



Prevenção Cardiovascular no Diabetes

* Mariana Vargas Furtado

**Letícia Schwerz Weinert

* **Carisi Anne Polanczyk

** ***Beatriz D'Agord Schaan

*Serviços de Cardiologia e Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Serviços de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

***Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Endereço para contato:

Profa Beatriz D'Agord Schaan

Ramiro Barcelos, 2350 sala 2060

Porto Alegre – RS CEP 90035-903

E-mail: beatrizschaan@gmail.com

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença de elevado impacto individual e coletivo quanto ao risco cardiovascular, cuja prevalência vem aumentando de maneira progressiva em todo o mundo. Dados do Ministério da Saúde do Brasil estimavam prevalência de diabetes de 4,9%, com aumento da taxa de mortalidade pela doença de 10%, nos últimos 10 anos (1). Até 80% dos indivíduos com DM irão desenvolver ou morrer de doença cardiovascular, o que contribui para aumentar os custos diretos e indiretos da doença (2). Doenças cardiovasculares relacionadas à aterosclerose (doença arterial coronariana, doença cerebrovascular e de vasos periféricos) são as causadoras de maior morbidade, mortalidade e impacto na qualidade de vida e produtividade dessa população.

A presença de fatores de risco cardiovascular (hipertensão arterial sistêmica, diabetes, tabagismo, dislipidemia, história familiar, sedentarismo, obesidade central, ingestão pobre em frutas e vegetais e estresse psicossocial) explica quase 90% do risco atribuível da doença na população (3). Diagnosticar e instituir um manejo agressivo dos fatores de risco em pacientes com DM é um dos aspectos centrais nos cuidados desta população (4). Nos últimos anos, a publicação de ensaios clínicos reforça a necessidade da implantação de ações de saúde voltadas para um controle efetivo de fatores de risco cardiovasculares, visando à prevenção da doença e de seus agravos, mas buscaram em especial responder qual o impacto das intervenções na modificação de risco dos pacientes (3). Frente à ampliação do debate sobre o quanto devemos ser agressivos em tratar a doença e seus fatores de risco, este artigo se propõe a fazer uma revisão crítica das novas

evidências científicas disponíveis sobre estratégias de prevenção cardiovascular no indivíduo com DM, considerando-se aqueles sem doença estabelecida (prevenção primária).

O sumário das recomendações com seus níveis de evidência é apresentado no Quadro.

Avaliação do risco cardiovascular:

Nos últimos anos, a vigilância cardiovascular tem sido baseada no conceito de risco cardiovascular global, ou seja, a prevenção de novos eventos cardiovasculares é orientada pelo resultado da soma dos riscos imposta pela presença de múltiplos fatores, estimando o risco absoluto global de cada indivíduo e não de maneira independente estabelecida pela presença de fatores de risco isolados (5). Entretanto, importante destacar que a maioria das evidências sobre modificação de risco cardiovascular proveniente de ensaios clínicos randomizados não foi testada neste paradigma. As recomendações atuais devem, portanto, integrar o conceito de risco cardiovascular global e as evidências de ensaios clínicos sob os fatores de risco individuais.

Indivíduos com DM, mesmo sem doença cardiovascular estabelecida, possuem risco elevado de desenvolver eventos vasculares no futuro. A presença de DM dobra o risco cardiovascular em homens e triplica em mulheres, sendo o DM considerado o maior fator independente de risco cardiovascular, mesmo após ajuste para idade, hipertensão arterial, tabagismo e dislipidemia. Por este motivo, sociedades internacionais (*American Heart Association, American Diabetes Association*) e brasileiras definem esta condição como de "alto risco" para eventos cardiovasculares ou "equivalente de doença cardiovascular estabelecida" para orientar medidas preventivas (6,7). Entretanto, é conhecido que o risco absoluto para eventos cardiovasculares não é uniforme em indivíduos com DM e a avaliação individualizada é necessária. Como regra, adultos jovens (<40 anos) e crianças têm baixo risco de apresentar este tipo de complicação nos primeiros 10 anos de doença, podendo ser empregados algoritmos específicos para DM, validados em estudos clínicos, como escore de Framingham, UKPDS ou Diabetes PHD (8, 9).

