

# Diabetes e Doença Cardiovascular: As Novas Recomendações da ESC/EASD

Pedro Matos

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospitais da Universidade de Coimbra

Há cerca de cinco anos atrás elaborámos um protocolo de rastreio e acompanhamento de doença cardiovascular (DCV) na diabetes (DM), por sentirmos, já nessa altura, a necessidade de criar algumas orientações para a prática clínica, em relação com uma das complicações da DM que parecia apresentar uma prevalência crescente e uma atenção especial da comunidade científica em geral, tanto do lado dos diabetologistas, como dos cardiologistas. Com o arranque do século XXI, cada vez mais os Congressos de Diabetes mostravam interesse em abordar temas do foro cardiológico, o mesmo se passando com as reuniões de Cardiologia, onde a Diabetes passou a ser uma temática recorrente.

O facto de, nesse tempo, não haver nenhuma directriz concreta, em forma de recomendações, levou-nos a optar por construir o referido protocolo a partir da Reunião de Consenso da AHA e ADA, de 1998, incorporando as adaptações decorrentes da evolução tecnológica e científica desse intervalo de tempo.

A proposta de protocolo viria a ser apresentada numa Reunião da Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD), salvo erro, em 2001, após uma tentativa de consenso entre a SPD e a SPC (Sociedade Portuguesa de Cardiologia), e está ainda hoje publicada na página da Internet da SPD, no grupo de Estudos de DCV.

Ao longo dos últimos anos têm surgido na literatura vários estudos de grande dimensão, ou especificamente dedicados à DCV na DM, ou com um número de diabéticos suficientemente elevado para permitir análises de subgrupo. Em particular destaque, têm estado as áreas da hipertensão e dislipidemia, mas também a doença coronária e alguns marcadores, para além dos tradicionais e clássicos factores de risco, associados a maior prevalência de DC ou a eventos CV agudos. As metodologias possíveis de rastreio têm também merecido alguma atenção, face ao desenvolvimento de algumas técnicas de imagem como a tomografia computadorizada (TC) com o "score" de cálcio e a ecografia (IMT e IVUS) e a uma utilização mais generalizada da cintigrafia de perfusão miocárdica como método de detecção de doença oculta silenciosa em diabéticos assintomáticos.

Foi também neste contexto que iniciámos na APDP um projecto de rastreio de DCV oculta na DM tipo I, que engloba uma alargada bateria de exames complementares (de imagem e laboratoriais) que se pretendem integrar com a clínica, complicações e factores de risco.

Apresentado em 2004 pela Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC), o "Euro Heart Survey da Diabetes" veio dar uma perspectiva mais verdadeira da realidade europeia em ter-

mos de prevalência da DM ou outras formas de alteração do metabolismo glucídico nos doentes com DC documentada, aguda ou crónica. Em cerca de 25 países da Europa, quase 3500 doentes com DC documentada por coronariografia ou internados com um síndrome coronário agudo (SCA) foram incluídos e rastreados para DM ou intolerância à glicose (IGT). O grupo foi ainda seguido em termos de eventos, medicações, complicações várias e outras variáveis.

A enorme prevalência de DM neste estudo constituiu um grito de alerta para a associação entre DM e DC (entidades que parecem coexistir com grande frequência) e foi talvez o primeiro passo por detrás da construção destas recomendações, concebidas em conjunto por elementos das duas Sociedades Científicas.

## AS RECOMENDAÇÕES ESC/ EASD – COMENTÁRIOS E REFLEXÕES

As recomendações, que aqui iremos comentar, foram apresentadas em sequência no início de Setembro, no Congresso Mundial de Cardiologia, em Barcelona e na Reunião Anual da EASD, em Copenhaga, respectivamente por Lars Ryden e Eberhard Standl. Aguardam publicação simultânea na "Diabetologia", no "European Heart Journal" e no "Cardiovascular Prevention and Rehabilitation", que se prevê que possa vir a acontecer no início de 2007.

