

Diabetes Mellitus: Prevenção Cardiovascular Primária

*Autoria: Sociedade Brasileira de
Endocrinologia e Metabologia
Sociedade Brasileira de Medicina de
Família e Comunidade
Sociedade Brasileira de Nefrologia
Associação Nacional de Medicina do Trabalho*

Elaboração Final: 18 de janeiro de 2005

Participantes: Ellinger V, Stein A, Castro-Filho ED,
Faria JBL, Dantas J

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

A revisão bibliográfica de artigos científicos do tipo ensaio clínico randomizado, desenvolvida pela SBEM, e complementada pela SBMFC, SBN e ANAMT.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Oferecer recomendações para a prevenção da doença cardiovascular em pacientes portadores de diabetes mellitus.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

Estudo de prevenção primária, duplo cego, randomizado, de genfibrozil (600 mg, duas vezes ao dia), em uma população de 4081 homens, com um não-HDL > 200 mg/dl. Na subpopulação de 135 pacientes portadores de diabetes, a incidência de doença coronariana naqueles que receberam a droga foi de 3,4%, enquanto que no grupo placebo foi de 10,5%. Com o uso de genfibrozil, dieta e exercícios, no estudo de Helsinque, houve redução na incidência de infarto do miocárdio nos pacientes diabéticos, embora esta redução não tenha sido estatisticamente significativa¹(B).

O SENDCAP é outro estudo com fibrato, no caso bezafibrato, duplo cego, com desenho para avaliar se a intervenção nos níveis lipídicos poderia alterar os desfechos cardiovasculares em pacientes com diabetes mellitus. Os autores avaliaram o efeito de 400 mg de bezafibrato de ação prolongada, em 164 pacientes, por um período mínimo de três anos. A redução observada em eventos cardiovasculares sugere que a correção da dislipidemia pode resultar na redução da incidência de doença arterial coronariana. Como no desenho original do estudo estes eventos foram considerados desfecho secundário e também como o número de pacientes foi pequeno, estes achados não foram considerados definitivos²(B).

Encontramos um número maior de estudos realizados com estatinas. O AFCAPS/TexCAPS foi o único que avaliou o uso da lovastatina. Estudo randomizado duplo cego, de lovastatina controlado com placebo, que avaliou 5608 homens e 997 mulheres, com níveis basais de colesterol de 180 a 264 mg/dl, LDL-colesterol de 130 a 190 mg/dl e HDL-colesterol = 45 em homens e = 47 nas mulheres e triglicérido = 400mg/dl. O estudo foi interrompido precocemente devido à eficácia demonstrada pela estatina. Na subpopulação de diabéticos, constituída por 155 pacientes, a redução do primeiro evento coronariano agudo não foi estatisticamente significativa³(B).

Com o uso de pravastatina, foram encontrados dois estudos. O primeiro estudo, o PROSPER, foi randomizado controlado, que estudou uma população de 5804 indivíduos, com idade variando de 70 a 82 anos, no qual o número de indivíduos diabéticos era muito pequeno, para que fosse alcançada alguma conclusão sobre o efeito do medicamento, na prevenção primária com a pravastatina⁴(B).

No outro estudo, o ALLHAT-LLT, multicêntrico randomizado não cego, com o uso de pravastatina em 10355 pacientes de ambos os sexos, hipercolesterolêmicos, hipertensos e com pelo menos mais um fator de risco para doença coronariana. Um grupo de 3638 pacientes eram diabéticos, sendo que 1855 usaram 40 mg da droga do estudo. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre o grupo que usou pravastatina e o grupo com tratamento usual, ou seja, dieta e anti-hipertensivo⁵(A).

Um dos estudos realizados com a atorvastatina foi o ASCOTT-LLA, estudo randomizado controlado, que avaliou prevenção de eventos coronarianos e acidente vascular cerebral com 10 mg de atorvastatina. No subgrupo de 2532 pacientes diabéticos, hipertensos, com colesterol = 250mg/dl e mais dois fatores de risco, o uso desta estatina não demonstrou uma diminuição estatisticamente significativa na incidência de desfecho, infarto não fatal, morte por doença arterial coronariana⁶(A).

O HPS foi um estudo multicêntrico randomizado controlado com placebo, de cinco anos de duração, em 5963 pacientes diabéticos, dos quais cerca de 90% eram portadores de

diabetes. Na população de diabéticos, 2912 não apresentavam história de doença coronariana ou outra doença arterial oclusiva. O uso de 40 mg de sinvastatina proporcionou uma redução altamente significativa, na ocorrência do primeiro infarto agudo do miocárdio, fatal ou não-fatal, acidente vascular encefálico e revascularizações, independente do nível de lipídeos antes do tratamento⁷(A).

O CARDS foi um estudo duplo cego randomizado, para atorvastatina 10 mg ou placebo com 2838 pacientes diabéticos tipo 2. Os critérios de inclusão foram: LDL = 160 mg/dl e triglicérido = 600mg/dL e apresentar pelo menos um outro fator de risco (hipertensão arterial, retinopatia, micro ou macroalbuminúria ou tabagismo atual). O estudo foi interrompido precocemente devido à diminuição altamente significativa de 36% de doença coronariana aguda, 31% de revascularização miocárdica e 48% de acidente vascular encefálico⁸(A). No entanto, a generalização de seus resultados para todos os pacientes diabéticos ficou comprometida devido às características clínicas da população estudada.

Além da controvérsia apontada pelos estudos apresentados, os pacientes diabéticos caracterizam-se como um grupo heterogêneo com uma variação de risco de eventos cardiovascular e de alternativas de tratamentos condizentes. Os diabéticos sem a doença cardiovascular devem ter considerado o risco de base, potencial de benefício e dano de distintos tratamentos, preferências pessoais, estilo de vida, assim como os gastos e as inconveniências do tratamento de longo prazo, com o objetivo de individualizar a orientação⁹(D).

REFERÊNCIAS

1. Koskinen P, Manttari M, Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Frick MH. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 1992;15:820-5.
2. Elkeles RS, Diamond JR, Poulter C, Dhanjil S, Nicolaidis AN, Mahmood S, et al. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. A double-blind placebo-controlled study of bezafibrate: the St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SENDCAP) Study. *Diabetes Care* 1998;21:641-8.
3. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-22.
4. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1623-30.
5. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288: 2998-3007.
6. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
7. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
8. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, 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;1:685-96.
9. Garg A. Statins for all patients with type 2 diabetes: not so soon. *Lancet* 2004; 364:641-2.