o *Saxagliptin assessment of vascular outcomes recorded in patients with diabetes mellitus (SAVOR)Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 53 trial* (SAVOR-TIMI 53).

Inibidores de SGLT-2

- Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2), como empagliflozina, dapagliflozina e canagliflozina, são uma classe de antidiabéticos orais que reduzem a reabsorção renal de glicose, promovendo glicosúria e redução da glicemia independente da insulina. Além do controle glicêmico, esses fármacos demonstraram benefícios cardiovasculares significativos em pacientes com DM2 e alto risco cardiovascular. São considerados medicamentos de primeira linha no tratamento do DM2 independente dos níveis de hemoglobina glicada.
- Benefícios cardiovasculares e renais: os benefícios cardiovasculares dos inibidores de SGLT2 vão além da redução da glicemia e incluem: redução da sobrecarga de volume via natriurese e diurese osmótica; melhora da função endotelial e redução da inflamação vascular; diminuição da rigidez arterial e do estresse oxidativo; aumento da cetogênese e eficiência energética cardíaca.
- Vários ensaios clínicos randomizados demonstraram os efeitos benéficos dos inibidores de SGLT2 na redução de eventos cardiovasculares e insuficiência cardíaca (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS e DAPA-HF).

Antidiabéticos injetáveis

Análogos do GLP-1

- Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1 RA) são uma classe de fármacos utilizados no tratamento do DM2, com benefícios comprovados na redução do risco cardiovascular. Os efeitos benéficos dos GLP-1 RA

incluem redução da inflamação e estresse oxidativo, melhora da função endotelial e redução da progressão da aterosclerose, efeitos favoráveis na pressão arterial e na lipídemia, e modulação do apetite e redução de peso corporal.

- O estudo *Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes LEADER* (liraglutida) e o *Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes – SUSTAIN-6* (semaglutida) foram os principais realizados e mostraram redução de eventos cardiovasculares maiores. Mais recentemente ocorreu a publicação do estudo SUMMIT que avaliou a tirzepatida, agonista de ação prolongada dos receptores GLP-1 e do polipeptídeo insulino-trópico dependente de glicose. Neste, observou-se redução dos principais desfechos clínicos de insuficiência cardíaca em pacientes com fração de ejeção preservada e obesidade.
- Com base nesses resultados agregados, juntamente com os inibidores de SGLT2, os agonistas do receptor de GLP-1 são considerados a terapia preferencial para redução da glicose em pacientes com DM2 e DCV aterosclerótica, independentemente do controle glicêmico e do uso concomitante de metformina.

Insulinas

- A insulina é fundamental no tratamento do DM1 e, em muitos casos, do DM2, especialmente em estágios avançados da doença.
- Embora a insulina seja essencial para o controle glicêmico, ela possui efeitos pró e antiaterogênicos. Observa-se melhora da captação de glicose, redução da glicotoxicidade e melhora da função endotelial em pacientes sensíveis à insulina. Entretanto, pode levar a ganho de peso, retenção de sódio e aumento da atividade simpática, potencialmente agravando a hipertensão e a resistência vascular. Além disso, episódios de hipoglicemia podem aumentar o risco de arritmias e eventos cardiovasculares adversos.
- Estudos como o *Outcome reduction with initial glargine intervention (ORIGIN)* avaliaram a segurança da insulina glargina e não mostraram aumento do risco de eventos cardiovasculares maiores, sugerindo um perfil neutro. No entanto, o risco pode variar

dependendo do controle glicêmico, presença de hipoglicemia e outros fatores metabólicos.

O Quadro 3.1 apresenta as características principais das diferentes classes de antidiabéticos.

Quadro 3.1 – Características principais das diferentes classes de antidiabéticos

Fármacos	Dose máxima	Vantagens	Desvantagens
Biguanidas: sensibilizador de insulina, redução da produção hepática de glicose			
Metformina	2550 mg	Baixo custo Perda de peso Melhora do perfil lipídico	Sintomas gastrointestinais Risco de acidose láctica
Glitazonas: sensibilizador de insulina, agonista PPAR-gama			
Pioglitazona	45 mg	Melhora do perfil lipídico ↓DCV	Retenção hídrica Anemia Fraturas Ganho de peso
Gliptinas: inibição da enzima DPP-4			
Linagliptina	5 mg	Neutros em relação ao peso e risco CV Boa tolerabilidade	–
Sitagliptina	100 mg		
Vildagliptina	50 mg bid		
Saxagliptin	5 mg		
Alogliptin	25 mg		
Sulfonilureias: aumento da produção endógena de insulina			
Glimepirida	8 mg	Baixo custo Eficácia (↓HbA1c em 1,5-2%)	Hipoglicemia Ganho de peso
Gliclazida	120 mg		
Glibenclamida	15 mg		
Metiglinidas: aumento da produção endógena de insulina			
Nateglinida	120 mg / refeição	Controle da hiperglicemia pós-prandial	Hipoglicemia Ganho de peso
Repaglinida	2 mg / refeição		

continua

conclusão

Inibidores da alfa-glucosidase: diminuição da absorção de carboidratos no trato gastrointestinal			
Acarbose	300 mg/dia	Prevenção do DM2	Flatulência Intolerância gastrointestinal
Análogos GLP-1: aumento do GLP-1			
Exenatide ER	2 mg/semana	Perda de peso Melhora do perfil lipídico ↓PA sistólica ↓DCV (liraglutida e semaglutida)	Alto custo Efeitos gastrointestinais (náusea, diarreia) Injetável
Lixisenatide	300 mg		
Semaglutida oral	2,4 mg		
Dulaglutida	20 mcg		
Liraglutida	1,8 mg		
Glifozinas: inibidores SGLT2			
Canaglifozina	25 mg	Perda de peso ↓DCV ↓Progressão da albuminúria ↓PA sistólica	Custo Infecção genital
Empaglifozina	25 mg		
Dapaglifozina	10 mg		

Legenda: DCV – doença cardiovascular; DPP-4 – *dipeptidyl peptidase-4*; GLP-1 – *glucagon-like peptide-1*; PPAR-gama – receptores ativados por proliferadores de peroxissoma gama; PA – pressão arterial; SGLT2 – *sodium-glucose cotransporter 2*; CV – cardiovascular; DM2 – diabetes mellitus tipo 2

Considerações práticas

- A escolha do antidiabético requer abordagem personalizada com base no perfil do paciente (risco cardiovascular, função renal, peso etc.).
- O tratamento para DM em pacientes com risco cardiovascular elevado deve priorizar fármacos com benefícios comprovados na redução de eventos cardiovasculares e mortalidade. A metformina permanece como primeira linha, porém inibidores de SGLT2 (empaglifozina, dapaglifozina) e agonistas do GLP-1 (liraglutida,

semaglutida, dulaglutida, tirzapatida) devem ser considerados no tratamento inicial, tendo em vista os seus benefícios.

- Combinações terapêuticas e sinergias devem ser consideradas em situações específicas. Monitoramento rigoroso e ajuste das metas glicêmicas estão associados a melhores resultados.

Futuras perspectivas

Futuras perspectivas no tratamento do diabetes incluem o desenvolvimento de novas terapias combinadas, como agonistas duplos e triplos que atuam em múltiplas vias metabólicas. A medicina de precisão avança com o uso de biomarcadores para personalizar o tratamento, otimizando a resposta terapêutica. Além disso, desafios persistem em populações específicas, como idosos e pacientes com polifarmácia ou insuficiência cardíaca, exigindo estratégias individualizadas para minimizar riscos e maximizar benefícios clínicos.

Em síntese, o manejo do DM evoluiu significativamente nos últimos anos, incorporando novas estratégias terapêuticas que vão além do controle glicêmico e impactam diretamente na redução do risco cardiovascular e da mortalidade. Evidências robustas demonstram que o uso de inibidores de SGLT2 e agonistas do GLP-1 deve ser priorizado em pacientes com alto risco cardiovascular, dada sua eficácia na prevenção de eventos ateroscleróticos e insuficiência cardíaca.

A escolha do antidiabético deve ser baseada em abordagem individualizada, considerando fatores como risco cardiovascular, função renal, peso e risco de hipoglicemia. Além disso, a metformina continua sendo a base do tratamento, mas a incorporação precoce de agentes com benefícios cardiovasculares demonstrados se tornou essencial na prática clínica.

Bibliografia consultada

Bertoluci MC, Moreira RO, Faludi A, Izar MC, Schaan BD, Valerio CM, et al. Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM). *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:53.

Das SR, Everett BM, Birtcher KK, Brown JM, Januzzi JL Jr, Kalyani RR, et al. 2020 Expert Consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(9):1117-45.

Deedwania P, Acharya T. Cardiovascular protection with anti-hyperglycemic agents. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2019;19(3):249-57.

Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129-39. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009;361(10):1028. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009;361(10):1024-5.

Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2197-206. Erratum in: *N Engl J Med*. 2015;373(2):198.

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.

Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043-140. Erratum in: *Eur Heart J*. 2023;44(48):5060. Erratum in: *Eur Heart J*. 2024;45(7):518.

Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2021;372:m4573.

Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group; Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brillon D, Backlund JY, et al. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA*. 2015;313(1):45-53.

Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hiraakawa Y, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1392-40.

Controle da Hipertensão Arterial Sistêmica no Diabetes Mellitus



Roberta Arnoldi Cobas¹
Andréa Araujo Brandão²

¹Doutorado em Ciências pela UERJ

Professora Associada do Departamento de Medicina Interna da UERJ

²Doutorado em Medicina (Área de Cardiologia) pela UFRJ

Professora Titular de Cardiologia da UERJ

A hipertensão arterial (HA) é um importante fator de risco modificável em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), aumentando significativamente o risco de complicações cardiovasculares (CV) e renais. Segundo diretrizes nacionais, o DM2 é considerado uma condição de alto risco CV independente da presença de lesão em órgão-alvo (LOA).

Sendo assim, o controle da HA em pacientes com DM2 exige uma abordagem terapêutica efetiva e intensiva para minimizar riscos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Nos indivíduos com DM2, obtém-se a prevenção da morbidade e da mortalidade com o controle da glicemia, da pressão arterial (PA) e com o controle dos outros fatores de risco CV.

Além disso, não é raro o paciente com HA e DM2 demonstrar níveis satisfatórios de PA na consulta e valores elevados na monitorização ambulatorial da PA (MAPA) ou na monitorização residencial da PA (MRPA), caracterizando, assim, a hipertensão mascarada. Tal observação reforça a necessidade de medidas da PA fora do consultório para uma melhor avaliação de controle no paciente com HA e DM2.

Avaliação inicial

A avaliação inicial do paciente inclui a confirmação do diagnóstico de HA, a investigação de causa secundária quando indicado, estratificação de risco cardiovascular e pesquisa de LOA.

Alguns dados devem ser considerados para o adequado manejo e controle da HA e serão descritos a seguir:

Anamnese

- Idade: necessidade de prevenir gestação em mulheres em idade fértil ao prescrever medicações com perfil teratogênico.
- Idade de início da HA: importante para guiar suspeita de HA secundária, quando o início de HA ocorrer antes dos 30 anos ou início de HA grave após os 55 anos, associada à doença renal crônica (DRC) e à insuficiência cardíaca.
- Sintomas associados: considerar aqueles que sugiram LOA ou HA secundária como, por exemplo, dispneia, edema, cefaleia, tontura, palpitações, claudicação intermitente, dor torácica.
- Uso de fármacos, drogas ou suplementos que possam interferir na PA como, por exemplo, anti-inflamatórios, contraceptivos orais contendo estrógenos, antidepressivos tricíclicos, descongestionantes nasais.
- História de doença cardiovascular estabelecida, DRC, comorbidades.
- História familiar de HA e DCV precoce.
- Aspectos psicossociais e socioeconômicos que possam interferir na compreensão e na adesão à prescrição, incluindo a rede de suporte familiar. Investigar hábitos de vida, como dieta rica em sódio, sedentarismo, padrão de sono, consumo de álcool e tabagismo.

Exame físico

- Medição da PA no consultório com técnica e instrumentos adequados, preferencialmente por método oscilométrico (automatizado). Devem ser realizadas medidas repetidas em ambos os braços, com o paciente em repouso por pelo menos

5 minutos, utilizando manguito adequado ao tamanho do braço. Diferenças de PA sistólica (PAS) >15 mmHg entre os braços podem sugerir doença arterial obstrutiva (estenose de artéria subclávia) e devem ser investigadas. Para o diagnóstico de HA, utilizando-se isoladamente a PA de consultório, devem ser realizadas medições repetidas em duas ou mais visitas com intervalo de dias ou semanas, exceto se o paciente já apresenta LOA ou doença CV. A PA deve também ser medida em posição ortostática, sendo a hipotensão ortostática definida por redução na PAS \geq 20 mmHg ou na PA diastólica (PAD) \geq 10 mmHg após 3 minutos em pé.