As recomendações foram organizadas num formato semelhante ao habitualmente adoptado pela ESC e pela AHA/ACC, ou seja, divididas em classes, I (pode ou deve ser utilizada), II (razoável utilização ou a considerar) e III (não deve ser utilizada), e com **grau de evidência A** (vários estudos randomizados ou meta-análises), **B** (um estudo randomizado ou grandes estudos não randomizados) e **C** (opinião de peritos, registos ou pequenos estudos). Este é um formato geralmente aceite e facilmente integrado na prática clínica corrente, o que torna a sua utilização mais fácil e preferível.

A primeira recomendação de classe I não traz nenhuma grande novidade, apenas definindo o risco relativo de DC e mortalidade CV do diabético em relação ao não diabético, com base em estudos já dos anos 90. Talvez valha a pena realçar, no entanto, uma primeira palavra especial para o risco extremamente elevado da mulher diabética em termos de mortalidade CV (cerca de 11 vezes maior) e a necessidade de se prestar uma maior atenção a este grupo de risco.

As recomendações seguintes estão relacionadas com a problemática da prevalência acrescida de DM nos doentes com evidência de DCV e nas metodologias a utilizar para o diag-

nóstico. Como atrás referimos, o “Euro Heart Survey” mostrou que os doentes coronários tinham alteração do metabolismo da glicose em mais de 70% dos casos, entre os quais 25% de IGT (Figura 1). Outros estudos mostraram que existe um claro impacto negativo de um metabolismo anormal da glicemia sobre a sobrevivência a longo prazo, sendo esta relação de risco um “continuum” ao longo do tempo.

Mais se reforça o conceito, já largamente conhecido, de que em fases iniciais e assintomáticas é preciso efectuar provas de tolerância oral à glicose (PTOG) para uma identificação apropriada dos doentes, o mesmo se passando nos doentes com SCA. Ou seja sugere-se que todos os doentes com SCA façam uma PTOG após os primeiros dias de internamento e que nos restantes, esta mesma prova deverá ser equacionada em conjunto com um “score” de risco (exemplo dado pe-

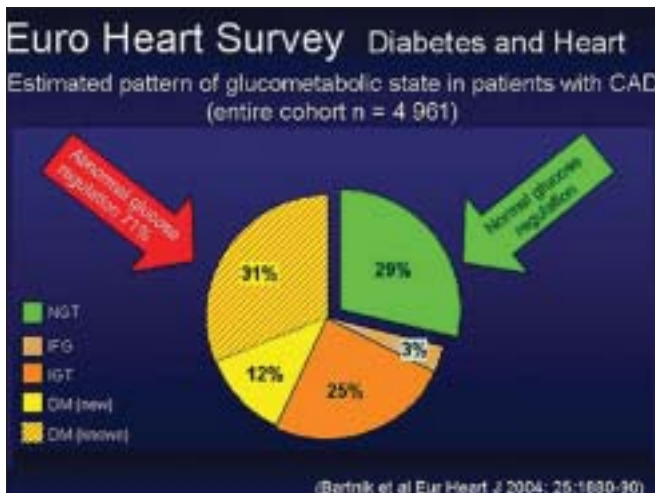


Figura 1

lo FINDRISK, desenvolvido na Finlândia pelo grupo de Tuomilehto).

Como **classe I** e com **nível de evidência A** (grau mais elevado) define-se, assim, que a PTOG é um melhor indicador de risco CV do que a glicemia em jejum e fornece indicação adicional em indivíduos com glicemias em jejum normais, e também que na população em geral a PTOG deve ser efectuada nos doentes de maior risco para DM ou para DCV.

A propósito da relação entre risco CV e diabetes, são consideradas como classe I a intervenção adequada em doentes em risco de DM tipo 2, quer através da mudança de estilo de vida ou de fármacos que possam impedir a evolução para DM e o uso de fármacos como a metformina e a acarbose para impedir a progressão para DM de doentes com intolerância à glicose. Nas mudanças de estilo de vida, que tantas vezes são reforçadas por todos nós, mas tão poucas vezes adoptadas pelos doentes, referência feita para a necessidade de efectuar 150 min/semana de exercício e perder pelo menos 5-7% do peso, naqueles que têm excesso de peso.

