

Autores: Maria Cristina de Oliveira Izar, Francisco Antonio Helfenstein Fonseca, André Árpád Faludi, Daniel Branco de Araújo  
Editor de Seção: Fernando Valente  
Editor Chefe: Marcello Bertoluci  
DOI: [10.29327/557753.2022-19](https://doi.org/10.29327/557753.2022-19) | [Cite este Artigo](#)

## Introdução

---

### Estratificação de risco em pessoas com diabetes

É bem conhecido que o diabetes tipo 2 se associa a aumento de morbimortalidade cardiovascular. Pacientes com diabetes tipo 2 têm a incidência de doença cardiovascular e de acidente vascular isquêmico aumentada em duas vezes a quatro vezes, e a mortalidade aumentada em 1,5 vez a 3,6 vezes. O diabetes tipo 2 também aumenta o risco de insuficiência cardíaca, doença arterial periférica e complicações microvasculares.<sup>1,2</sup>

É estimado que pacientes com diabetes tenham expectativa de vida reduzida em quatro anos a oito anos, em comparação com indivíduos sem diabetes. Os principais determinantes do aumento de risco, tanto para DM1 como para DM2, são: grau de doença aterosclerótica preexistente, eventos cardiovasculares preexistentes,<sup>3</sup> lesões de órgão-alvo relacionadas ao diabetes,<sup>4,5</sup> número e intensidade de fatores de risco tradicionais<sup>6,7</sup> e a duração do diabetes.<sup>8,9</sup>

### Categorias de risco

Para indivíduos com diabetes, a SBD recomenda a estratificação pela idade e presença de fatores de risco, sem o uso de calculadoras, uma vez que estas se mostram imprecisas em pacientes com DM2, embora possam ser usadas em indivíduos com DM1.<sup>10,11</sup> São definidas quatro categorias de risco baseadas na taxa anualizada de ocorrência de eventos cardiovasculares em dez anos: risco baixo, risco intermediário, risco alto e risco muito alto (Quadro 1). As categorias de risco são determinadas pela idade e pelos estratificadores de

risco, que podem ser de alto risco (EAR)(Quadro 2) ou de muito alto risco (EMAR) (Quadro 3). Adicionalmente, há estratificadores renais (ER-Renais), que podem ser tanto de alto risco como de muito alto risco (Quadro 4), e estratificadores de aterosclerose subclínica (ER-DASC) (Quadro 2). Os estratificadores de muito alto risco (EMAR) (Quadro 4) podem ser tanto de prevenção primária (EMAR-1) como de prevenção secundária (EMAR-2).

## Risco baixo e intermediário

As categorias de RISCO BAIXO E INTERMEDIÁRIO têm, respectivamente, risco anual de eventos cardiovasculares de 1% e de 1% a 2%. Ambas são definidas apenas pela idade (Quadro 1), na ausência de outros estratificadores de risco.

Nessas condições, o risco será considerado baixo em homens com DM2 quando a idade for menor que 38 anos; e nas mulheres com DM2 quando a idade for menor que 46 anos. O risco será considerado intermediário quando as idades estiverem entre 38 anos e 49 anos para os homens e entre 46 anos e 56 anos para mulheres.

Indivíduos com DM1 portadores da enfermidade há menos de 20 anos, e sem nenhum outro estratificador, devem ter o risco calculado com o uso de calculadora de risco: [Steno T1 Risk Engine \(shinyapps.io\): https://steno.shinyapps.io/T1RiskEngine/](https://steno.shinyapps.io/T1RiskEngine/).<sup>29</sup>

## Risco alto

O grupo de risco ALTO tem taxa anual de eventos cardiovasculares entre 2% e 3% e é definido, tanto para DM1 como para DM2, quando, em qualquer idade, apresentarem até dois estratificadores de alto risco (EAR) (Quadro 2), na ausência de EMAR.

Indivíduos com DM2 também podem, mesmo na ausência de qualquer ER, atingir a faixa de risco alto apenas pela idade, quando esta for igual ou superior a 50 anos nos homens e superior a 56 anos nas mulheres. Em pessoas com DM1 há menos de 20 anos e sem nenhum EAR ou EMAR deve-se, também, usar a calculadora *Steno*.