- Medição da PA fora do consultório: é fundamental para a exclusão de efeito do avental branco e hipertensão mascarada, situações nas quais os níveis de PA medidos no consultório são discordantes dos medidos fora do consultório. Entre pacientes normotensos com DM2, referenciados a um centro terciário na Índia, foi identificada hipertensão mascarada em 66% através de MAPA, que estava associada à hipertrofia ventricular esquerda e DRC.

Os níveis pressóricos fora do consultório para avaliação diagnóstica podem ser obtidos através da MAPA em 24 horas e da MRPA, a qual é realizada pelo paciente utilizando equipamentos semiautomáticos ou automáticos validados e preferencialmente de braço, após treinamento adequado e seguindo critérios pré-estabelecidos.

- Medição de peso, altura, índice de massa corporal (IMC) e circunferência abdominal.
- Exame do ictus (desvio e propulsão à palpação), pesquisa de bulhas acessórias (presença de B3 ou B4), arritmias, sopros. Palpação e ausculta das artérias carótidas, verificação de estase jugular e palpação de tireoide.
- Exame de extremidades: pesquisa de edema, palpação de pulsos periféricos.
- Exame do sistema respiratório: ausculta de estertores, roncos e sibilos.

- Palpação e ausculta de abdome: sopros, massas abdominais (podem sugerir causas secundárias ou LOA).
- Investigação de déficits motores ou sensoriais ao exame neurológico.
- Realização de fundoscopia ou retinografia (quando disponível) para pesquisa de sinais de retinopatia hipertensiva.

Exames laboratoriais

Os exames têm por objetivo avaliar o controle da glicemia, a presença de fatores de risco CV e de LOA clínica ou subclínica. São obrigatórios para todos os pacientes na primeira avaliação e depois, pelo menos, anualmente.

- Glicose e Hemoglobina glicada
- Potássio plasmático
- Colesterol total, HDL-c e triglicerídeos plasmáticos
- Ácido úrico plasmático
- Creatinina plasmática com estimativa do ritmo de filtração glomerular (CKD-EPI) e Albuminúria para investigação de DRC
- Análise de urina
- ECG: investigação de hipertrofia ventricular esquerda
- Índice tornozelo-braquial para investigação de doença arterial obstrutiva

Início de tratamento e metas pressóricas

De acordo com as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (DBHA), o paciente com diagnóstico de DM2 e HA (PA $\geq 140/90$ mmHg) ou pré-hipertensão (PA 130-139 mmHg e/ou 85-89 mmHg) é um paciente de alto risco CV. Assim, as medidas não medicamentosas e o tratamento medicamentoso devem ser instituídos em todo paciente com diabetes e PA $\geq 130/85$ mmHg.

A redução da PA e o alcance da meta pressórica são fundamentais para a redução do risco de desfechos CV e mortalidade. Entretanto, a meta

pressórica a ser alcançada em pacientes com HA e DM2 tem sido alvo de intenso debate na última década, desde a publicação do estudo ACCORD.

O estudo ACCORD comparou meta pressórica mais intensiva para PAS (PAS<120 mmHg) versus a meta padrão (PAS<140 mmHg) em pacientes com DM2. Após seguimento de 4,7 anos, não houve benefício da redução mais intensa da PA. É possível que o poder estatístico do estudo não tenha sido suficiente e/ou que a dupla-intervenção sobre PA e glicemia tenham gerado interação, não permitindo mostrar diferença a favor da meta de PA mais rigorosa.

A partir do estudo ACCORD, algumas meta-análises procuraram explorar o impacto de reduções mais intensas da PA no paciente com DM2 e mostraram que a redução da PA <130/80 mmHg seria benéfica e segura em pacientes com DM2.

Recentemente, o estudo chinês BPROAD mostrou redução significativa de 21% da incidência de desfechos CV maiores com tratamento intensivo (PAS<120 mmHg) comparado ao tratamento padrão em pacientes com DM2.

Assim, a DBHA e outras diretrizes internacionais recomendam a **meta pressórica <130/80 mmHg para pacientes com DM2**. Vale ressaltar que a maioria das diretrizes coloca o limite inferior da meta, ou seja, recomenda não reduzir a PA abaixo de 120/70 mmHg, por razões de segurança, notadamente em indivíduos portadores de doença coronariana. O alcance da meta pressórica deve ser confirmado pela MAPA ou MRPA, sempre que possível.

Metas mais intensivas para situações clínicas como o DM2 impõem maior cuidado no monitoramento de eventos adversos, em especial a hipotensão ortostática, a função renal e a hipercalemia. Atenção especial aos pacientes muito idosos (>85 anos), indivíduos com hipotensão ortostática sintomática, com fragilidade de grau moderado a grave, independentemente da idade, pacientes com expectativa de vida <3 anos ou com doenças associadas que elevam seu risco global de complicações, como por exemplo a DRC avançada. Nesses casos, a PA deve ser reduzida até o máximo tolerado pelo indivíduo e as reavaliações devem ser mais frequentes.

Tratamento da hipertensão arterial em pacientes com diabetes

Indivíduos com DM2 devem ser alvo de intervenções não medicamentosas, tais como: manter $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$, adotar dieta tipo DASH (aumento no consumo de frutas, hortaliças, laticínios com baixo teor de gordura e cereais integrais, além de consumo moderado de oleaginosas e redução no consumo de gorduras, doces e bebidas com açúcar e carnes vermelhas), exercícios físicos regulares (pelo menos 150 minutos por semana de atividade física moderada), redução do consumo de sal para 2 g de sódio/dia, não beber bebida alcoólica diariamente e em quantidades exageradas e cessação do tabagismo, se presente.

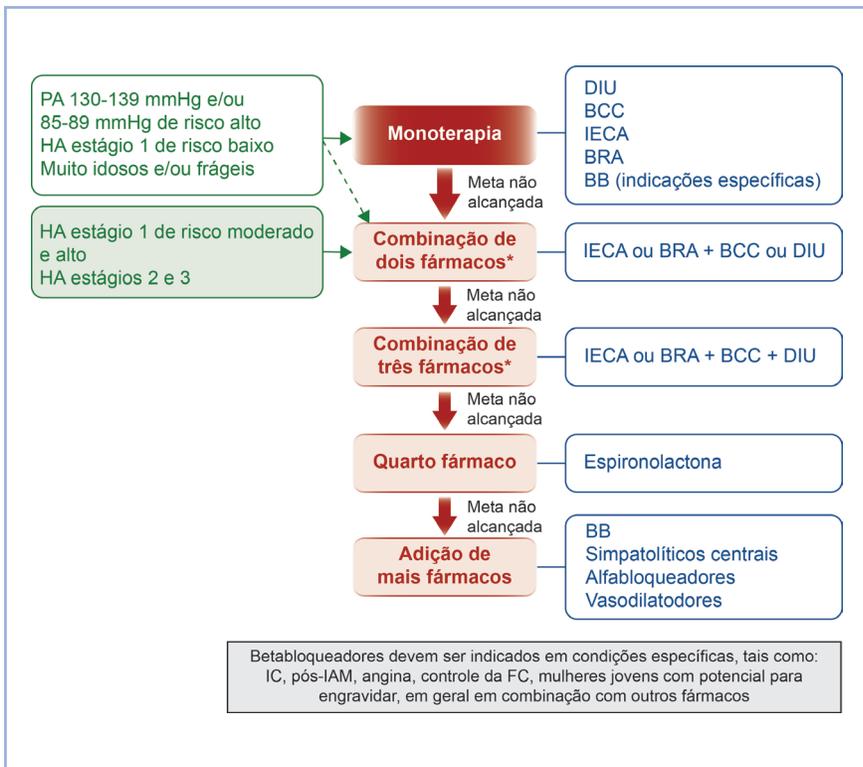
No entanto, o tratamento medicamentoso se impõe para a imensa maioria dos pacientes com DM2. Todos os medicamentos anti-hipertensivos podem ser usados em pacientes com diabetes. Evidências suportam o uso preferencial dos bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), com o intuito de prevenir LOA, em especial na incidência e progressão da DRC.

Como se observa na Figura 4.1, o início do tratamento deve ser feito com associação de fármacos, utilizando um bloqueador do SRAA – inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueador do receptor da angiotensina II (BRA) – associado a um bloqueador dos canais de cálcio (BCC) ou diurético tiazídico ou similar (DIU). Caso a meta pressórica não seja alcançada, após otimização das doses máximas toleradas, a prescrição deve avançar para uma combinação tripla envolvendo um IECA ou BRA associado a BCC e DIU. As combinações de fármacos duplas e triplas devem ser preferencialmente em comprimido único. Essa estratégia terapêutica aumenta a eficácia anti-hipertensiva, reduz a incidência de eventos adversos, aumenta a adesão ao tratamento, reduz a inércia terapêutica e confere maior proteção CV. O quarto fármaco deve ser a espirolactona.

Os inibidores da SGLT2 (iSGLT2) e os agonistas do GLP-1 (aGLP-1) demonstraram redução de complicações macro e microvasculares no DM2. Além do controle da glicose, os iSGLT2 demonstraram proteção contra insuficiência cardíaca e desfechos renais, enquanto os aGLP-1 mostraram uma redução de desfechos CV e perda de peso considerável. Esses medicamentos devem ser usados em especial em pacientes com

DM2 e evento CV prévio, com LOA ou múltiplos fatores de risco CV. Esses medicamentos podem reduzir a PA de consultório e na MAPA, o que pode contribuir para o alcance do controle pressórico. Em pacientes com doença renal relacionada ao DM2, a finerenona, antagonista mineralocorticoide não esteroidal demonstrou proteção cardíaca e renal, além de reduções pequenas da PA.

Figura 4.1 – Fluxograma do tratamento medicamentoso da HA – DBHA 2021



Legenda: DBHA – Diretrizes Brasileiras de hipertensão arterial; PA – pressão arterial; HA – hipertensão arterial; DIU – diurético tiazídico; BCC – bloqueador dos canais de cálcio; IECA – inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA – bloqueador do receptor da angiotensina; BB – betabloqueador; IC – insuficiência cardíaca; IAM – infarto agudo do miocárdio; FC – frequência cardíaca

Nota: * Otimizar doses, preferencialmente em comprimido único.

Acompanhamento do paciente

Monitoramento regular

- Reavaliar a PA a cada 2-4 semanas após início ou ajuste do tratamento.
- Monitorar os níveis pressóricos:
 - A automedida da PA (AMPA), diferentemente da MRPA, não obedece a nenhum protocolo pré-estabelecido, sendo realizada pelo paciente de forma aleatória, utilizando equipamentos semiautomáticos ou automáticos, em sua própria residência ou em espaços públicos. Não deve ser utilizada para diagnóstico, entretanto é útil no acompanhamento dos pacientes. Sugere-se um número mínimo de sete medidas realizadas no período de 16-72 horas, utilizando-se equipamento oscilométrico validado, preferencialmente de braço. Equipamentos de punho não devem ser estimulados, entretanto, caso sejam utilizados, são preferíveis aqueles validados, com sensor de altura e movimento. Os pacientes devem ser treinados para realizar as medidas com técnica adequada.
 - Caso a PA permaneça elevada com três ou mais fármacos, confirmada pela MAPA ou MRPA, define-se a HA resistente (HAR). É importante considerar a possibilidade de HA pseudorresistente, quando a falha no controle pressórico ocorre por efeito do avental branco, medição com técnica inadequada, má adesão ou terapêutica submáxima.
 - Pacientes com HAR e também aqueles previamente bem controlados e com boa adesão ao tratamento, mas que apresentem elevação recente da PA, devem ser investigados para causas secundárias de HA como síndrome da apneia obstrutiva do sono, hipertensão renovascular (estenose de artéria renal) e doença do parênquima renal.
- Monitorar efeitos colaterais das medicações.
- Educar os pacientes quanto a sinais de alerta para buscar atendimento médico como tonturas e hipotensão.
- Considerar encaminhamento para especialista na presença de HA resistente ou complicações associadas.

Bibliografia consultada

ACCORD Study Group; Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1575-85.

American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of care in diabetes – 2024. *Diabetes Care.* 2024;47 (Suppl 1):S179–S218.

Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Diretrizes Brasileiras de hipertensão arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(3):516-658.

Bi Y, Li M, Liu Y, Li T, Lu J, Duan P, et al. BPROAD Research Group. Intensive blood-pressure control in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2024 Nov 16. Online ahead of print.

Feitosa ADM, Barroso WKS, Mion Junior D, Nobre F, Mota-Gomes MA, Jardim PCBV, et al. Diretrizes Brasileiras de medidas da pressão arterial dentro e fora do consultório – 2023. *Arq Bras Cardiol.* 2024;121(4):e20240113.

Gupta H, Vidhale T, Pustake M, Gandhi C, Roy T. Utility of ambulatory blood pressure monitoring in detection of masked hypertension and risk of hypertension mediated organ damage in normotensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Blood Press.* 2022;31(1):50-7.

Izar MCO, Fonseca FAH, Faludi AA, Araújo DB, Bertoluci M. Manejo da hipertensão arterial no diabetes. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2023).* [Internet]. [acesso em 2025 jan. 25]. Disponível em: <<https://diretriz.diabetes.org.br/manejo-da-hipertensao-arterial-no-diabetes>>

Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023;41(12):1874-2071.

McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J.* 2024;45(38):3912-4018.

Narkiewicz K, Kjeldsen SE, Egan BM, Kreutz R, Burnier M. Masked hypertension in type 2 diabetes: never take normotension for granted and always assess out-of-office blood pressure. *Blood Press.* 2022;31(1):207-9.

Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2017;35(5):922-44.

Yang Q, Zheng R, Wang S, Zhu J, Li M, Wang T, et al. Systolic blood pressure control targets to prevent major cardiovascular events and death in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Hypertension.* 2023;80(8):1640-53.

Sergio Emanuel Kaiser¹
Joana Rodrigues Dantas²

¹Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Experimental pela UERJ

Professor Associado de Medicina Interna da UERJ

²Doutorado em Nutrologia pela UFRJ

Endocrinologista do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – UFRJ

A dislipidemia, presente nos indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), contribui de forma significativa para o aumento do risco cardiovascular dessa população. Pacientes com DM2 têm duas a quatro vezes mais chances de apresentar doença cardiovascular (DCV) e/ou acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, ao passo que as chances de morrer por qualquer causa aumentam em 1,5 vez a 3,6 vezes.

A alteração lipídica característica no DM2 é a hipertrigliceridemia associada a baixos níveis de HDL-colesterol (HDLc) e a presença de LDL-colesterol (LDLc) pequena e densa. As concentrações do LDLc não apresentam diferenças significativas em relação às documentadas em indivíduos sem diabetes, porém essas partículas têm maior potencial aterogênico. Essas alterações no perfil lipídico decorrem primariamente de resistência à insulina (RI) associada à relativa insulinopenia presente nos pacientes com DM2, resultando em maior síntese de moléculas ricas em triglicerídeos e menor depuração de seus remanescentes. Esse perfil pró-aterogênico é exacerbado pelo maior estresse oxidativo e glicação das partículas de LDLc relacionadas à hiperglicemia, além da maior hiperlipidemia pós-prandial, associada à redução da depuração de remanescentes de quilomícrons, cuja associação com maior risco cardiovascular é, também, documentada.

Portanto, pacientes com DM2 frequentemente apresentam um perfil lipídico característico, conhecido como dislipidemia diabética, que inclui:

- Elevação dos níveis de triglicerídeos.
- Redução dos níveis de HDLc.
- Presença de LDLc mais aterogênico (partículas pequenas e densas).
- Maior concentração plasmática de remanescentes de quilomícrons e VLDL-colesterol.
- Maior concentração plasmática de apolipoproteína B (Apo B).

Essas alterações contribuem para um maior risco de formação de placas ateroscleróticas, destacando a necessidade de intervenções terapêuticas precoces e efetivas.

As calculadoras de risco cardiovascular são imprecisas para os pacientes com DM2, mas poderão ser utilizadas em alguns casos nos pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (DM1). O início da terapia hipolipemiante para redução dos níveis de LDLc, sua intensidade e necessidade de associação de fármacos será guiada principalmente pela idade e presença dos chamados fatores estratificadores de risco (tratado em capítulo inicial deste Manual). A partir do risco cardiovascular estabelecido, será indicado o uso de medicação hipolipemiante, considerando a meta de LDLc (Quadro 5.1). Em pacientes com DM2 com níveis de triglicerídeos ≥ 200 mg/dL, o colesterol não-HDL deve ser considerado para a definição de metas, uma vez que os níveis de LDLc calculados pela fórmula de Friedewald resultam em valores inferiores às concentrações reais. Como todas essas partículas aterogênicas apresentam uma única molécula de Apo B em sua composição, algumas diretrizes recomendam a dosagem direta de Apo B como indicador mais preciso do risco cardiovascular referente a lipídeos, nessa população. Sua determinação inclui um custo adicional, embora não elevado, e não se encontra disponível para uso no Sistema Único de Saúde (SUS). O Quadro 5.2 exibe os alvos de Apo B conforme o risco cardiovascular.

Quadro 5.1 – Risco cardiovascular e metas para controle de LDLc e colesterol não-HDL em indivíduos com DM2

Categorias de risco de eventos cardiovasculares	Taxa de eventos anualizada	Meta para LDLc	Meta para colesterol não-HDL
Baixo	<1%	<100 mg/dL	<130 mg/dL
Intermediário (moderado)	1% a 2%	<100 mg/dL	<130 mg/dL
Alto	2% a 3%	<70 mg/dL	<100 mg/dL
Muito alto	>3%	<50 mg/dL	<80 mg/dL

Legenda: DM2 – diabetes mellitus tipo 2; LDLc – LDL colesterol

Quadro 5.2 – Risco cardiovascular e metas de Apo B

Categorias de risco de eventos cardiovasculares	Níveis de Apo B recomendados
Baixo	<100 mg/dL
Intermediário (moderado)	<100 mg/dL
Alto	<80 mg/dL
Muito alto	<65 mg/dL

Legenda: Apo B – apolipoproteína B

Para pacientes de ambos os sexos em risco intermediário de eventos cardiovasculares (risco anual entre 1-2%), o LDLc deve ser mantido em níveis <100 mg/dL e o colesterol não-HDL em <130 mg/dL. Em pacientes de ambos os sexos com alto risco de eventos cardiovasculares (2-3% ao ano), o LDLc deve ser mais intensamente reduzido e mantido em níveis <70 mg/dL. Para o colesterol não-HDL, a meta recomendada – sempre 30 mg/dL acima do LDLc – é de níveis abaixo de 100 mg/dL. Para aqueles de muito alto risco cardiovascular, recomenda-se baixar intensamente os níveis de LDLc a <50 mg/dL e colesterol não-HDL a <80 mg/dL.

As metas recomendadas para LDLc e colesterol não-HDL em indivíduos adultos com DM2 estão resumidas no Quadro 5.1.

Terapia hipolipemiante para o controle dos níveis séricos de LDLc

– Inibidores da 3-hidroximetil-3-metilglutaril coenzima A (Estatinas)

As estatinas constituem a primeira escolha de tratamento hipolipemiante em indivíduos com DM2. Meta-análises, envolvendo milhares de pacientes, evidenciaram uma relação constante entre a redução dos níveis de LDLc com estatinas e a redução no risco relativo de eventos cardiovasculares ateroscleróticos: para cada 39 mg/dL de redução na concentração de LDLc, o risco relativo diminuiu cerca de 21-23%, independentemente do diagnóstico de diabetes e mesmo em indivíduos considerados de baixo risco cardiovascular. Um estudo multicêntrico de prevenção primária, especificamente executado em pacientes com DM2, comparou 10 mg de atorvastatina versus placebo e foi interrompido precocemente devido à inequívoca eficácia do fármaco na prevenção de eventos cardiovasculares ateroscleróticos; durante 3,9 anos em média de acompanhamento, a atorvastatina reduziu em 37% o risco de evento cardiovascular aterosclerótico.

Importante ressaltar que os benefícios derivados do uso de estatinas dependem do tempo em uso e, portanto, da adesão ao tratamento e da magnitude da redução do LDLc. A prevalência de intolerância verdadeira a estatinas é baixa e, na maior parte das vezes, relacionada a efeito nocebo e influência de opiniões desprovidas de base científica disseminadas em redes sociais. Em caso de mialgia relacionada ao uso de estatina, a abordagem deve privilegiar a redução da dose ou a troca por outra da mesma classe antes de optar pelo uso de outro hipolipemiante “não estatina”. A dose tolerada de estatina pelo paciente pode ser associada a outro medicamento redutor do LDLc a fim de potencializar esse efeito.

As estatinas podem ser classificadas como média e alta potência de acordo com o potencial de redução do LDLc, sendo considerada média potência uma redução de 30-50% do LDLc inicial, e alta potência uma redução >50%. O Quadro 5.3 descreve as estatinas de acordo com a dose e a potência.

Quadro 5.3 – Dose das estatinas segundo a sua potência

Estatina	Média potência	Alta potência
Sinvastatina	20-40 mg	
Lovastatina	40 mg	
Pravastatina	40-80 mg	
Fluvastatina	80 mg	
Atorvastatina	10-20 mg	40-80 mg
Rosuvastatina	5-10 mg	20-40 mg
Pitavastatina	2-4 mg	

Uma questão passível de controvérsias refere-se ao momento de início do tratamento com estatinas em indivíduos com DM2. Segundo a diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), homens com idade <38 anos e mulheres com idade <46 anos, sem doença cardiovascular, renal ou lesões em órgãos-alvo, seriam considerados de baixo risco para eventos cardiovasculares (menos de 1% ao ano) mas poder-se-ia considerar o uso de uma estatina de moderada potência a fim de atingir uma concentração de LDLc <100 mg/dL (ou colesterol não-HDL <130 mg/dL). Essa abordagem, contudo, não é referendada pelas mais recentes diretrizes europeias de doença cardiovascular em diabetes, devido à inexistência de evidências claras de benefício em indivíduos <40 anos. Em adultos entre 20-39 anos, as diretrizes 2025 da *American Diabetes Association* (ADA) admitem o início da terapia hipolipemiante com estatinas, associadas a mudanças no estilo de vida, apenas na eventualidade da concomitância com outros fatores de risco cardiovascular, devendo a abordagem ser individualizada. Atenção especial às mulheres em idade fértil para a orientação com anticoncepção na indicação do uso da estatina, ainda por falta de dados evidentes de segurança.

– Ezetimiba

Seu mecanismo de ação consiste em inibir a absorção de colesterol pelas bordas “em escova” das vilosidades intestinais, graças ao bloqueio de uma enzima transportadora específica. Trata-se de um fármaco muito seguro e de baixo potencial para efeitos adversos. Se administrado isoladamente, o efeito sobre a redução do LDLc é modesto, variando entre 15-17%. Porém sua associação com estatina promove redução mais acentuada dos níveis de LDLc, estimado em 40% ou mesmo 50%. No subgrupo de 4933 pacientes com DM2 com história prévia de síndrome coronariana aguda (SCA) do estudo IMPROVE-IT, a adição de 10 mg de ezetimiba a 40 mg de sinvastatina propiciou redução adicional de 15% no risco relativo e de 5% no risco absoluto do desfecho primário composto, em comparação ao subgrupo sem diabetes.

Algumas diretrizes internacionais preconizam como primeira linha de tratamento em pacientes com história recente de SCA, o uso da combinação de estatina de alta potência com ezetimiba, independentemente da existência de diabetes, a fim de reduzir o mais rapidamente possível a taxa de LDLc. Dados de mundo real, obtidos a partir de registros de grande número de pacientes após SCA, corroboram a percepção de maior redução no risco de um novo evento aterosclerótico no subgrupo tratado logo de início com terapia combinada, e cujos níveis de LDLc permanecem baixos ao longo do tempo. Ezetimiba ainda não é disponibilizado para distribuição no SUS.

– Inibidores da proroteína convertase subtilisina kexina 9 (PCSK9)

Essa potente classe de hipolipemiantes é representada pelos anticorpos monoclonais evolocumabe e alirocumabe. Este último teve sua comercialização descontinuada no Brasil em 2024. O estudo duplo-cego FOURIER avaliou a eficácia do evolocumabe contra placebo em pacientes de muito alto risco cardiovascular cujos níveis de LDLc não atingiam as metas preconizadas por diretrizes, apesar do uso de estatinas nas doses máximas toleradas. Ao final de 2,2 anos de acompanhamento, o uso do anticorpo monoclonal reduziu em 15% o risco de um desfecho composto por morte cardiovascular, infarto não fatal, AVC, revascularização miocárdica e angina instável.

Uma subanálise pré-especificada mostrou benefício e segurança equivalentes proporcionado por evolocumabe em mais de 11 mil pacientes com diabetes e mais de 16 mil pacientes sem diabetes. Resultados similares foram documentados para alirocumabe em pacientes acometidos por SCA, em que a redução do risco relativo do desfecho primário foi semelhante em indivíduos com e sem DM2, mas a redução no risco absoluto foi quase o dobro entre aqueles com diagnóstico de diabetes (2,3% vs. 1,2%).

Não há registro de aumento na incidência de novos casos de diabetes relacionados ao uso contínuo de inibidores de PCSK9. Recentemente, uma extensão do estudo EBBINGHAUS por até sete anos de acompanhamento, não revelou quaisquer alterações cognitivas relacionadas ao uso contínuo de evolocumabe, mesmo em pacientes cujos níveis de LDLc eram persistentemente mantidos abaixo de 30 mg/dL. Evolocumabe é administrado como solução injetável por via subcutânea e pode ser autoaplicado, na dose padrão de 140 mg a cada 15 dias. Em função de seu elevado custo, este medicamento não é disponibilizado no SUS e, mesmo fora dele, o uso continuado a longo prazo pode representar um obstáculo à adesão ao tratamento.