Além dos escores clínicos, a avaliação do risco cardiovascular com tomografia computadorizada para aferição do escore de cálcio coronariano pode ser considerada. Este exame não está indicado em pacientes de baixo risco pelo escore clínico, mas pode ser utilizado naqueles com risco intermediário, visando re-estratificar estes pacientes em baixo (escore de cálcio < 100 ou percentil < 95 para a idade) ou alto risco coronariano (>100 ou percentil > 95 para a idade) (10). Prosseguimento na investigação de cardiopatia isquêmica com exames funcionais/de imagem pode ser indicado em pacientes com escore de cálcio acima de 400. Apesar da popularidade destes novos testes, seu papel, além dos

tradicionais escores clínicos, ainda não está completamente esclarecido. O risco do procedimento e a exposição à radiação devem ser considerados (7).

A avaliação de doença coronariana indiscriminada em pacientes diabéticos assintomáticos não está indicada (7). Em 2009, ensaio clínico randomizado demonstrou ausência de benefício com a estratégia de rastreamento de cardiopatia isquêmica com cintilografia miocárdica nestes pacientes (11). Entretanto, em pacientes de elevado risco cardiovascular, a estratégia deve ser individualizada. Aqueles com sintomas típicos, atípicos e eletrocardiograma alterado devem ser avaliados (7).

Alimentação saudável

Mudanças de estilo de vida (orientação nutricional e atividade física) modificam o perfil lipídico, reduzem níveis pressóricos e são centrais no controle glicêmico e de peso (12). A perda de peso moderada (7-10% do peso corporal) em médio prazo é recomendada para indivíduos com DM tipo 2 e sobrepeso ou obesidade. A ingestão de gordura saturada e gordura *trans* deve ser minimizada. Entretanto, ainda não está definida a composição ideal dos macronutrientes da dieta (7). Dietas com baixo teor de carboidratos mostraram benefício no controle glicêmico, na perda de peso, na redução do uso de medicações e nos fatores de risco cardiovascular como HDL, quando comparadas com dietas tradicionais (13, 14). Dietas com baixo índice glicêmico também apresentam benefício no controle glicêmico e níveis de HDL (15).

O estudo *Action for Health in Diabetes (Look AHEAD Trial)* avaliou o efeito de dieta e atividade física nos desfechos cardiovasculares em pacientes com DM tipo 2 com sobrepeso ou obesidade: após 4 anos de seguimento, os pacientes randomizados para mudança intensiva do estilo de vida apresentaram benefício na perda de peso, melhora da capacidade funcional, do controle pressórico e glicêmico e aumento do HDL (16). Análise de custo-efetividade mostrou que esta estratégia (mudança intensiva de estilo de vida) se associa à redução de custos da doença (17).

Em indivíduos com outros fatores de risco associados ou presença de síndrome metabólica, as dietas mediterrânea e DASH (*Dietary Approach to Stop Hypertension*, rica em frutas e vegetais, pobre em gorduras e com uso restrito de sódio) foram capazes de melhorar o perfil dos componentes da síndrome metabólica com consequente redução do risco cardiovascular (18).

Como a suplementação alimentar com vitaminas antioxidantes, beta-carotenos, ácido fólico, vitamina B, ácidos graxos ômega-3 ou linoléico não se mostrou efetiva na prevenção primária cardiovascular, não é recomendada (7).

Exercício físico e atividade física

Os benefícios do exercício físico estruturado e atividade física em pacientes com DM tipo 2 são bem documentados e

compreendem melhora do controle glicêmico, redução do peso e dos fatores de risco cardiovasculares (16, 19). Exercícios aeróbico e resistido reduzem de forma semelhante o nível da HbA1c (20) e a combinação destas modalidades apresenta benefício ainda maior no controle glicêmico, embora os estudos que mostraram esta particularidade do exercício combinado tenham concomitantemente empregado maior volume de exercício aos pacientes (20) ou tiveram pouco poder estatístico por perda de pacientes no seguimento (21). Estudos de coorte mostraram que caminhar 2 horas ou mais por semana se associa com redução da mortalidade geral e cardiovascular em pacientes com DM (22).