## Risco muito alto

O grupo de RISCO MUITO ALTO tem taxa de eventos anual superior a 3% e inclui pessoas com DM1 ou DM2 que, em qualquer idade, apresentarem EMAR (Quadro 3).

Quadro 1. Categorias de risco cardiovascular em pacientes com diabetes *mellitus*.

Categorias de risco	Taxa anual de DCV	Idade (anos)		Condição necessária
		DM2	DM1	
<b>BAIXO</b>	< 1 %	Homem: < 38 Mulher: < 46	Usar calculadora Steno* se DM1 < 20 anos de duração	Sem EAR Sem EMAR
<b>INTERMEDIÁRIO</b>	1%-2%	Homem: 38-49 Mulher: 46-56		
<b>ALTO</b>	2%-3%	Homem: 50 ou mais Mulher: 56 ou mais		
		DM1 e DM2: Qualquer idade se EAR		
<b>MUITO ALTO</b>	> 3%	Qualquer idade, se EMAR		EMAR ou > 3 EAR

Fonte: Adaptado de Bertoluci MC et al: <sup>15</sup> DM2: Diabetes tipo 2; DM1: Diabetes tipo 1; DCV: Doença cardiovascular; EAR: Estratificadores de alto risco; EMAR Estratificadores de muito alto risco. \*[Steno T1 Risk Engine \(shinyapps.io\)](https://steno.shinyapps.io/T1RiskEngine/): <https://steno.shinyapps.io/T1RiskEngine/>.<sup>30</sup>

Quadro 2. Estratificadores de alto risco (EAR)

### Estratificadores (EAR)

### Tradicionais

- DM2 há mais de 10 anos<sup>19</sup>
- História familiar de doença arterial coronária prematura<sup>20†</sup>
- Síndrome metabólica definida pelo IDF<sup>21‡</sup>
- Hipertensão arterial tratada ou não<sup>22</sup>
- Tabagismo ativo<sup>23§</sup>
- Neuropatia autonômica cardiovascular incipiente (1 teste TAC alterado)<sup>7</sup>
- Retinopatia diabética não proliferativa leve<sup>27-28</sup>

### Renais

- Doença renal estratificada como risco alto (EAR)<sup>24-25</sup> (ver Quadro 3)

### DASC (Doença aterosclerótica subclínica)

- Escore de cálcio coronário > 10 U Agatston<sup>31</sup>
- Placa carótida (espessura íntima média > 1,5 mm)<sup>32</sup>
- Angiotomografia coronária computadorizada com placa aterosclerótica<sup>33†</sup>
- Índice tornozelo braquial < 0,9<sup>34</sup>
- Aneurisma da aorta abdominal<sup>35-38‡</sup>

Adaptado de Bertoluci MC et al [15](#)

†Presença de eventos coronários em pai, mãe ou irmãos antes dos 55 anos (homens) ou 65 anos (mulheres); IDF: International Diabetes Federation;‡ Definida como: circunferência abdominal  $\geq 94$  cm para homens e  $\geq 80$  cm para mulheres, e dois ou mais dos seguintes critérios: (1) triglicérides  $\geq 150$  mg/dL para homens e mulheres; (2) HDL-colesterol < 40 mg/dL em homens ou < 50 mg/dL em mulheres; (3) pressão arterial  $\geq 130/85$  mm Hg ou tratamento para hipertensão; e (4) glicemia em jejum  $\geq 100$  mg/dL; § tabagismo vigente definido quando o último episódio ocorreu há menos de um ano antes do momento da estratificação. TAC: Testes autonômicos cardiovasculares.

Quadro 3. Risco cardiovascular de acordo com os estratificadores renais de alto risco (EAR) e de muito alto risco (EMAR).