– Inclisirana

Trata-se de um composto baseado na tecnologia de silenciamento do RNA responsável pela transcrição da enzima PCSK9 no citoplasma. Recentemente aqui introduzida para administração subcutânea, a inclisirana administrada a pacientes tratados com doses máximas toleráveis de estatinas promove uma redução média adicional do LDLc estimada em 50%, sustentada ao longo do tempo. Como vantagens, destacam-se a administração subcutânea a cada seis meses (com uma única dose de reforço três meses após a primeira dose) e a ótima tolerabilidade, não obstante a maior frequência de reações cutâneas, quase sempre leves e de breve duração. O alto custo do produto representa um fator limitante à sua disseminação. Não há até então, evidência de aumento na incidência de novos casos de diabetes associada ao uso de inclisirana e os estudos comprobatórios de seu efeito sobre desfechos clínicos relevantes ainda seguem em andamento.

– Ácido bempedoico

O ácido bempedoico é um inibidor da ATP citrato liase presente nos hepatócitos, inibindo a síntese endógena de colesterol e aumentando a expressão de receptores de colesterol. Desempenha um papel significativo no manejo de DCV, particularmente em pacientes intolerantes a estatinas ou que requeiram redução adicional do LDLc apesar do uso de estatinas e ezetimiba. A dose é de 180 mg diários em comprimido oral, proporcionando, em uso isolado, uma redução de LDLc de aproximadamente 23%. Em associação com ezetimiba, o potencial de redução do LDLc chega a 38%.

O estudo CLEAR Outcomes demonstrou, em pacientes intolerantes a estatinas, efetiva redução dos níveis de LDLc pelo ácido bempedoico, tendo proporcionado uma redução de 13% em eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE). Uma análise pré-especificada no grupo de pacientes com DM2 mostrou um benefício ainda maior, com redução de 17% no risco relativo de MACE em comparação ao placebo.

No Quadro 5.4 estão resumidas as reduções médias do LDLc obtidas com as medicações hipolipemiantes.

Quadro 5 4 – Potencial de redução do LDLc com as medicações hipolipemiantes em monoterapia e combinadas

Tratamento	Redução média do LDLc (%)
Estatina de moderada potência	30-50
Estatina de alta potência	50
Estatina de moderada potência + ezetimiba	50
Estatina de alta potência + ezetimiba	65
Inibidor da PCSK9	60
Inibidor da PCSK9 + estatina de alta potência	75
Inibidor da PCSK9 + estatina de alta potência + ezetimiba	85
Inclisirana + estatina de alta potência	60
Ácido bempedoico	23
Ácido bempedoico + ezetimiba	38

Legenda: LDLc – LDL-colesterol; PCSK9 – inibidores da proproteína convertase subtilisina kexina 9

Fonte: adaptado de Sociedade Brasileira de Diabetes, 2024.

Abordagem do risco cardiovascular associado à hipertrigliceridemia

Terapia hipolipemiante para o controle dos níveis séricos de triglicérides (TG)

– Fibratos

Como a hipertrigliceridemia é frequente em pacientes com DM2, questiona-se a importância do uso dos fibratos na redução do risco cardiovascular desses pacientes. O estudo ACCORD Lipid avaliou a combinação de fenofibrato + estatinas comparada à terapia habitual com estatina em pacientes com DM2 e não demonstrou redução significativa nos MACE em comparação com uso apenas de estatinas. Da mesma forma, o estudo FIELD não encontrou redução significativa nos eventos coronarianos com o uso de fenofibrato em uma população de indivíduos com DM2 sem uso de estatina, embora tenha havido diminuição nos infartos do miocárdio não fatais e na incidência de retinopatia diabética.

Uma meta-análise mostrou que os fibratos podem reduzir o risco de MACE, mas esse efeito parece mais relacionado à redução do colesterol LDL do que à diminuição dos triglicérides. Análises de subgrupos sugerem que os fibratos poderiam beneficiar pacientes com perfis lipídicos específicos, tais como triglicérides elevados e colesterol HDL baixo, mas por se tratar de análises não pré-especificadas, as conclusões carecem de confiabilidade para recomendar o uso de fibratos na redução do risco cardiovascular em pacientes com DM2.

Por fim, o estudo PROMINENT investigou o uso de pema-fibrato para reduzir o risco cardiovascular em 10 497 pacientes com DM2 e hipertrigliceridemia leve a moderada (200-500 mg/dL e HDL <40 mg/dL). Foi interrompido precocemente por não demonstrar quaisquer diferenças estatisticamente significativas entre os grupos tratados com pema-fibrato e placebo. Além disso, o uso do fármaco foi associado a aumento na incidência de eventos renais adversos e tromboembolismo venoso.

Uso de fibratos:

- Sempre iniciar se TG >880 mg/dL.
- Considerar se TG entre 400-880 mg/dL apesar das medidas dietéticas.

- Em indivíduos com TG moderadamente elevado (150-400 mg/dL), as estatinas devem ser indicadas para redução do risco cardiovascular. Estatinas de alta potência podem promover modestas reduções nos níveis de TG, estimadas em 10-30%.

– Ácidos graxos ômega-3

Dotados de potenciais benefícios cardiovasculares, os ácidos graxos ômega-3, especificamente o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosa-hexaenoico (DHA) têm sido amplamente estudados, mas os estudos clínicos demonstraram resultados conflitantes, mesmo se obtendo redução de níveis de triglicérides em até 30%. Para obtenção desse efeito, entretanto, são necessárias doses superiores a 3 g diários, o que requer uso de número elevado de comprimidos, com risco de intolerância gastrointestinal.

No estudo REDUCE-IT, a formulação purificada de EPA, não disponível no Brasil, promoveu redução de 25% nos eventos cardiovasculares em pacientes com DCV estabelecida ou DM2 com múltiplos fatores de risco. Em contrapartida, formulações de EPA combinado a DHA ou DHA em uso isolado, não demonstraram benefício na redução de desfechos cardiovasculares. Portanto, enquanto o EPA isolado forneceu evidências mais robustas de benefício cardiovascular – especialmente em formulações de alta pureza – o uso de DHA ou combinações de EPA e DHA não foi bem-sucedido. Importante frisar que todas as formulações incluíram um pequeno aumento do risco de fibrilação atrial.

– Ácido nicotínico

Estudos como o AIM-HIGH e o HPS2-THRIVE não demonstraram benefícios significativos na redução de eventos cardiovasculares ao adicionar niacina à terapia com estatinas em pacientes com DM2 e DCV. Além disso, a niacina foi associada a piora da glicemia, *flush* facial e efeitos gastrointestinais adversos. Em virtude do perfil de risco e da falta de eficácia na redução de desfechos cardiovasculares, não há indicação para a combinação de estatinas e niacina em pacientes com DM2.

Considerações sobre o diabetes mellitus tipo 1

A maioria dos estudos de intervenção cardiovascular inclui majoritariamente pacientes com DM2, o que pode levar à superestimação do risco cardiovascular em pacientes com DM1, uma vez que suas características metabólicas são distintas. Embora o DM1 não seja diretamente associado a síndrome metabólica, os eventos cardiovasculares representam uma das principais causas de mortalidade nessa população.

Os fatores de risco cardiovascular no DM1 diferem daqueles do DM2, sendo o tempo de doença um dos principais determinantes do risco, e muitos desses pacientes têm diabetes desde a infância. O estudo DCCT/EDIC demonstrou a importância do controle glicêmico intensivo e precoce na redução do risco cardiovascular nessa população. Mesmo apesar do controle rigoroso dos fatores clássicos, como pressão arterial e lipídeos, pacientes com DM1 têm risco aumentado de insuficiência cardíaca e doença coronariana, possivelmente devido a fatores como hiperglicemia prolongada e alterações estruturais nas lipoproteínas. Além disso, a rigidez arterial precoce e outras alterações metabólicas podem contribuir para o desenvolvimento de aterosclerose. Hipertensão arterial e obesidade – progressivamente mais frequente nessa população – também aumentam o risco cardiovascular.

A Sociedade Brasileira de Diabetes e a *European Society of Cardiology* (ESC) recomendam a utilização de ferramentas específicas para o cálculo do risco cardiovascular nessa população, como as calculadoras ST1RE e LIFE-T1D. Assim, os pacientes serão classificados como de baixo, moderado e alto risco, com indicação para uso de estatina conforme o Quadro 5.1. Pacientes com mais de 20 anos de duração da doença ou DCV estabelecida serão classificados como de muito alto risco, e tratados com estatina de alta potência, visando a atingir LDLc <50 mg/dL. Outras medicações hipolipemiantes podem ser associadas em casos específicos para se atingir os níveis recomendados de LDLc.

Bibliografia consultada

American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of care in diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025;48(Suppl 1):S207-38.

Banach M, Reiner Ž, Surma S, Bajraktari G, Bielecka-Dabrowa A, Bunc M, et al. 2024 Recommendations on the optimal use of lipid-lowering therapy in established atherosclerotic cardiovascular disease and following acute coronary syndromes: a position paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Drugs*. 2024;84(12):1541-77.

Bebu I, Schade D, Braffett B, Kosiborod M, Lopes-Virella M, Soliman EZ, et al. Risk factors for first and subsequent CVD Events in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care*. 2020;43(4):867-74.

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385(9976):1397-405.

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371(9607):117-25.

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581-90.

Emerging Risk Factors Collaboration; Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22. Erratum in: *Lancet*. 2010;376(9745):958.

Izar MCO, Fonseca FAH, Faludi AA, Araújo DB, Valente F, Bertoluci M. Manejo do risco cardiovascular: dislipidemia. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2023). [Internet]. [acesso em 2025 jan. 12]. Disponível em: <<https://diretriz.diabetes.org.br/manejo-do-risco-cardiovascular-dislipidemia>>

Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043-4140. Erratum in: *Eur Heart J*. 2023;44(48):5060.

Schubert J, Leosdottir M, Lindahl B, Westerbergh J, Melhus H, Modica A, et al. Intensive early and sustained lowering of non-high-density lipoprotein cholesterol after myocardial infarction and prognosis: the SWEDEHEART registry. *Eur Heart J*. 2024;45(39):4204-15.

Sherratt SCR, Mason RP, Libby P, Steg PG, Bhatt DL. Do patients benefit from omega-3 fatty acids? *Cardiovasc Res*. 2024;119(18):2884-901.

Virani SS, Morris PB, Agarwala A, Ballantyne CM, Birtcher KK, Kris-Etherton PM, et al. 2021 ACC Expert Consensus decision pathway on the management of ASCVD risk reduction in patients with persistent hypertriglyceridemia: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(9):960-93.

Writing Committee; Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Covington AM, DePalma SM, et al. 2022 ACC Expert Consensus decision pathway on the role of nonstatin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(14):1366-418. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(1):104.

Uso de Antiagregantes e Anticoagulantes no Diabetes Mellitus

Aurora Felice Castro Issa¹
Eduardo Micmacher²

*¹Doutorado em Medicina (Área de Cardiologia) pela UFRJ
Diretora do Instituto Nacional de Cardiologia (INC)*

*²Doutorado em Medicina (Área de Endocrinologia) pela UFRJ
Professor Titular III da Faculdade de Medicina – IDOMED*

A fisiopatologia do estado pró-trombótico no diabetes mellitus é multifatorial. Pesquisas recentes demonstram alterações significativas em múltiplos componentes da hemostasia, como disfunção endotelial com redução da produção de óxido nítrico e prostaciclina, aumento da expressão do fator tecidual e do PAI-1, hiperreatividade plaquetária com *upregulation* dos receptores GP IIb/IIIa, glicação de proteínas da coagulação, alterando sua funcionalidade e aumento do estresse oxidativo vascular.

Antiagregantes plaquetários

O aumento da reatividade plaquetária em pacientes com diabetes mellitus (DM) contribui para níveis desproporcionalmente altos de doença cardiovascular aterotrombótica.

A terapia antiplaquetária, além de ser essencial no tratamento de eventos isquêmicos agudos, é considerada muito importante para a prevenção secundária de eventos aterotrombóticos recorrentes em pacientes com DM.

O ácido acetilsalicílico (AAS) demonstrou ser eficaz na redução da morbimortalidade cardiovascular em indivíduos de muito alto risco com

infarto ou acidente vascular cerebral prévios (prevenção secundária) e é fortemente recomendado nesse cenário. Na prevenção primária seu benefício é mais controverso. Ensaios clínicos randomizados sobre o uso de AAS, especificamente em pacientes com diabetes, não conseguiram mostrar consistentemente uma redução significativa nos desfechos finais gerais de doença cardiovascular aterosclerótica.

O principal efeito adverso do AAS é um risco aumentado de sangramento gastrointestinal. Assim, para prevenção primária, seu uso precisa ser cuidadosamente considerado e com frequência não é recomendado. No entanto, considera-se o uso de AAS no contexto de alto risco cardiovascular com baixo risco de sangramento, mas geralmente não em idosos. Terapia com AAS para prevenção primária pode ser considerada no contexto de tomada de decisão compartilhada, pesando os benefícios cardiovasculares com o aumento no risco de sangramento.