Pacientes diabéticos assintomáticos não necessitam de avaliação com exames de rastreamento de doença cardiovascular para iniciar exercícios físicos (7, 11). Indivíduos assintomáticos de mais alto risco devem ser encorajados a iniciar com baixa intensidade e em períodos curtos (7), buscando incrementos progressivos.

Controle glicêmico

Evidências provenientes de ensaios clínicos randomizados demonstram de modo inequívoco que o controle glicêmico intensivo alcançando uma HbA1c de ~7,0% reduz as complicações micro e macrovasculares da DM tipo 1 (23,24) e tipo 2 em longo prazo (25, 26, 27).

O estudo *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) não demonstrou benefício do controle glicêmico intensivo em reduzir desfechos macrovasculares com o uso de sulfoniluréias ou insulina (25), mas o melhor controle glicêmico com o uso da metformina, em pacientes com sobrepeso e obesidade, resultou em redução de risco desses eventos e mortalidade (28). O acompanhamento por 10 anos, após o término da intervenção deste estudo, demonstrou que o benefício cardiovascular do grupo, com o uso de metformina e a redução dos eventos microvasculares foi mantido, apesar de o controle glicêmico ter se tornado semelhante entre os grupos. Redução do risco de infarto agudo do miocárdio e de morte foi observado naqueles pacientes inicialmente alocados para o controle intensivo com sulfoniluréias ou insulina (26). Esses resultados foram ratificados por duas meta-análises publicadas a seguir (29, 30). Em pacientes com DM tipo 1, a publicação original do estudo DCCT mostrou que, embora o controle glicêmico intensivo trouxesse benefício quanto à redução de complicações microvasculares, não se observou redução de complicações macrovasculares (24), a qual foi identificada num seguimento mais prolongado desta população (23).

O controle glicêmico ainda mais intensivo, visando HbA1c abaixo 6,5%, foi estudado recentemente (27, 31, 32), não se observando benefício na redução dos desfechos macrovasculares

(27, 32), e até mesmo aumento de mortalidade foi reportado em um dos estudos (31).

A medicação utilizada para atingir o controle glicêmico recomendado deve ser individualizada. Na ausência de contra-indicações, a metformina deve ser a primeira escolha, já que está associada à redução de eventos cardiovasculares (26, 28, 33), mortalidade associada ao diabetes (26, 28), e mortalidade por câncer (34). Por outro lado, as glitazonas estão associadas com maior risco de insuficiência cardíaca (35, 36, 37) e devem ser evitadas em pacientes com maior risco para este desfecho. A associação de rosiglitazona com maior risco de infarto agudo do miocárdio (37) determinou sua retirada recente do mercado. A pioglitazona não se associou ao risco de infarto agudo do miocárdio (38)

Controle da pressão arterial

Hipertensão arterial é muito comum em diabéticos e é o maior fator de risco para complicações micro e macrovasculares, de forma que sua identificação e tratamento precoces são particularmente importantes nestes pacientes. No diabetes tipo 1, a hipertensão em geral acompanha o desenvolvimento da nefropatia, enquanto, no diabetes tipo 2, a hipertensão com frequência está mais presente como parte da síndrome metabólica.

O nível de pressão arterial (PA) a ser atingido em indivíduos com DM recomendado pelas diretrizes é de pressão sistólica <130 mmHg e diastólica <80 mmHg. Este alvo terapêutico está embasado nos estudos UKPDS 38 e *Hypertension Optimal Treatment* (HOT) que demonstraram, de maneira consistente, que a manutenção da pressão diastólica em 80 mmHg leva a uma redução clínica importante nas complicações micro e macrovasculares, mortalidade cardiovascular e morte relacionada ao diabetes (39). As evidências para a meta da pressão sistólica < 130 mmHg são mais fracas e estão baseadas em estudos de coorte e no ensaio clínico *Normotensive Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes* (ABCD) (40), no qual se observou relação direta entre níveis altos de pressão sistólica e mortalidade, doença arterial coronariana e nefropatia.