### Estratificadores renais (EAR e EMAR)

Estágios da DRD TFG (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )		TFG (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	Categorias de albuminúria (Alb/Cre)		
			Normal < 30 mg/g	Moderadamente aumentada (microalbuminúria) 30 - 299 mg/g	Muito aumentada (macroalbuminúria) ≥ 300 mg/g
G1	Normal ou alta	≥ 90	Ver idade, EAR e EMAR	Risco Alto (EAR)	Risco Muito Alto (EMAR)
G2	Levemente reduzida	89-60			
G3a	Leve a moderadamente reduzida	59-45	Risco Alto (EAR)		
G3b	Moderadamente reduzida	44-30	Risco Muito Alto (EMAR)		
G4	Muito reduzida	29-15	Risco Muito Alto (EMAR)		
G5	Falência renal	< 15	Risco Muito Alto (EMAR)		



Adaptado de KDIGO 2020<sup>24</sup>; Cosentino et al.<sup>18</sup>. e Bertoluci et al.<sup>15</sup>

Quadro 4. Estratificadores de muito alto risco

### Estratificadores de muito alto risco EMAR

#### Prevenção primária de muito alto risco - (EMAR-1)

- Três ou mais EAR<sup>18</sup> (ver Quadro 2)
- DM1 com duração maior que 20 anos,<sup>39</sup> diagnosticado após os 18 anos de idade
- Estenose maior do que 50% em qualquer território vascular<sup>15</sup>
- EMAR renal<sup>24</sup> (ver Quadro 3)
- Hipercolesterolemia grave: CT > 310 mg/dL ou LDL-c > 190 mg/dL<sup>39</sup>
- Neuropatia autonômica cardiovascular instalada: dois testes autonômicos cardiovasculares (TAC) alterados para NAC.
- Retinopatia diabética<sup>27</sup> não proliferativa moderada-severa ou severa, proliferativa, ou evidência de progressão.

#### Prevenção secundária - (EMAR-2)

- Síndrome coronariana aguda: infarto agudo do miocárdio ou angina instável
- Infarto agudo do miocárdio antigo ou angina estável
- Acidente vascular cerebral aterotrombótico ou ataque isquêmico transitório (AIT)
- Revascularização coronariana, carotídea, renal ou periférica
- Insuficiência vascular periférica ou amputação de membros

Adaptado de Bertoluci MC et al [15](#)

### Nota importante 1: Idade

- O principal determinante do risco cardiovascular em pessoas com DM sem doença cardiovascular estabelecida é a idade. O impacto da idade no risco cardiovascular foi avaliado em um estudo de coorte populacional [14](#) usando registros de saúde de adultos vivendo em Ontário (Canadá), incluindo 379.003 indivíduos com diabetes e 9.018.082 sem diabetes, em 1994. Os participantes foram seguidos por oito anos para o surgimento de eventos cardiovasculares, definidos como infarto agudo do miocárdio e/ou morte por qualquer causa. O estudo mostrou a existência de limiares de idade em homens e mulheres, a partir dos quais os indivíduos mudam de categoria de risco. Os resultados mostraram que a transição de risco intermediário (DCV 1% a 2% ao ano) para risco alto (DCV acima de 2% ao ano) ocorre, respectivamente, em homens e mulheres com diabetes, a partir das idades respectivas de 49 anos e 56 anos. Similarmente, os limites de

idade para transição entre risco baixo ( $DCV < 1\%$  ao ano) e risco intermediário ocorreram, respectivamente, para homens e mulheres com DM, aos 38 anos e aos 46 anos.

Nota importante 2: Doença arterial subclínica

- A medida da calcificação arterial coronariana usando escore de cálcio coronário (CAC), quando disponível, deverá ser a modalidade preferida para avaliação. A angiotomografia coronária computadorizada não deve ser realizada rotineiramente em pessoas assintomáticas. Em indivíduos com aneurisma de aorta abdominal, o risco de morbidade e mortalidade cardiovascular é elevado por fatores de risco habituais e comorbidades associadas ao aneurisma.

## Tratamento da dislipidemia no diabetes

A alteração lipídica mais frequente no DM2 é a hipertrigliceridemia associada ao colesterol HDL. As concentrações do colesterol LDL não apresentam diferenças significativas, quando comparadas com as de indivíduos sem diabetes.