A terapia antiplaquetária dupla, combinada com aspirina e um antagonista do receptor P2Y₁₂, é indicada após síndromes coronarianas agudas e revascularização coronariana com implante de *stent*. As diretrizes atuais também recomendam terapia antiplaquetária dupla de curto prazo após ataque isquêmico transitório de alto risco e acidente vascular cerebral menor.

Anticoagulantes

A prescrição de anticoagulantes para pacientes com diabetes tipo 2 (DM2) pode apresentar algumas particularidades, principalmente devido ao risco aumentado em duas até quatro vezes de complicações cardiovasculares e trombóticas nesses pacientes, quando comparados ao grupo-controle sem a doença. No entanto, as diretrizes gerais para o uso desses medicamentos não diferem substancialmente das indicações para a população geral, embora existam algumas diferenças importantes a serem consideradas.

Em relação à prevenção primária, não há até então recomendação do uso de anticoagulantes em pacientes com diabetes devido ao risco aumentado de sangramento, que pode superar os benefícios potenciais na redução de eventos. Entretanto, para aqueles com doença vascular aterosclerótica estável, a terapia antitrombótica combinada pode ser uma estratégia a ser considerada. Estudos como o COMPASS demonstraram que a combinação de AAS com rivaroxabana em doses baixas é superior ao uso do antiagregante de forma isolada na redução de eventos isquêmicos cardiovasculares nesses pacientes, incluindo morte por evento cardiovascular, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular isquêmico e isquemia de membros inferiores. Essa abordagem é apoiada por dados que mostram benefícios absolutos maiores em pacientes com DM, apesar de riscos de sangramento semelhantes aos de pacientes sem diabetes.

Pacientes com DM2 frequentemente apresentam risco aumentado de fibrilação atrial (FA), o que requer anticoagulação para a prevenção de eventos tromboembólicos. Estudos indicam que os anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K ou diretos (DOAC) podem ser preferidos em relação à varfarina em pacientes com DM2 e fibrilação atrial, devido a menor risco de complicações ósseas e outras relacionadas ao próprio diabetes, além de menor mortalidade. Além disso, o uso de DOAC, como apixabana, pode estar associado a menor risco de sangramento maior em comparação com rivaroxabana, em pacientes com fibrilação atrial e DM2.

A terapia antiplaquetária, como o uso de AAS e clopidogrel, é uma estratégia importante na prevenção secundária de eventos cardiovasculares em pacientes com DM2 e doença cardiovascular estabelecida. No entanto, a resposta a essa terapia pode ser reduzida em pacientes com DM devido a alterações na atividade plaquetária e na fibrinólise.

Em resumo, enquanto as diretrizes gerais de anticoagulação se aplicam a pacientes com DM2, a escolha do anticoagulante pode ser influenciada por considerações específicas relacionadas ao risco de complicações e à eficácia do tratamento em pacientes com diabetes. A decisão deve

ser individualizada, considerando o perfil de risco do paciente e as evidências disponíveis.

Os Quadros 6.1 e 6.2 apresentam de forma resumida os principais conceitos atuais e indicações de uso de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes no diabetes mellitus.

Quadro 6.1 – Indicações de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em pacientes com diabetes mellitus e doença aterosclerótica

AAS (75-162 mg/dia) como uma estratégia de prevenção secundária em pacientes com diabetes e histórico de DCVA.
Clopidogrel (75 mg/dia) deve ser usado para indivíduos com DCVA e alergia documentada ao AAS.
A duração do tratamento com terapia antiplaquetária dupla usando AAS em baixa dosagem e um inibidor P2Y12 em indivíduos com diabetes após uma síndrome coronariana aguda, acidente vascular cerebral isquêmico agudo ou ataque isquêmico transitório deve ser determinada por uma abordagem de equipe multiprofissional que inclua um cardiologista e um neurologista.
A terapia combinada AAS + rivaroxabana em baixa dosagem deve ser considerada para indivíduos com doença arterial coronariana e/ou periférica estável e baixo risco de sangramento para prevenir eventos adversos maiores.
A terapia com AAS (75-162 mg/dia) pode ser considerada como estratégia de prevenção primária em pacientes com diabetes que estão em risco cardiovascular aumentado, após uma discussão abrangente com o indivíduo sobre os benefícios versus o risco aumentado comparável de sangramento.

Legenda: AAS – ácido acetilsalicílico; DCVA – doença cardiovascular aterosclerótica

Quadro 6.2 – Indicação dos antiagregantes plaquetários e anticoagulantes

Classe	Indicação	Exemplos	Observações
Antiagregantes plaquetários	Prevenção primária em pacientes com alto risco cardiovascular	AAS 75-162 mg/dia	Uso deve ser individualizado devido ao risco de sangramento. Não recomendado para baixo risco CV ou para idosos.
	Prevenção secundária em pacientes com doença aterosclerótica estabelecida (IAM, AVC isquêmico, DAC)	AAS 75-162 mg/dia ± Clopidogrel 75 mg/dia	Clopidogrel pode ser alternativa ao AAS em intolerância ou resistência.
	Pacientes com SCA ou pós-angioplastia com <i>stent</i>	DAPT: AAS + Clopidogrel, Ticagrelor ou Prasugrel	Tempo de dupla-antiagregação varia (geralmente 12 meses após SCA).
Anticoagulantes	Pacientes com fibrilação atrial e alto risco tromboembólico	Varfarina, DOAC (rivaroxabana, apixabana, dabigatrana, edoxabana)	DOAC são preferidos à varfarina, exceto em valvopatia mitral significativa.
	Pacientes com TEV (TVP/EP)	Varfarina ou DOAC conforme perfil do paciente	Durabilidade da anticoagulação depende da causa do TEV e risco de recorrência.
	Pacientes com doença aterosclerótica e risco muito alto (pós-IAM, revascularização repetida, doença vascular difusa)	Rivaroxabana 2,5 mg 2x/dia + AAS 100 mg/dia	Indicado em casos selecionados para prevenção secundária de eventos CV.

Legenda: DOAC – anticoagulantes orais diretos; SCA – síndrome coronariana aguda; AAS – ácido acetilsalicílico; IAM – infarto agudo do miocárdio; CV – cardiovascular; TEV – tromboembolismo venoso; DAPT – *dual antiplatelet therapy*; AVC – acidente vascular cerebral; DAC – doença arterial coronariana

Bibliografia consultada

Ajjan RA, Kietsiroje N, Badimon L, Vilahur G, Gorog DA, Angiolillo DJ, et al. Antithrombotic therapy in diabetes: which, when, and for how long? *Eur Heart J*. 2021;42(23):2235-59.

American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of care in diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025;48(Suppl 1):S207-38.

Arnold SV, Bhatt DL, Barsness GW, Beatty AL, Deedwania PC, Inzucchi SE, et al. Clinical management of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(19):e779-806.

Bhatt DL, Eikelboom JW, Connolly SJ, Steg PG, Anand SS, Verma S, et al. Role of combination antiplatelet and anticoagulation therapy in diabetes mellitus and cardiovascular disease: insights from the COMPASS trial. *Circulation*. 2020;141(23):1841-54.

Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy for atherosclerotic cardiovascular disease risk mitigation in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus. *Circulation*. 2020;142(22):2172-88.

Chowdhury KR, Michaud J, Yu OHY, Yin H, Azoulay L, Renoux C. Effectiveness and safety of apixaban versus rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and type 2 diabetes mellitus. *Thromb Haemost*. 2022;122(10):1794-803.

Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020;41(45):4317.

Huang HK, Liu PP, Lin SM, Hsu JY, Yeh JJ, Lai EC, et al. Diabetes-related complications and mortality in patients with atrial fibrillation receiving different oral anticoagulants: a nationwide analysis. *Ann Intern Med*. 2022;175(4):490-8.

Patrono C, Morais J, Baigent C, Collet JP, Fitzgerald D, Halvorsen S, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of coronary atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(14):1760-76.

Insuficiência Cardíaca no Paciente com Diabetes Mellitus

Ricardo Mourilhe Rocha¹
Jacqueline Sampaio dos Santos Miranda²

¹Doutorado em Ciências Médicas pela UERJ

Coordenador de Cardiologia do Complexo Américas – Hospitais Vitória e Samaritano Barra

²Coordenadora do Serviço de Insuficiência Cardíaca e Transplante do INC

Membro da Sociedade Brasileira de Cardiologia

O diabetes mellitus (DM) é importante fator de risco para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca (IC), tanto por trazer distúrbios metabólicos que afetam o funcionamento cardíaco como suas complicações agregam pior prognóstico aos pacientes portadores de IC com impacto em mortalidade.

Vários estudos epidemiológicos estabelecem o DM como fator de risco para o desenvolvimento de IC independente dos fatores de risco clássicos como hipertensão arterial e coronariopatia.

Diabetes mellitus como fator de risco para IC

A presença do DM aumenta a chance do desenvolvimento de IC de maneira consistente, chegando a ser quatro vezes maior quando comparada a indivíduos sem DM.

O sexo feminino possui maior vulnerabilidade e, segundo o *Framingham Heart Study*, a incidência chega a ser quatro vezes maior no sexo feminino e duas vezes maior no sexo masculino, quando comparada a uma população controle.

O mau controle glicêmico também está associado a um maior risco para o desenvolvimento de IC. Estudos observacionais mostraram

que para cada 1% de hemoglobina glicada (HbA1c), a incidência de IC aumenta 8% a 36%.

Fatores associados à IC em pacientes adultos com DM incluem:

- Duração da DM
- Uso de insulina
- Controle glicêmico deficiente
- Maior índice de massa corporal (IMC)
- Microalbuminúria
- Creatinina sérica elevada
- Doença cardíaca isquêmica
- Doença arterial periférica

Fisiopatologia da IC associada ao DM

Os mecanismos responsáveis pela associação DM e IC são complexos e não totalmente compreendidos. Classicamente os principais fatores que contribuem para IC em pacientes com DM são a doença arterial coronariana e a hipertensão arterial, porém a presença de IC em indivíduos sem comorbidades cardiovasculares evidentes estabeleceu o uso do termo cardiomiopatia diabética (CMD).

A cardiomiopatia diabética é baseada no conceito de que o próprio diabetes induz alterações estruturais e funcionais resultando no desenvolvimento de disfunção ventricular. Entretanto, a existência da CMD como uma entidade clínica distinta ainda é incerta e continua um assunto controverso.

O mecanismo patogênico proposto na CMD é complexo e multifatorial, envolvendo alteração miocárdica pela hiperglicemia, hiperinsulinemia e resistência à insulina, podendo causar sobrecarga de ácidos graxos nos cardiomiócitos e depósito de lipídeos no epicárdico. Os produtos avançados da glicosilação depositam-se nas células endoteliais e provocam inflamação, estresse oxidativo e fibrose intersticial.

A cardiomiopatia diabética tem sido extensivamente estudada no diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enquanto no diabetes mellitus tipo 1 (DM1) alguns mecanismos específicos têm sido documentados. O DM1 é

uma doença autoimune crônica, caracterizada pela destruição de células beta produtoras de insulina no pâncreas. Em estudos observacionais, a presença de autoanticorpos contra proteínas do músculo cardíaco está associada à disfunção miocárdica subclínica em indivíduos com DM1, independentemente dos riscos cardiovasculares (CV) tradicionais. Estudos com ressonância magnética em indivíduos com dois ou mais autoanticorpos mostraram aumento do volume diastólico final, volume sistólico final e massa ventricular esquerda, além de menor fração de ejeção, que evidenciam mecanismos específicos no DM1.

Anormalidades cardíacas subclínicas

Pacientes com DM frequentemente apresentam anormalidades subclínicas da estrutura cardíaca, correspondendo ao estágio B do *American College of Cardiology/American Heart Association*. Essas alterações incluem aumento da espessura e massa ventricular, tamanho do átrio esquerdo, disfunção diastólica e aumento do volume extracelular. A presença desses achados está associada ao aumento do risco de IC clínica e morte, mostrando a importância de uma avaliação sistemática ainda que em pacientes assintomáticos.

Metas glicêmicas em pacientes com DM e IC

Apesar de a hiperglicemia estar associada ao risco de IC, dados disponíveis sugerem que o controle glicêmico intensivo em pacientes com DM estabelecido não reduz o risco de desenvolver IC. Meta-análise de oito ensaios clínicos randomizados que incluíram 37229 pacientes não encontrou diferença significativa no risco de IC entre o controle glicêmico intensivo e o tratamento padrão (razão de chances: 1,20 [IC95%, 0,96–1,48]).

As diretrizes atuais para o tratamento do DM concordam com limiares de HbA1c $\leq 7\%$ para a maioria dos adultos com DM e sem comorbidades significativas ou complicações do DM que não apresentem hipoglicemia grave.

Tratamento da insuficiência cardíaca no paciente com DM2

O tratamento da IC em pacientes com DM2 envolve uma combinação de controle glicêmico rigoroso, uso de medicamentos específicos e modificações no estilo de vida. Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) são recomendados como primeira linha para o tratamento da hiperglicemia em pacientes com DM e insuficiência cardíaca, devido à sua eficácia em reduzir eventos cardiovasculares adversos maiores, incluindo hospitalização por IC e morte cardiovascular.