O ensaio clínico *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation* (ADVANCE) (41), com braço desenhado para avaliar o efeito do controle da PA em pacientes com DM tipo 2, demonstrou que os que receberam tratamento anti-hipertensivo (combinação fixa de perindopril e indapamida) tiveram uma PA média de 134/74 mmHg em 4,3 anos de acompanhamento, enquanto aqueles tratados com placebo atingiram uma média de 140/76 mmHg, resultando em menor taxa de eventos micro e macrovasculares, mortalidade total e cardiovascular no grupo tratamento, atribuível aos menores níveis pressóricos do grupo tratamento. Entretanto, o *Action to Control*

Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Blood Pressure Trial (42), incluindo pacientes diabéticos tipo 2 de alto risco, que avaliou controle intensivo da PA (meta terapêutica de pressão sistólica < 120 mmHg) contra controle padrão (meta terapêutica de pressão sistólica < 140 mmHg), não demonstrou diferença na ocorrência do desfecho primário (morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral não fatal) entre as duas estratégias terapêuticas, após 4,7 anos de seguimento. A média de PA atingida ao final do estudo foi de 119,3 mmHg (controle intensivo) vs. 133,5 mmHg (controle padrão). A terapia intensiva esteve associada à redução de acidente vascular cerebral, mas também a maiores taxas de eventos adversos graves (hipotensão, arritmias, insuficiência renal). A diretriz da Associação Americana de Diabetes, publicada em janeiro de 2011, manteve como recomendação a meta de pressão sistólica < 130 mmHg, com ressalva de que esta estratégia deve ser individualizada para cada paciente, baseada na resposta terapêutica e tolerância às medicações (7) e destacam que as evidências sugerem que piores prognósticos estão associados com a pressão sistólica \geq 140 mmHg.

Pacientes diabéticos com pressões sistólicas entre 130-139 mmHg ou pressão diastólica entre 80-89 mmHg e que não apresentam sinais de nefropatia podem ser tratados inicialmente com modificação no estilo de vida (dieta e atividade física) por um período de 3 meses. Se a PA não for controlada após este período e naqueles pacientes com PA \geq 140/90 mmHg ou sinais de nefropatia, o tratamento com drogas anti-hipertensivas deve ser iniciado. Os fármacos recomendados para início do tratamento são inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), diuréticos tiazídicos, antagonistas de cálcio, bloqueadores do receptor de angiotensina II (ARA2) e β -bloqueadores (43). Esta recomendação resulta de ensaios clínicos randomizados que compararam agentes destas classes com placebo ou com outra droga ativa, demonstrando redução de mortalidade e morbidade cardiovascular em pacientes diabéticos hipertensos. O estudo *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) (43), um grande ensaio clínico de mais de 8.000 pacientes incluindo pacientes com DM randomizados para tratamento com inibidor do cálcio, inibidor da ECA, diurético tiazídico e bloqueador α -adrenérgico, não encontrou diferenças em desfechos cardiovasculares em 5 anos de seguimento entre os fármacos anlodipina, lisinopril e clortalidona. O diurético foi moderadamente mais efetivo do que os outros agentes, em particular ao reduzir as taxas de insuficiência cardíaca. O grupo de tratamento do bloqueador α -adrenérgico, doxazosin, foi suspenso precocemente por apresentar excesso de casos de insuficiência cardíaca em relação ao grupo do diurético. Por esta razão, os

bloqueadores α -adrenérgicos são evitados como primeira linha de tratamento anti-hipertensivo em pacientes diabéticos.