Apesar de todos os estudos publicados reforçarem o benefício do controlo da tensão arterial (TA), lípidos e glicemia na DM, a verdade é que o já referido “Euro Heart Survey” mostrou uma realidade muito pouco agradável em termos de taxas de controlo destes aspectos. Isso mais não vem do que confirmar a percepção existente na comunidade científica

em geral, proveniente de registos diversos e estudos observacionais em diversos países, de que estamos muito longe de conseguir os resultados pretendidos.

Por exemplo, num estudo efectuado há pouco mais de um ano na APDP e publicado neste número da RPD (estudo PATER), verificámos que só 20% dos doentes vistos numa consulta inicial tinham a TA controlada, e que o valor era igualmente desolador para os lípidos e para a glicemia. Numa segunda avaliação, cerca de 6 meses depois, observou-se uma melhoria ligeira para os lípidos, um pouco mais expressiva para a glicemia e quase nula para a TA.

Voltando ao registo europeu, cerca de 55% dos doentes sob terapêutica com uma estatina tinham, ainda assim, um colesterol total superior a 195 mg/dl, 57% um LDL superior a 116 mg/dl e 35% um HDL inferior a 40 mg/dl. Em relação à TA, cerca de 30% dos doentes não tinham os valores controlados (140/90) independentemente dos esquemas terapêuticos utilizados, alguns dos quais com 3 fármacos, não havendo referência ao uso de bloqueadores de cálcio.

Quanto ao controlo glicémico, verificou-se que 60% dos doentes incluídos, com diabetes e sob terapêutica com insulina, tinham HbA1c superior a 7%, sendo esse valor de 30% para os que faziam antidiabéticos orais.

Estes dados e a importância do controlo destes factores na redução da doença CV no diabético foram determinantes para uma maior exigência nos valores de referência para objectivos de tratamento e controlo.

Talvez o quadro (Quadro 1) apresentado em anexo constitua o ponto mais importante das recomendações em análise. Entre elas merece a pena destacar alguns aspectos.

Enquanto na TA não existem modificações em relação aos valores-alvo já existentes, importa salientar a necessidade de implementar uma educação estruturada para conseguir modificações visíveis no estilo de vida. Isso poderá implicar programas concretos de abordagem a definir em cada país, que envolvam equipas multidisciplinares com enfermeiros, dietistas, médicos e indivíduos ligados ao exercício físico regular, projecto que tanto a SPD como a APDP, como estruturas de referência, deverão desenvolver junto dos cuidados primários de saúde, em colaboração com outras sociedades, como a de Cardiologia, Endocrinologia, Hipertensão, Aterosclerose ou Medicina Interna.

Merece algum destaque a definição do **objectivo para controlo** da glicemia em 6.5%, valor mais agressivo do que o ainda usado como referência na maioria das recomendações, embora já usado por muitos de nós na prática clínica como valor de controlo ideal, em particular para os diabéticos com complicações CV ou com doença renal associadas. Estudos como o STENO-2, que apresentava benefícios claros em termos CV com uma estratégia de intervenção multifactorial mais agressiva terão contribuído de forma decisiva para esta recomendação.

Destaque também para a redução dos valores-alvo do **colesterol total**, a descerem para os 175 mg/dl, assim como os do LDL para os 70 mg/dl. Mantêm-se por outro lado os valores do HDL nos 40 no sexo masculino e 50 no feminino e dos triglicéridos nos 150 mg/dl.

Estes números são o reflexo directo dos grandes ensaios so-

bre dislipidemia e diabetes, nomeadamente o HPS, o ASCOT, o PROVE-IT e mais recentemente o TNT e o CARDS. Como deve ser a abordagem dos doentes e qual o papel de cada uma das especialidades na intervenção e acompanhamento?

### DA DIABETES PARA O CORAÇÃO E DO CORAÇÃO PARA A DIABETES – 2 CAMINHOS PARA UM OBJECTIVO COMUM

Uma das principais mensagens resultantes destas recomendações conjuntas é a necessidade de a Cardiologia e a Diabetologia trabalharem em sintonia para detectarem os doentes em risco em tempo útil, permitir uma intervenção mais atempada e uma planificação correcta a longo prazo. Quer para impedir os eventos CV *major* nos diabéticos já conhecidos, quer para impedir a progressão dos doentes com IGT para diabetes ou o agravamento da DM já diagnosticada, em doentes com doença cardíaca documentada.