Esses medicamentos, como empagliflozina e dapagliflozina, mostraram benefícios significativos em ensaios clínicos, independentemente da presença de diabetes, particularmente na redução da incidência de infarto do miocárdio não fatal, hospitalizações por IC e morte cardiovascular. Além disso, os inibidores da SGLT2 estão indicados para o tratamento da insuficiência cardíaca independente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e independente da presença ou não de DM2.

Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (aGLP-1) também são considerados benéficos para a redução de eventos cardiovasculares em pacientes com DM, embora seu impacto direto na IC seja menos claro. No entanto, em pacientes com IC com fração de ejeção preservada e obesidade, os aGLP-1 podem ser recomendados para o manejo glicêmico e redução dos sintomas relacionados à IC.

Outras abordagens terapêuticas em investigação incluem o uso de inibidores da mTORC1, que podem ajudar a tratar a disfunção cardíaca mediada pelo diabetes, e a modulação de vias inflamatórias e de estresse oxidativo. A terapia com células-tronco e o bloqueio de receptores de interleucina 1 β (como o uso de anakinra) são abordagens emergentes que mostraram potencial em modelos experimentais, mas ainda requerem mais estudos para validação clínica.

Além das intervenções farmacológicas, as modificações no estilo de vida, como dieta e atividade física, são fundamentais para o manejo da resistência à insulina e para melhorar os desfechos cardiovasculares. A metformina continua a ser uma opção de primeira linha para o tratamento do DM2, mas deve ser usada com cautela em pacientes com IC devido ao risco de acidose láctica.

Pesquisas em andamento estão explorando novas terapias, como inibidores da neprilisina e intervenções mecânicas, que podem oferecer novas opções para o manejo da IC em pacientes com resistência à insulina. Uma análise *post hoc* do PARADIGM-HF revelou que, em pacientes com DM2, aqueles tratados com sacubitril/valsartana exibiram uma redução mais significativa na hemoglobina glicada do que os tratados com enalapril. Estudos recentes sugerem que os dispositivos de suporte ventricular também tenham um papel no controle glicêmico, reduzindo a necessidade de medicamentos antidiabéticos e melhorando significativamente a HbA1c, as necessidades de insulina e níveis de glicose.

É importante considerar uma abordagem personalizada que integre terapias farmacológicas e modificações no estilo de vida para mitigar as complicações cardiovasculares em pacientes com DM2 e IC.

Bibliografia consultada

American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025;48(Suppl 1):S181-206.

Caturano A, Vetrano E, Galiero R, Sardu C, Rinaldi L, Russo V, et al. Advances in the insulin-heart axis: current therapies and future directions. *Int J Mol Sci*. 2024;25(18):10173.

Damman K, Testani J. Cardiorenal interactions in heart failure: insights from recent therapeutic advances. *Cardiovasc Res*. 2024;120(12):1372-84.

Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: this statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation*. 2019;140(7):e294-324. Erratum in: *Circulation*. 2019;140(12):e692.

Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):e263-421. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(15):1551.

Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol*. 1974;34(1):29-34.

Liang IC, Chang HH, Lai YJ, Chan CM, Sung CH, Pu CM, et al. Update on the efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with chronic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2025;61(2):202.

Mahmoud LM, Mageed AAAA, Saadallah JM, Youssef MF, Rashed LA, Ammar HI. Interleukin 1 β receptor blocker (Anakinra) and regenerative stem cell therapy: two novel approaches effectively ameliorating diabetic cardiomyopathy. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2024;397(10):8023-41.

Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):333-40.

Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(5):853-72.

Sousa GR, Pober D, Galderisi A, Lv H, Yu L, Pereira AC, et al. Glycemic control, cardiac autoimmunity, and long-term risk of cardiovascular disease in type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019;139(6):730-43.

Swoboda PP, McDiarmid AK, Erhayiem B, Ripley DP, Dobson LE, Garg P, et al. Diabetes mellitus, microalbuminuria, and subclinical cardiac disease: identification and monitoring of individuals at risk of heart failure. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(7):e005539.



Recomendações Práticas para o Médico da Atenção Primária à Saúde

Ricardo Martins¹
Dhiānah Santini²

*¹Doutorando em Ciências Médicas na UFF
Professor de Medicina da UFF*

*²Doutorado em Endocrinologia pela UFRJ
Professora e pesquisadora do IDOMED*

O diabetes mellitus (DM) é um dos principais desafios enfrentados pelos profissionais da atenção básica à saúde. Trata-se de uma condição de elevada prevalência, atingindo mais de 10% da população em muitas regiões, com números que continuam a crescer de forma alarmante. Estimativas da *International Diabetes Federation* (IDF) projetam que mais de 1,3 bilhão de pessoas viverão com DM até o ano de 2050. No Brasil, dados da Pesquisa Nacional de Saúde de 2019 indicam uma prevalência de 7,7% da população, representando um aumento de 24% em relação à pesquisa de 2013. Entre os fatores que explicam esse crescimento, o aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade ocupa um papel de destaque, reforçando a necessidade de intervenções no estilo de vida e políticas públicas voltadas à promoção da saúde.

Uma característica preocupante do DM é seu curso frequentemente oligossintomático, o que contribui para o diagnóstico tardio. Muitos pacientes só descobrem a doença ao apresentarem complicações crônicas, como retinopatia, neuropatia ou doença cardiovascular. Estima-se que até 50% dos pacientes com diabetes tipo 2 não sabem que têm a doença, e o atraso médio para o diagnóstico pode variar entre 7 anos e 10 anos.

Este capítulo tem como objetivo oferecer orientações práticas e acessíveis para o diagnóstico, manejo e acompanhamento de pacientes

com diabetes na Atenção Básica. Serão abordados tópicos essenciais como classificação, estratégias para o diagnóstico precoce, princípios do tratamento e rastreamento de complicações crônicas, sempre com ênfase em intervenções simples, eficazes e alinhadas às diretrizes clínicas.

Classificação

A classificação do DM é essencial para garantir o tratamento adequado, além de permitir a implementação de estratégias eficazes para o rastreamento de complicações crônicas e comorbidades associadas. A maioria das sociedades de diabetes ao redor do mundo, incluindo a brasileira, adota uma classificação baseada na etiopatogenia. Assim, o DM é classificado em quatro tipos principais: diabetes mellitus tipo 1 (DM1), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), diabetes mellitus gestacional (DMG) e outros tipos.

O DM2 é a forma mais prevalente, associado ao envelhecimento e à obesidade, com início insidioso que pode retardar o diagnóstico. Envolve resistência à ação da insulina, disfunção das células beta, distúrbios incretínicos dentre outros. O DM1 decorre da destruição autoimune das células beta, mais comum na infância e na adolescência, sendo frequentemente diagnosticado em crises hiperglicêmicas graves, como cetoacidose. O DMG é a intolerância à glicose detectada na gestação, geralmente no segundo ou no terceiro trimestre, aumentando o risco de complicações maternas e fetais. Outras formas raras incluem as formas genéticas, secundária a outras doenças, uso de fármacos como os glicocorticoides e distúrbios endócrinos.

Diagnóstico

Independentemente da etiologia, o diagnóstico do DM baseia-se na comprovação da hiperglicemia crônica. Existem três formas principais de mensurar o metabolismo glicêmico: glicemia plasmática de jejum (GJ), teste de tolerância à glicose oral (TTGO) de 1 hora e de 2 horas e a hemoglobina glicada (HbA1c). Os sinais e sintomas de hiperglicemia são

inespecíficos (Quadro 8.1) e em muitos casos, ausentes. Deve-se pesquisar o diagnóstico em qualquer paciente com sinais ou sintomas sugestivos bem como nos assintomáticos, mas com risco aumentado de desenvolver a doença (Quadro 8.2).

Quadro 8.1 – Sinais e sintomas relacionados à hiperglicemia

Típicos	Sugestivos
Poliúria	Noctúria
Polifagia	Visão turva
Polidipsia	Infecções recorrentes
Perda ponderal inexplicada	Cansaço
Desidratação	Má cicatrização de feridas

Fonte: Adaptado de Rodacki, et al., 2024.

Quadro 8.2 – Indicações de rastreio do DM2 em adultos assintomáticos

<ul style="list-style-type: none">• Em todos os indivíduos acima de 35 anos
<ul style="list-style-type: none">• Em indivíduos menores que 35 anos com sobrepeso / obesidade e mais um fator de risco:<ul style="list-style-type: none">- História familiar de DM2 em parentes de primeiro grau- Presença de doença cardiovascular- Hipertensão arterial- Lipoproteína de alta densidade (HDL) <35 mg/dL- Triglicérides >150 mg/dL- Síndrome dos ovários policísticos- <i>Acantose nigricans</i>- Sedentarismo

Fonte: Adaptado de Rodacki et al., 2024.

A GJ possui algumas vantagens: é um exame simples, amplamente disponível e barato. Entretanto possui limitações, como a necessidade de 8 horas de jejum, por sofrer interferências de condições agudas e ter

menor reprodutibilidade quando comparada a HbA1c. O TTGO avalia a resposta glicêmica após uma sobrecarga de 75 g de glicose anidra e é mais sensível que a GJ e a HbA1c. Como desvantagens, é um exame mais oneroso e que demanda mais tempo. É importante orientar o paciente para que ele consuma pelo menos 150 g de carboidratos nos três dias que antecedem o exame. Recentemente, a IDF avaliou a acurácia do TTGO de 1 hora (TTGO 1h) em comparação ao teste tradicional de 2 horas (TTGO 2h). Observou-se que o primeiro, com um corte de glicemia de 209 mg/dL, é equivalente ao valor de 200 mg/dL no TTGO 2h, com a vantagem de ser mais rápido e prático. Assim, tanto a IDF quanto a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) recomendam o TTGO 1h como critério diagnóstico de DM. Importante salientar que a *American Diabetes Association* (ADA) ainda não inclui o TTGO 1h como critério diagnóstico (até o ano de 2025). Desde 2009 a HbA1c também é utilizada para o diagnóstico do DM com valor $\geq 6,5\%$. Trata-se de um teste com baixa sensibilidade (47-67%), porém elevada especificidade (98-99%) quando comparada ao TTGO 2h. É importante estar atento às diferenças étnicas que afetam o teste, como valores mais elevados em afrodescendentes bem como outros fatores que podem interferir na mensuração da HbA1c. Por fim, em pacientes com sintomas específicos do DM (ver Quadro 8.1) uma glicemia ≥ 200 mg/dL também é critério diagnóstico para DM. Diferentemente dos outros testes, este último não precisa de confirmação. O Quadro 8.3 resume os testes disponíveis para o diagnóstico do DM.

Quadro 8.3 – Critérios diagnósticos para DM e pré-diabetes

Teste	Normal	Pré-diabetes	Diabetes
Glicemia de jejum	<100 mg/dL	100-125 mg/dL	≥ 126 mg/dL
TTGO 1h	<155 mg/dL	155-208 mg/dL	≥ 209 mg/dL
TTGO 2h	<140 mg/dL	140-199 mg/dL	≥ 200 mg/dL
HbA1c	<5,7%	5,7-6,4%	$\geq 6,5\%$
Glicemia ao acaso	-	-	≥ 200 mg/dL

Legenda: DM – diabetes mellitus; TTGO – teste de tolerância à glicose oral;

HbA1c – hemoglobina glicada

Fonte: Adaptado de Rodacki, et al., 2024.

Qual teste escolher?

Idealmente, o rastreamento de DM deve incluir a dosagem de GJ e HbA1c em uma mesma amostra sérica. Trata-se de uma abordagem prática, simples e que utiliza dois exames complementares entre si. A GJ avalia o metabolismo glicêmico em períodos de jejum, enquanto a HbA1c avalia o controle dos últimos dois a três meses. Em locais com disponibilidade financeira limitada para a dosagem de HbA1c (que requer equipamentos e reagentes de maior custo) apenas a GJ pode ser solicitada. O TTGO, preferencialmente o de 1 hora, é reservado para casos de resultados intermediários (pré-diabetes) ou naqueles casos de GJ e HbA1c normais, porém com três ou mais fatores de risco para DM (ver Quadro 8.2).

Tratamento

Abordagem não farmacológica, como: dieta para o controle do peso, exercícios físicos, diminuição do tempo sentado, melhora da duração do sono, cessação do tabagismo e controle do estresse é recomendada durante todas as fases do tratamento do DM2 para melhorar o controle glicêmico, e deve ser estimulada pela equipe de saúde.

O tratamento do DM2 deixou de ter uma visão focada no controle glicêmico para uma abordagem ampla, abrangendo proteção cardiorrenal, controle do peso e intensificação oportuna do controle glicêmico, buscando reduzir as complicações a longo prazo. Embora o controle glicêmico seja essencial para a prevenção de complicações micro e macrovasculares relacionadas ao diabetes, para prevenção das complicações macrovasculares é necessário que esse controle glicêmico seja iniciado mais precocemente, ainda no primeiro ano após o diagnóstico.