Alguns estudos e meta-análises sugerem benefício com inibidores da ECA, não completamente atribuído à redução da PA, mas sim na prevenção da doença renal, sendo consideradas classes de primeira escolha nesta população (44, 45, 46).

Por outro lado, é conhecido que a maioria dos indivíduos necessita de mais de uma classe anti-hipertensiva para controle adequado dos níveis tensionais. O estudo *Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension* (ACCOMPLISH) (47) incluiu 60% de pacientes diabéticos, avaliando a terapia combinada de benazepril com amlodipina ou hidroclorotiazida. A combinação de benazepril-amlodipina foi superior em reduzir o desfecho primário (morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular não fatal, hospitalização por angina, ressuscitação por morte súbita e revascularização coronariana) quando comparado à associação benazepril-hidroclorotiazida.

Entretanto, as evidências atuais disponíveis são consistentes em mostrar que o benefício cardiovascular se deve principalmente à redução da PA e não a uma classe de fármaco específica.

Controle da Dislipidemia

A dislipidemia característica do paciente com DM tipo 2 compreende hipertrigliceridemia, baixo nível de HDL e concentrações normais de LDL, porém com acúmulo de partículas de LDL densas (mais aterogênicas). Seu manejo deve sempre incluir mudança de estilo de vida (dieta hipocalórica e aumento de atividade física). O tratamento medicamentoso é eficaz na redução de eventos cardiovasculares e mortalidade, sobretudo em pacientes com eventos cardiovasculares prévios.

O estudo *Heart Protection Study* (HPS) demonstrou que o uso de sinvastatina 40 mg em pacientes com DM e ausência de doença cardiovascular prévia determinou redução de 28% na incidência de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. O benefício do tratamento foi independente dos níveis iniciais de HDL e LDL (48). O estudo *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (CARDS) foi o primeiro ensaio clínico realizado exclusivamente em diabéticos sem doença cardiovascular estabelecida, incluindo pacientes de alto risco (pelo menos dois fatores a seguir: idade > 40 anos, tabagismo, hipertensão, retinopatia, microalbuminúria). O tratamento com atorvastatina 10 mg foi associado com redução de 37% nos eventos cardiovasculares em comparação com placebo (49). Entretanto, o estudo *Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus* (ASPEN), realizado em pacientes diabéticos com e sem doença cardiovascular prévia (50), e o *4D Study*, realizado

em diabéticos em hemodiálise (51), não demonstraram benefício em prevenção de eventos cardiovasculares com o uso de atorvastatina 10 mg e 20 mg, respectivamente.

Meta-análise incluindo 18.686 pacientes com DM demonstrou que o uso de estatinas reduz mortalidade geral e vascular, e que há redução de 21% de eventos cardiovasculares maiores para redução de cada 38 mg/dl de LDL. Estes benefícios são semelhantes àqueles encontrados em pacientes sem DM e são independentes dos níveis basais de LDL, HDL e triglicérides. Análise de subgrupo demonstrou que os benefícios ocorreram na prevenção primária e secundária (52).

Apesar de haver recomendação de níveis séricos de lípidos a serem atingidos com o tratamento, análise recente demonstrou que o uso de estatinas com estratégia baseada no risco cardiovascular do paciente reduziu o número de eventos e com menor custo global em relação à estratégia baseada na busca de atingir metas de valores de colesterol recomendados no *National Cholesterol Education Program (NCEP) III guidelines* (53).

Estudos com outras classes de hipolipemiantes não apresentaram resultados tão consistentes. Os estudos *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) (54) e *ACCORD Lipid* (55) não demonstraram benefício do uso de fenofibrato em monoterapia ou em combinação com sinvastatina em pacientes com DM tipo 2. Em estudo comparativo entre niacina e ezetimiba em adição à estatina, para manejo de pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou equivalente, incluindo diabetes, demonstrou que o uso de niacina determinou menor espessura da íntima-média da carótida e redução de eventos cardiovasculares. Este efeito benéfico da niacina foi mantido dentro do subgrupo de pacientes com DM (56). O uso de ezetimiba em adição à estatina é eficaz em reduzir os níveis de LDL, porém não foi comprovado efeito benéfico em desfechos primordiais em pacientes com ou sem DM (57).