Foi para intensificar este trabalho de colaboração que os autores propõem um “flowchart” de abordagem (ver Quadro II) que seja abrangente para os dois lados do problema. Assim, como se pode verificar, o doente com **diagnóstico principal de DM** é dividido em 2 grupos, um com **DC conhecida** e outro sem **DC aparente**.

No primeiro caso, recomenda-se uma consulta de Cardiologia para uma alargada estratificação do risco CV, que engloba exames complementares como ECG, ecocardiografia,

entanto, que uma cintigrafia negativa num diabético tem um “tempo de validade” inferior ao da população não diabética, o que pode implicar repetição dos testes após 2 anos, em vez dos clássicos 4-5. Uma questão controversa que não é abordada nesta apresentação, talvez apenas um detalhe no que se pretende que seja uma perspectiva mais generalista. Com testes ANÓMALOS, o doente deve ser enviado a um cardiologista para caracterização da doença de forma invasiva e para tratamento, com ou sem revascularização.

O doente com diagnóstico principal de doença coronária deverá igualmente ser dividido em 2 grupos, um com DM conhecida e outro sem DM diagnosticada.

No primeiro caso, deve ser feita pesquisa de nefropatia, mesmo na forma de microalbuminúria, já que é um dado estabelecido que esta manifestação tardia está associada a uma maior prevalência de doença CV e agrava o seu prognóstico em termos de mortalidade e morbilidade (eventos agudos, revascularizações). Se houver um controlo metabólico deficiente (aqui definido de forma bastante agressiva, como já foi dito atrás, nos 6.5% de HbA1c), o doente deve ser enviado a uma consulta de Diabetologia para optimização e ajuste terapêutico, aspecto que, como se sabe, condiciona também o prognóstico do diabético em termos CV.

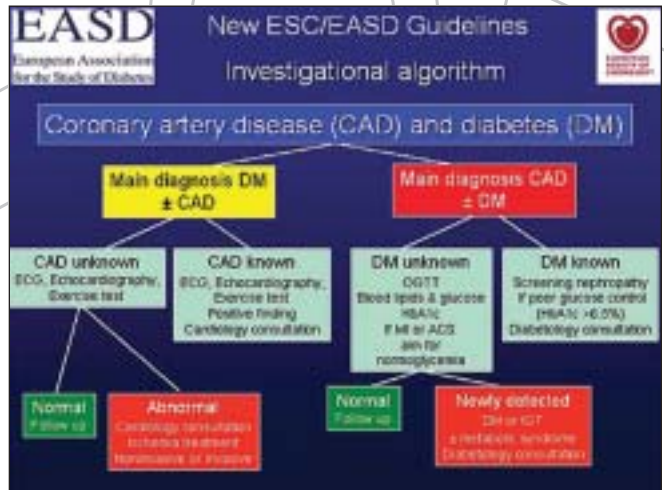
No segundo caso, todos os doentes com DC devem fazer uma prova de tolerância oral à glicose (PTOG), para além da já habitual medição da glicemia, HbA1c e ficha lipídica. Se o doente tiver tido um síndrome coronário agudo (EAM ou angina instável) o objectivo deve ser a NORMOGLICÉMIA.

EASD New ESC/EASD Guidelines	
Treatment targets	
Variable	Target
Lifestyle modification	Structured education
Smoking cessation	Obigatory
BP	<130 / 80 mm Hg
	Renal dyst <125/75
HbA1c (DCCT standard)	≤ 6.5%
	mmol/l      mg/dl
Venous plasma glucose	<6.0            108
Cholesterol	<4.5            175
LDL	<3.8            70
HDL	male >1.0; female >1.2      40; 76
Triglycerides	<1.7            150

Quadro I

testes de detecção de isquémia residual ou subjacente e outros considerados adequados para definir a melhor estratégia de tratamento e prevenção secundária (revascularização e/ou intervenção farmacológica e comportamental).