Os medicamentos disponíveis para tratamento do DM2 na Atenção Primária no Sistema Único de Saúde (SUS) estão descritos no Quadro 8.4, embora existam outras opções disponíveis no Brasil, conforme detalhado no Apêndice deste Manual.

Quadro 8.4 – Medicamentos disponíveis no SUS para tratamento do DM2

Classe	Medicamento	Administração	Posologia
Biguanida	Cloridrato de metformina 500 mg e 850 mg	Oral	Até 2g/dia
Sulfonilureia	Glibenclamida 5 mg Gliclazida 30 mg e 60 mg	Oral	2,5 - 20 mg/dia 30 - 120 mg/dia
Insulina	Insulina NPH 100 U/mL Insulina regular 100 U/mL	Injetável Subcutânea	Conforme prescrito
ISGLT2	Dapagliflozina 10 mg	Oral	10mg/dia

Legenda: SUS – Sistema Único de Saúde; DM2 – diabetes mellitus tipo 2

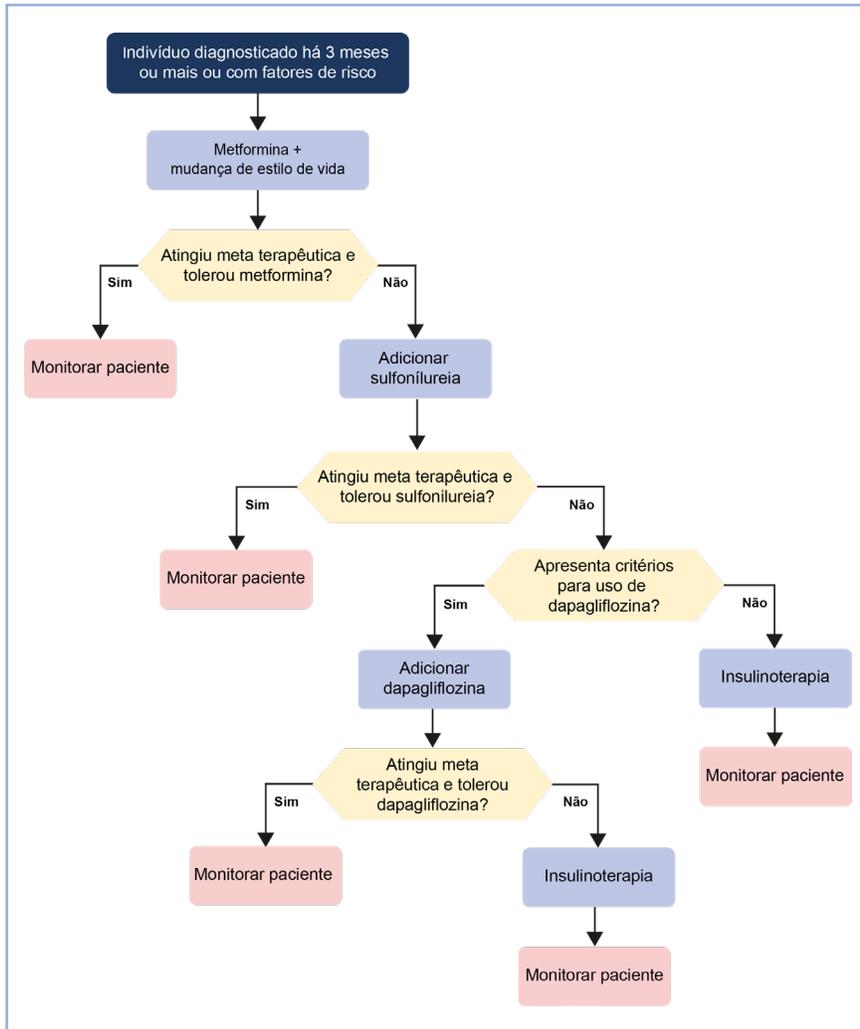
Fonte: Adaptado do MS/PCDT DM2, 2024.

A metformina, em monoterapia, é o tratamento de escolha inicial, mas deve ser associado a outros antidiabéticos no caso de falha ao atingir a meta de HbA1c. Se o paciente não tolerar ou falhar com metformina, associar sulfonilureia. Considerar dapagliflozina se falhar essa última combinação. Sua indicação também está recomendada nas seguintes situações clínicas: pacientes acima de 40 anos de idade desde que apresente previamente infarto agudo do miocárdio, cirurgia de revascularização do miocárdio, angioplastia de coronárias, angina estável ou instável, acidente vascular cerebral isquêmico, ataque isquêmico transitório ou insuficiência cardíaca com fração de ejeção <40%; homens com idade ≥55 anos e mulheres ≥60 anos que apresentem alto risco cardiovascular, definido como pelo menos um dos seguintes fatores de risco cardiovascular: hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e tabagismo.

O principal componente do acompanhamento do tratamento da hiperglicemia no DM2 é a dosagem de HbA1c, com meta ≤7%. Ao combinar mais de um fármaco, deve-se considerar que a efetividade da adição de um novo antidiabético oral determina uma redução de 0,5% a 1,5% de HbA1c para cada novo fármaco acrescentado.

A escolha do medicamento disponível no SUS geralmente segue a sequência apresentada no fluxograma da Figura 8.1, originalmente do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Diabetes Mellitus Tipo 2 (PCDT de DM2).

Figura 8.1 – Sequência de escolha do medicamento para DM disponível no SUS



Fonte: Adaptado de MS/PCDT DM2, 2024.

No paciente com DM2, devem-se identificar fatores de risco, especificados adiante, e indicação de insulinoterapia.

Os fatores de risco a serem considerados são: sobrepeso (índice de massa corpórea – IMC ≥ 30 kg/m²), sedentarismo, familiar em primeiro grau com DM, mulheres com gestação prévia com peso do feto ≥ 4 kg ou com

diagnóstico de DM gestacional, pressão arterial sistêmica $\geq 140/90$ mmHg ou uso de anti-hipertensivo, colesterol HDL ≤ 35 mg/dL ou triglicerídeos ≥ 250 mg/dL, mulheres com síndrome dos ovários policísticos, outras condições clínicas associadas à resistência insulínica, história de doença cardiovascular.

Recomendações importantes no tratamento do DM2

- Indivíduos com HbA1c $>9\%$ ou glicemia de jejum <300 mg/dL sem sintomas: iniciar terapia dupla de metformina e sulfonilureia.
- Se houver sintomas de hiperglicemia aguda (poliúria, polidipsia, perda ponderal) ou na presença de intercorrências médicas e internações hospitalares decorrentes de DM2 deve-se iniciar insulinoterapia.
- O controle glicêmico deve ser avaliado com HbA1c a cada três e seis meses.
- A meta de HbA1c deve ser $<7,0\%$ para a maioria dos pacientes com DM2; em idosos, deve ser $<7,5\%$; e em idosos com capacidade funcional reduzida, deve ser considerada a meta $<8\%$, com o objetivo de evitar hipoglicemias.
- Em adultos recentemente diagnosticados com DM2, assintomáticos, sem doença cardiorrenal e com risco cardiovascular (CV) baixo ou intermediário, nos quais a HbA1c se situa entre 6,5-7,5%, a metformina **é recomendada** para melhoria do controle glicêmico, redução da progressão do diabetes e prevenção de complicações relacionadas ao diabetes.

OBS¹: A dose de metformina deverá ser reduzida em 50% (não ultrapassando 1 g ao dia), quando a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) estiver entre 30-45 mL/min/1,73m². A metformina deverá ser interrompida se TFGe estiver <30 mL/min/1,73m², devido ao maior risco de acidose lática.

OBS²: Os níveis de vitamina B12 deverão ser avaliados anualmente após quatro anos de início da metformina, e repostos, se necessário, em função do risco de deficiência de B12 associado ao uso dessa medicação.

- Em adultos com DM2 e alto risco de doença cardiovascular aterosclerótica é recomendado o uso de um ISGLT2 (com benefício cardiovascular comprovado) associado a metformina, independente dos níveis de HbA1c para reduzir os eventos cardiovasculares.
- No tratamento de pacientes com DM2 e doença renal crônica, com TFG 30-60 mL/min/1,73m² ou com albuminúria >200 mg/g é recomendado o uso de ISGLT2 para reduzir a progressão da doença renal terminal e morte.
- Em adultos com DM2 assintomáticos, sem tratamento prévio, com risco CV baixo ou intermediário, nos quais a HbA1c está >7,5%, a terapia **dupla inicial com metformina associada a um segundo antidiabético é recomendada** para melhoria do controle glicêmico (ver Figura 8.1).
- O risco potencial de hipoglicemia deve ser sempre considerado ao associar um segundo agente, se este for um secretagogo de insulina glicose-independente (como as sulfonilureias – SU), especialmente quando a HbA1c estiver próxima de 7,5%.
- As SU estão sabidamente associadas ao aumento da incidência de episódios de hipoglicemia. A gliclazida MR está associada a menor risco de hipoglicemia.
- O uso de SU, especialmente as de segunda geração, é seguro em relação ao risco CV, mas o maior risco de hipoglicemia deve ser sempre considerado em relação à situação clínica específica de cada paciente.
- No caso de opção pelo uso de SU de segunda geração, como gliclazida MR e glimepirida, estas têm preferência pelo seu menor potencial para causar episódios de hipoglicemia.
- Em adultos assintomáticos com DM2, sem tratamento prévio, de risco CV baixo ou intermediário, nos quais a HbA1c é de 7,5% a 9%, a **terapia tripla, incluindo metformina e dois antidiabéticos orais**, poderá ser considerada para melhorar o controle glicêmico.
- Em adultos com DM2, assintomáticos e sem tratamento prévio, nos quais a HbA1c **está acima de 9%**, a **metformina associada à terapia baseada em insulina** poderá ser considerada para melhorar o controle glicêmico.

- Em adultos com DM2 de início recente, com HbA1c acima de 9% e **sinais e sintomas de hiperglicemia** (poliúria, polidipsia, perda de peso), a terapia à base de **insulina é recomendada** para melhoria do controle glicêmico.
- Em adultos com DM2 e sem complicações cardiorrenais, cuja HbA1c permanece acima do alvo da terapia dupla, a **terapia tripla é recomendada** para melhorar o controle glicêmico.
- Em adultos com DM2 sem complicações cardiorrenais, cuja HbA1c permanece acima, apesar da terapia **tripla, a terapia quádrupla ou insulina é recomendada** para melhorar o controle glicêmico.
- Em adultos com DM2 e HbA1c **acima de 9%**, sem sinais ou sintomas graves de hiperglicemia, uma combinação de **insulina basal e antidiabéticos** poderá ser considerada para melhorar o controle glicêmico.
- Em adultos com **DM2 e risco CV alto ou muito alto**, o uso de **um ISGLT2**, com comprovado benefício CV, é **recomendado para redução de eventos CV independentemente da HbA1c**.

O Apêndice deste capítulo lista as principais classes de antidiabéticos disponíveis no Brasil.

Rastreamento de complicações crônicas

Reduzir ou retardar a evolução para complicações crônicas é um dos principais objetivos da abordagem multiprofissional ao paciente com DM. Elas são didaticamente estratificadas em complicações microvasculares (nefropatia, retinopatia e neuropatia diabéticas) e macrovasculares (doenças cardiovasculares).

A doença renal do diabetes (DRD), anteriormente conhecida como nefropatia diabética, é uma das principais complicações crônicas do DM. Estima-se que aproximadamente 50% dos pacientes em terapia de substituição renal apresentem essa condição e até 40% dos indivíduos com DM possam desenvolvê-la ao longo da vida. A SBD sugere a utilização do estadiamento proposto pela *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), que utiliza a taxa de filtração glomerular (TFG) e a albuminúria

para estadiamento (Quadro 8.5). A TFG deve ser calculada utilizando a fórmula CKD-EPI, proposta pela *National Kidney Foundation* e validada pela Sociedade Brasileira de Nefrologia. Já a albuminúria deve ser pesquisada inicialmente em uma amostra isolada de urina e seu resultado (em miligramas) dividido pelo valor da creatinina urinária (em gramas). Importante citar que a relação albumina/creatinina (RAC) na urina é um teste com grande variabilidade temporal, sendo necessária sua repetição em intervalos de três a seis meses.

Quadro 8.5 – Estadiamento da DRC baseada na TFG e albuminúria

Valores de TFG (mL/min)		Albuminúria (mg/g)		
		A1 Normal <30	A2 Microalbuminúria 30-299	A3 Macroalbuminúria 300
G1	≥90			
G2	60-89			
G3a	45-59			
G3b	30-44			
G4	15-29			
G5	<15			

Risco baixo
 Risco intermediário
 Risco alto
 Risco muito alto

Legenda: TFG – taxa de filtração glomerular; DRC – doença renal crônica

Fonte: Adaptado de KDIGO, 2024.