Terapia Antiplaquetária

Dentre os mecanismos propostos para explicar o maior risco cardiovascular em pacientes com DM encontram-se alterações na função plaquetária, que predispõem à agregação plaquetária e à síntese de tromboxane, aumentando a tendência de formação de trombos intracoronários, além de disfunção endotelial. O uso de aspirina vinha sendo recomendado em prevenção primária e secundária em todos os pacientes diabéticos. Entretanto, ensaios clínicos (58, 59) e meta-análises (60, 61, 62) que incluíram apenas pacientes diabéticos reforçam que a aspirina possui efeito modesto na prevenção primária, com diminuição absoluta de risco dependente do risco cardiovascular basal do paciente, ou seja, apenas pacientes com risco basal aumentado parecem se beneficiar desta intervenção. Entretanto, em 2 das meta-análises

citadas, houve redução de eventos vasculares graves (60) e infarto do miocárdio (61) em homens, sugerindo que possa existir efeito do sexo na proteção gerada pelo uso de aspirina. Entretanto, este resultado não é reproduzido em ensaios clínicos de prevenção secundária e pode ser devido à inclusão de um grande estudo (*Women Health Study*), e, portanto, não deve ser considerado definitivo.

Quanto à dose ótima de aspirina para prevenção de eventos cardiovasculares, não há evidências que suportem qualquer dose específica; a maioria dos estudos utilizou doses diárias entre 80 e 325 mg. Evidências indiretas sugerem que a redução de risco alcançada com doses entre 75 e 162 mg/dia seja semelhante às alcançadas com doses entre 500 e 1500 mg/dia, sendo consenso utilizar a menor dose possível para limitar os efeitos adversos (*ATT collaboration*). Pacientes que não toleram o uso de aspirina devem substituí-lo por outro agente antiplaquetário como clopidogrel (7, 63). Agentes antiplaquetários não devem ser utilizados em pacientes com história recente de sangramento gástrico ou insuficiência renal e hepática, e há contra-indicação de aspirina para indivíduos com menos de 21 anos pelo risco aumentado de desenvolver Síndrome de Reye.

Considerações finais

Pacientes diabéticos devem ter seu risco cardiovascular avaliado. Modificações no estilo de vida, como dieta pobre em carboidratos ou gorduras, redução de peso e realização de atividade física devem ser instituídas em todos os pacientes. Estes devem manter sua HbA1c < 7%, LDL < 100 mg/dl e pressão arterial < 140/80 mmHg. O emprego de aspirina em baixas doses pode ser recomendado, assim como o de estatina, independente dos níveis de colesterol, para pacientes de alto risco cardiovascular. A estratégia de intervenção multifatorial em pacientes diabéticos (cessação do fumo, atividade física, controle da glicemia, da PA, uso de inibidores da ECA, aspirina e estatinas) demonstrou redução de eventos micro e macrovasculares, além da redução de mortalidade quando intensivamente instituída (64). A prevenção cardiovascular em pacientes com DM deve objetivar a avaliação e o tratamento dos fatores de risco de forma concomitante e complementar.

Quadro: Nível de evidência das recomendações para prevenção cardiovascular em pacientes diabéticos.