No segundo, está indicado fazer testes de rastreio sistemático de doença isquémica oculta (silenciosa), com os mesmos exames acima referidos, sendo a prova de esforço uma alternativa válida naqueles que tenham condições para a efectuar e tenham um ECG normal ou pouco anómalo de base. Caso contrário um método de imagem estaria mais indicado. Com resultados dos testes NORMAIS, está indicado um *follow-up*, com intervalo de tempo não especificado. Sabe-se, no



Quadro II

Caso os resultados sejam considerados NORMAIS, justifica-se um “follow-up” (não explicitado - anual?). Caso se verifiquem resultados ANÓMALOS, sejam eles a detecção de DM ou de IGT o doente deve ser referenciado para uma consulta de Diabetologia.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Gostaríamos de salientar que, em relação ao Consenso de 1998, estas recomendações parecem deixar transparecer uma maior agressividade no rastreio de isquemia oculta e também de diabetes ou IGT não diagnosticadas, sugerindo o

despiste de ambas as situações de forma sistemática, quando qualquer uma delas está presente. Em 1998 a visão era mais estritamente cardiológica e não tinha ainda informação suficiente sobre as vantagens de controlos mais intensivos dos diferentes factores de risco e da glicemia, não havendo também uma clara filosofia de envolvimento conjunto das 2 especialidades.

Talvez por isso, dedicava-se na altura mais espaço para a selecção dos doentes e os critérios para fazer testes de isquémia, para os métodos a utilizar e para os tipos de revascularização. Pouco ou nada, sobre uma estratégia conjunta, a agressividade no controlo dos factores de risco, da glicemia e no despiste de nefropatia associada.

Face ao carácter generalista desta proposta, outros aspectos que mereceriam eventualmente ser referidos foram deixados de fora.

O impacto da neuropatia autonómica no risco CV é conhecido. Dedicar-se cada vez mais atenção à presença deste marcador, que começa a ser gradualmente integrado nos algoritmos de estratificação de risco CV no diabético. Talvez porque não é facilmente exequível, obriga a testes diversos e consumo de tempo, o que contrasta por exemplo com a simplicidade de uma microalbuminúria, a pesquisa de neuropatia autonómica está ainda infelizmente pouco implementada. Talvez numa revisão futura, com a introdução de softwares de simplificação dos métodos, se encontre justificação suficiente para a sua integração.

O mesmo se passa com a presença de doença vascular noutros territórios, nomeadamente vascular periférica (DVP), marcador igualmente pesado para DC. Muitas vezes oculta, a DVP pode ser rastreada com instrumentação simples através da medição dos índices de pressão e do índice tornozelo-braquial (ABI), documentadamente relacionado

com DC e eventos CV. Porque não tê-lo incluído no algoritmo para o doente com DM conhecida e sem DC aparente? Uma palavra para referir que estes comentários foram feitos a partir da apresentação individual de dois membros do Comité e, portanto, não permitem uma análise completa ao texto final em vias de publicação. O mesmo poderá conter detalhes e explicações adicionais, que podem vir a esvaziar algumas das considerações aqui feitas.

## BIBLIOGRAFIA

1. DCCT Study group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications of insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial. *N Eng J Med* 1993; 329:977-986.
2. UK Prospective Diabetes Study Group. UKPDS 35: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes: prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:405-412.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:S4-42.
4. Bry L, et al. Effects of haemoglobin variants and chemically modified derivatives on assay for glycohemoglobin. *Clin Chem* 2001; 47:153-163
5. Little RR, et al. Interlaboratory standardization of measurements of glycohemoglobins. *Clin Chem* 1992; 38:2472-2478.
6. DCCT research Group. Feasibility of centralized measurements of glycated hemoglobin in the diabetes control and complications trial: a multicenter study. *Clin Chem* 1987; 33:2267-2271.
7. Jepsen JO, et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40:78-89.
8. Report of the ADA/EASD/IDF working Group of the HbA1c Assay, London, UK 2004. *Diabetologia* 2004; 47:r53-54.
9. Rohlfing C, et al. Biological variation of glycohemoglobin. *Clin Chem* 2002; 48:1116-1118.
10. Rui Duarte. Posições, Recomendações, Pareceres e Actividades. *Revista Portuguesa de Diabetes* 2006; 1(1):47.