A retinopatia diabética (RD) é outra complicação microvascular do DM bastante frequente, atingindo mais de 30% dos pacientes. Como em toda complicação crônica do DM, o diagnóstico precoce melhora o prognóstico e reduz a chance de evolução para perda visual irreversível. Os principais fatores de risco para a RD são: o tempo de doença, o controle glicêmico, outras comorbidades associadas (hipertensão arterial, dislipidemia, DRD), gestação, tabagismo, excesso de peso e história familiar. A RD se classifica em **não proliferativa** (leve, moderada, grave e muito grave) e

a forma **proliferativa** que tem como marcador principal a presença de neovascularização. Importante citar que não só a retina pode ser afetada pelo DM, mas outras estruturas oculares como pálpebras, vias lacrimais, córnea, cristalino, além de neuropatias de nervos cranianos como o oculomototor (III par).

Apesar de ser muito prevalente, podendo acometer média de 50% dos pacientes com DM, a neuropatia diabética (ND) é subdiagnosticada e subtratada. É uma complicação que ocorre precocemente, com mais de 10% dos casos naqueles com pré-DM. É definida como a presença de sinais e/ou sintomas de disfunção de nervos, de forma focal ou difusa, em pacientes com DM após exclusão de outras causas. Dentre as causas a serem descartadas destacam-se a deficiência de vitamina B12, hipotireoidismo não tratado, uremia, álcool, neuropatias compressivas, entre outras.

A ND é classificada em difusas e focais. Dentre as difusas temos a polineuropatia sensitivo-motora (forma mais comum e característica), polineuropatias autonômicas e as polineuropatias atípicas. Dentre as focais as mononeuropatias e as radiculopatias. Na avaliação inicial da ND é importante utilizar exames/testes que avaliem as fibras nervosas finas (mais precocemente acometidas) além das fibras grossas. Para abordagem do primeiro grupo, pode-se utilizar o exame da sensibilidade dolorosa ou térmica. Já para o último grupo, são avaliados a sensibilidade vibratória (com biotesiômetro ou diapasão de 128 Hz), avaliação da propriocepção além dos reflexos tendinosos. Embora o teste do monofilamento de 10g tenha baixa sensibilidade para o diagnóstico precoce da ND, representa uma ferramenta importante devido a sua simplicidade, disponibilidade e por ser um bom preditor de risco de ulceração (pé diabético).

As três formas de complicações microvasculares descritas devem ser ativamente pesquisadas no momento do diagnóstico do DM2 e após cinco anos de doença naqueles com DM1. Todas devem ter uma periodicidade mínima de um ano podendo ser menor em casos selecionados. A abordagem das complicações macrovasculares (risco cardiovascular) encontra-se em outros capítulos deste Manual.

Bibliografia consultada

American Diabetes Association. Professional Practice Committee: standards of care in diabetes – 2025. *Diabetes Care*. 2025;48(Suppl 1).

Bahia L, Almeida-Pititto B. Tratamento do DM2 no SUS. In: Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes 2024. [Internet]. [acesso em 2025 jan. 15]. Disponível em: <<https://diretriz.diabetes.org.br>>

Enfermeira NB, Aligieri D, Almeida-Pititto B, Melo KFS, Forti AC. Dispensação de medicamentos e insumos para o tratamento do diabetes mellitus no SUS. In: Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes 2024. [Internet]. [acesso em 2025 jan. 15]. Disponível em: <<https://diretriz.diabetes.org.br>>

International Diabetes Federation. [Internet]. Annual Report 2023. [cited 2025 Jan 14]. Available from: <<https://idf.org/media/uploads/2024/06/IDF-Annual-Report-2023.pdf>>

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2024;105(4S):S117-S314.

Malerbi F, Andrade R, Morales P, Travassos S. Manejo da retinopatia diabética. In: Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes 2023. [Internet]. [acesso em 2025 jan. 15]. Disponível em: <<https://diretriz.diabetes.org.br>>

Ministério da Saúde. [Internet]. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas de diabetes mellitus tipo 2 (PCDT de DM2) 2024. [acesso em 2025 jan. 15]. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>>

Rodacki M, Cobas RA, Zajdenverg L, Silva Jr WS, Giacaglia L, Calliari LE, et al. Diagnóstico de diabetes mellitus. In: Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes 2024. [Internet]. [acesso em 2025 jan. 15]. Disponível em: <<https://diretriz.diabetes.org.br>>

Rolim LC, Thyssen PJ, Flumignan RLG, Andrade DC, Dib AS. Diagnóstico e tratamento da neuropatia periférica diabética. In: Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes 2023. [Internet]. [acesso em 2025 jan. 15]. Disponível em: <<https://diretriz.diabetes.org.br>>

Sá JR, Canani LH, Rangel EB, Bauer AC, Escott GM, et al. Avaliação e tratamento da doença renal do diabetes. In: Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes 2024. [Internet]. [acesso em 2025 jan. 15]. Disponível em: <<https://diretriz.diabetes.org.br>>

APÊNDICE – Principais Classes de Antidiabéticos Disponíveis no Brasil



BIGUANIDAS

- Metformina (liberação imediata): 500 mg e 850 mg – 2-3 x/ dia (dose máxima: 2550 mg/ dia).
- Metformina XR (liberação estendida): 500 mg, 750 mg e 1 g/ dia – 1-3 x/ dia, com base na tolerabilidade (dose máxima: 2500 mg/ dia). Não usar mais de 1 g/ dia em pacientes com TFG 30-45 mL/ min/1,73m². Evitar o uso quando TFG <30 mL/ min/1,73m².

Ações:

- Aumenta a sensibilidade de insulina no fígado reduzindo a produção hepática de glicose.
- Aumenta a captação muscular de glicose.

Vantagens:

- Alta eficácia: reduz a glicemia de jejum em 60-70 mg/ dL e a HbA1c em 1,5-2%
- Baixo risco de hipoglicemia
- Não causa ganho de peso
- Baixo custo

Efeitos adversos:

- Formulação de liberação imediata: diarreia, náuseas e vômitos (>10%)
- Formulação de liberação estendida (XR): diarreia, náuseas e vômitos (<10%)
- Ambas as formulações: deficiência de vitamina B12, dor abdominal, constipação, distensão abdominal, dispepsia, pirose, flatulência, tonturas, cefaleia, alteração do paladar (<10%)
- Acidose lática (rara)

Contraindicações:

- Hipersensibilidade à metformina
- Cetoacidose diabética
- Doença renal com TFG $<30\text{ mL/min/1,73m}^2$
- Insuficiência cardíaca congestiva
- Lactação

Observações:

- Acidose láctica é rara, mas potencialmente grave. Suspeitar quando surgirem mal-estar, mialgias, disfunção respiratória (taquipneia), sonolência, lactato $>5\text{ mmol/L}$, pH sanguíneo diminuído.
- Maior risco em pacientes acima de 65 anos, pacientes submetidos a procedimentos com contraste iodado, uso de inibidores da anidrase carbônica (incluindo topiramato), insuficiência cardíaca congestiva aguda, ingestão excessiva de álcool, hepatopatia e estados hipóxicos.
- Descontinuar a metformina imediatamente na presença dos sintomas descritos anteriormente. Descontinuar antes e após procedimento com contraste iodado em pacientes com TFG $30\text{--}60\text{ mL/min/1,73m}^2$, doença hepática, insuficiência cardíaca, alcoolismo ou uso de contraste iodado intra-arterial.

ISGLT2

- Dapagliflozina: 10 mg – 1x/dia
- Empagliflozina: 10 mg e 25 mg – 1x/dia
- Canagliflozina: 100 mg e 300 mg – 1x/dia

Ações:

- Inibe a absorção de glicose e sódio no túbulo proximal por meio da inibição do SGLT2, provocando glicosúria e natriurese.

Vantagens:

- Redução estimada da glicemia de jejum de 30 mg/dL e da HbA1c de 0,5-1,0%
- Redução de eventos CV e de mortalidade CV em pacientes com diabetes e DCV

- Redução de hospitalização ou descompensação da insuficiência cardíaca
- Raramente causa hipoglicemia
- Redução discreta de peso
- Redução da pressão arterial

Efeitos adversos:

- Propensão à infecção do trato geniturinário
- Risco baixo de cetoacidose euglicêmica

Observação:

- Limites mínimos de taxa de filtração glomerular para início da terapia:
 - Dapagliflozina: não iniciar se TFG <25 mL/min/1,73m²
 - Canagliflozina: não iniciar se TFG <45 mL/m² da albuminúria

Efeitos adversos:

- Náusea, vômitos e diarreia
- Hipoglicemia (quando associado a secretagogos)
- Aumento discreto da frequência cardíaca
- Pancreatite aguda (rara, observada apenas nos AR GLP-1 injetáveis)

Contraindicações:

- Hipersensibilidade
- Carcinoma medular de tireoide
- Pancreatite
- Uso simultâneo de inibidores da DPP-4 ou de tirzepatida
- TFG <15 mL/min/1,73m²

COAGONISTAS DO RECEPTOR DE GIP/GLP1

- Tirzepatida: 0,5 mL – cada 0,5 mL da solução contém 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg ou 15 mg – 1x/semana (dose máxima: 15 mg/semana)

Ações:

- Aumenta a secreção de insulina dependente de glicose
- Reduz a secreção de glucagon
- Retarda o esvaziamento gástrico
- Aumenta a saciedade

Vantagens:

- Redução estimada da glicemia de jejum em 43-68 mg/dL e da HbA1c em >2%
- Redução acentuada do peso
- Redução da pressão arterial
- Redução da trigliceridemia

Efeitos adversos:

- Distúrbios gastrointestinais são comuns, sendo náusea e diarreia os mais frequentes.
- Fadiga, reação no local da aplicação e hipersensibilidade são comuns.
- Aumento da frequência cardíaca (2-4 batimentos/min).
- Pode haver hipoglicemia quando associado a secretagogos ou insulina.

Contraindicações:

- Hipersensibilidade aos componentes do medicamento
- História pessoal ou familiar de carcinoma medular de tireoide ou de neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM2)
- Uso concomitante com AR GLP-1 ou iDPP-4

GLITAZONAS (TIAZOLINEDIONAS)

- Pioglitazona: 15 mg, 30 mg e 45 mg – 1x/dia

Ações:

- Aumento da sensibilidade à insulina em músculo, adipócito e hepatócito

Vantagens:

- Redução de glicemia de jejum em 35-65 mg/dL e da HbA1c em 0,5-1,4%
- Reduz resistência à insulina
- Reduz o espessamento médio-intimal carotídeo
- Melhora o perfil lipídico com redução de triglicérides
- Redução da gordura hepática
- Raramente causa hipoglicemia

Efeitos adversos:

- Ganho de peso
- Retenção hídrica
- Risco de insuficiência cardíaca em pacientes propensos
- Risco de fraturas em idosos

Contraindicações:

- Insuficiência cardíaca sintomática (classes funcionais III e IV)
- Insuficiência hepática
- Gestação

INIBIDORES DA DPP4

- Sitagliptina: 50 mg e 100 mg – 1-2x/ dia (dose máxima: 100 mg/ dia)
- Vildagliptina: 50 mg – 2x/ dia
- Linagliptina: 5 mg – 1x/ dia
- Alogliptina: 6,25 mg, 12,5 mg e 25 mg – 1x/ dia (dose máxima: 25 mg/ dia)
- Saxagliptina: 2,5 mg e 5 mg – 1x/ dia (dose máxima: 5 mg/ dia)
- Evogliptina: 5 mg – 1x/ dia

Ações:

- Aumento do nível do GLP-1, com aumento de síntese e secreção de insulina, além de redução do glucagon.

Vantagens:

- Redução de glicemia de jejum em 20 mg/dL e da HbA1c em 0,6-0,8%
- Aumento da massa de células beta em modelos animais
- Segurança e boa tolerabilidade
- Raramente causam hipoglicemia
- Não alteram o peso

Efeitos colaterais:

- Angioedema e urticária
- Probabilidade de pancreatite aguda
- Aumento das hospitalizações por IC (saxagliptina)

Contraindicações:

- Hipersensibilidade aos componentes do respectivo medicamento

Observações:

- Necessidade de ajuste na dose de acordo com a taxa de filtração glomerular, exceto para evogliptina e linagliptina, que não necessitam de ajuste.

INIBIDORES DA ALFA-GLICOSIDADE

- Acarbose: 50 mg e 100 mg – 3x/dia, junto com as refeições (dose máxima: 300mg/dia)

Ação:

- Inibidor da alfa-glicosidase (enzima presente na borda em escova do TGI), provocando o retardo da absorção de carboidratos.

Vantagens:

- Redução da glicemia de jejum em 20-30 mg/dL e da HbA1c em 0,5-0,8%
- Redução de eventos CV
- Redução do espessamento médio-intimal carotídeo
- Melhora do perfil lipídico
- Redução de peso

Efeitos adversos:

- Sintomas gastrointestinais: flatulência, meteorismo, diarreia
- Pneumatose intestinal (raro)

Contraindicações:

- Doença inflamatória intestinal
- Doença intestinal associada à má absorção
- TFG $<25 \text{ mL/min/1,73m}^2$

Fonte: Palatino, corpo 10.
Rio de Janeiro, 2025

ISBN: 978-65-88118-10-8

CPL



9 786588 118108



Realização