Recomendação	Nível de evidência
Avaliação do risco cardiovascular	
Pacientes diabéticos apresentam elevado risco cardiovascular e devem ser avaliados através de escores de risco clínicos padronizados.	Grau A
Pacientes diabéticos assintomáticos não devem ser submetidos a exames de rastreamento de cardiopatia isquêmica indiscriminadamente.	Grau A
Alimentação saudável	
Em pacientes com sobrepeso ou obesidade, a mudança do estilo de vida, com dieta hipocalórica e atividade física, determina benefício no controle glicêmico e nos fatores de risco cardiovasculares.	Grau A
A perda de peso é recomendada para todos os pacientes com DM tipo 2 e sobrepeso ou obesidade.	Grau B
A dieta recomendada para pacientes com DM tipo 2 pode ser pobre em gorduras, pobre em carboidratos ou ser do tipo mediterrânea.	Grau B
Exercício físico e atividade física	
O aumento da atividade física diária associada à redução da ingestão calórica constitui-se abordagem primária para atingir perda de peso, melhora do controle glicêmico e redução dos fatores de risco cardiovasculares em pacientes com DM.	Grau A
É recomendada a prática de pelo menos 150 minutos de exercício aeróbico de intensidade moderada (50-70% da frequência cardíaca máxima) ou 75-90 minutos de exercício aeróbico vigoroso, distribuídos ao longo da semana. Na ausência de contraindicações, deve ser encorajada a prática de exercício de resistência 3 vezes por semana, nos principais grupos musculares, assim como a combinação das duas modalidades.	Grau A
Controle glicêmico	
O controle glicêmico visando HbA1c de ~7% é recomendado para prevenção de desfechos micro e macrovasculares nos pacientes com DM tipo 1 e 2.	Grau A
Metformina deve ser o medicamento de primeira escolha, para pacientes com DM tipo 2, na ausência de contraindicações.	Grau A
Controle da pressão arterial	
Pacientes diabéticos com PA \geq 140/90 mmHg devem receber fármacos antipertensivos adicionados à modificação do estilo de vida.	Grau A
Alvo terapêutico < 130/80 deve ser considerado individualmente para pacientes de mais alto risco e com boa resposta aos fármacos anti-hipertensivos.	Grau B
São recomendados como primeira linha: - inibidores da ECA; - diuréticos tiazídicos; - bloqueadores do canal de cálcio.	Grau A Grau A Grau B
São recomendados como segunda linha: - β bloqueadores; - bloqueadores do receptor da angiotensina II.	Grau B Grau B
Controle da Dislipidemia	
Pacientes diabéticos adultos com alto risco cardiovascular devem ser tratados com estatina, independente dos níveis de colesterol basais.	Grau A
Em pacientes com hipertrigliceridemia grave (triglicerídeos > 500 mg/dL), fibrato ou niacina deve ser iniciado.	Grau D, consensos
Terapia Antiplaquetária	
Na prevenção primária de eventos cardiovasculares, aspirina não está indicada de rotina aos pacientes com DM.	Grau A
Em homens e/ou pacientes com DM e alto risco cardiovascular (>10% em 10 anos), a prevenção primária de eventos cardiovasculares poderá incluir baixas doses de aspirina (75 a 162 mg/dia).	Grau C
O emprego de aspirina em pacientes de risco intermediário (5 a 10% em 10 anos) pode ser considerado, estando embasado no julgamento clínico individual.	Grau D, consensos

Nível de evidência: A: Ensaio clínico randomizado controlado, bem delineado e bem conduzido ou meta-análise que incorpora estudos de boa qualidade; B: Estudos de coorte bem conduzidos ou meta-análises de estudo de coorte de boa qualidade; C: Estudos não-controlados, ou ensaio clínico randomizado de menor qualidade, ou estudo observacional com potencial para viés, ou série de casos e relato de casos; D: Consenso ou experiência clínica.

Referências Bibliográficas

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Plano de reorganização da atenção à hipertensão arterial e ao diabetes melito: hipertensão arterial e diabetes melito / Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – Brasília: Ministério da Saúde, 2001:104p.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Diabetes Mellitus/ Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica - Brasília: Ministério da Saúde, 2006: 56p.
3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
4. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for Type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2005.
5. Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ. Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências. 3a. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004:1577p.
6. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
7. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 1):S11-S61.
8. Risk assessment tool for estimating your 10-year risk of having a heart attack. National Heart, Lung and Blood Institute. Disponível em:<http://hin.nhlbi.nih.gov/atpiiii/calculator.asp?usertype=pub>. Acesso em: 26 julho 2003.
9. Estimating Coronary Heart Disease (CHD) Risk Using Framingham Heart Study Prediction Score Sheets. National Heart, Lung and Blood Institute. Disponível em:<http://www.nhlbi.nih.gov/about/framingham/riskabs.htm>. Acesso em: 12 setembro 2003.
10. Triches C, Schaan BD, Gross JL, Azevedo MJ. Complicações macrovasculares do diabetes melito: peculiaridades clínicas, de diagnóstico e manejo. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009;53(6):699-708.
11. Young LH, Wackers FJT, Chyun DA, et al. Cardiac Outcomes After Screening for Asymptomatic Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes: The DIAD Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2009;301:1547-1555.
12. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007;115:114-26.
13. Westman EC, Yancy Jr WS, Mavropoulos JC, Marquart M, McDuffie JR. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-glycemic index diet on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab (Lond)* 2008;5:36.
14. Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;151:306-14.
15. Jenkins DJ, Kendall CW, McKeown-Eyssen G, et al. Effect of a low-glycemic index or a high-cereal fiber diet on type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2008;300:2742-53.
16. Look AHEAD Research Group. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010;170:1566-75.
17. Redmon JB, Bertoni AG, Connelly S, et al. Effect of the look AHEAD study intervention on medication use and related cost to treat cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:1153-8.
18. Steemburgo T, Dall'Alba V, Gross JL, Azevedo MJ. Fatores dietéticos e síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51:1425-33.
19. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care* 2010;33:e147-67.
20. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, et al. Effects of Aerobic Training, Resistance Training, or Both on Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med* 2007;147:357-369.
21. Church TS, Blair SN, Cocroham S, et al. Effects of Aerobic and Resistance Training on Hemoglobin A1c Levels in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2010;304:2253-2262.
22. Gregg EW, Gerzoff RB, Caspersen CJ, Williamson DF, Narayan KM. Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes. *Arch Intern Med* 2003;163:1440-7.

23. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
24. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of the long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
25. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
26. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
27. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
28. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-86.
29. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:421-31.
30. Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765-72.
31. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
32. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veteran with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
33. Kooy A, de Jager J, Lehert P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2009;169:616-25.
34. Landman GWD, Kleefstra N, van Hateren KJJ, Groenier KH, Gans ROB, Bilo HJG. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:322-326.
35. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macrovascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9493):1279-89.
36. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomized, open-label trial. *Lancet* 2009;373(9681):2125-35.
37. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone Revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2010. Epub ahead of print.
38. Graham DJ, Ouellet-Hellstrom R, MacCurdy TE, et al. Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly Medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. *JAMA* 2010;304:411-8.
39. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
40. Schrier RW, Estacio RO, Mehler PS, Hiatt WR. Appropriate blood pressure control in hypertensive and normotensive type 2 diabetes mellitus: a summary of the ABCD trial. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:428-38.
41. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9590):829-40.
42. Cushman WC, Evans GW, et al. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1575-1585.
43. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283: 1967-75.
44. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145-153.
45. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366:2026-33.
46. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension

study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:1004.

47. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359:2417-28.

48. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.

49. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): Multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-696.

50. Knopp, RH, d'Emden, M, Smilde, JG, Pocock, SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006; 29:1478.

51. Wanner C, Krane V, März W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-48.

52. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.

53. Hayward RA, Krumholz HM, Zulman DM, Timbie JW, Vijan S. Optimizing statin treatment for primary prevention of coronary disease. *Ann Intern Med* 2010;152:69-77.

54. Keech, A, Simes, RJ, Barter, P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1849.

55. Ginsberg, HN, Elam, MB, et al. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1563.

56. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med* 2009;361:2113-22.

57. Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AFH. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358:1431-43.

58. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Japanese Primary prevention of atherosclerosis with aspirin for diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary

prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;300:2134-41.

59. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840.

60. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2009; 373:1849-60.

61. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b4531.

62. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in People With Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association, a Scientific Statement of the American Heart Association, and an Expert Consensus Document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2010;121:2694-2701

63. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90:625-628.

64. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.