O tratamento da dislipidemia no diabetes não deve apenas visar a redução de eventos e mortalidade cardiovascular, mas, também, a redução do risco para pancreatite aguda, quando pertinente. Inicialmente, deve-se focar no uso de estatinas, pois detém o maior corpo de evidências de benefício cardiovascular. Agentes que reduzem primariamente triglicérides, por sua vez, têm seu maior potencial de uso na redução do risco de pancreatite aguda. Assim, no manejo das dislipidemias, metas lipídicas e recomendações são apresentadas primariamente de acordo com o risco cardiovascular em relação ao uso de estatinas. O uso de fármacos que reduzem triglicérides é discutido adiante.

Metas de colesterol

O uso de metas de colesterol é recomendado pela SBD<sup>15</sup> em função de propiciar maior adesão e controle de qualidade do tratamento, considerando a resposta heterogênea em relação às estatinas. As metas de colesterol são recomendadas de acordo com o risco

cardiovascular, sendo o tratamento mais intensivo na medida em que o risco cardiovascular aumenta. O Quadro 5 resume as metas recomendadas para cada categoria de risco.

Quadro 5. Metas terapêuticas para LDL-c e colesterol não-HDL em pessoas com diabetes, de acordo com o risco cardiovascular<sup>15</sup>

Categoria de risco	Uso de estatina	Metas (mg/dL)	
		LDL-c	Colesterol não HDL
<b>Baixo</b>	Opcional	<b>&lt; 100</b>	<b>&lt; 130</b>
<b>Intermediário</b>	Qualquer estatina*	<b>&lt; 100</b>	<b>&lt; 130</b>
<b>Alto</b>	Qualquer estatina*	<b>&lt; 70</b>	<b>&lt; 100</b>
<b>Muito alto</b>	Alta potência	<b>&lt; 50</b>	<b>&lt; 80</b>

Fonte: Bertoluci MC et al <sup>15</sup>

Fonte: Bertoluci MC et al <sup>15</sup>

\*Desde que a meta seja atingida. Se a meta não for atingida, deve-se intensificar o tratamento. Uma redução inicial de 30% para risco intermediário e de 50% para risco alto ou muito alto é recomendada. Ver Quadro 6.

Quadro 6. Recomendações para o tratamento hipolipemiante, de acordo com a categoria de risco cardiovascular em diabetes<sup>15</sup>

Risco	Recomendação de tratamento
<b>BAIXO RISCO</b>	Estatinas de moderada potência (uso opcional)
<b>INTERMEDIÁRIO</b>	Estatinas de moderada potência (uso recomendado)



<b>ALTO</b>	Estatinas de alta potência
<b>MUITO ALTO</b>	Estatinas de alta potência inicial e ezetimiba e/ou iPCSK9 (opcional, se meta não atingida)

Fonte: Bertoluci MC, et al<sup>15</sup>

Quadro 7. Média esperada de redução percentual do LDL-colesterol com hipolipemiantes.

<b>Tratamento</b>	<b>Média de redução do LDL-c (%)</b>
Estatina de moderada intensidade	<b>30-50</b>
Estatina de alta intensidade	<b>50</b>
Estatina de alta intensidade + ezetimiba	<b>65</b>
Inibidor de PCSK9	<b>60</b>
Inibidor de PCSK9 + estatina de alta intensidade	<b>75</b>
Inibidor de PCSK9 + estatina de alta intensidade + ezetimiba	<b>85</b>

Fonte: Adaptado de Mach F. et al<sup>50</sup>

Quadro 8. Esquemas para redução do colesterol com estatinas

<b>Estatina (mg)</b>	<b>Média potência</b>	<b>Alta potência</b>
Sinvastatina	20 - 40	
Lovastatina	40	
Pravastatina	40 - 80	

Fluvastatina	80	
Atorvastatina	10 - 20	40 - 80
Rosuvastatina	5 - 10	20 - 40
Pitavastatina	2 - 4	

Fonte: Adaptado de Mach F. et al [29](#)

## Recomendações – Manejo da Hipercolesterolemia

### RISCO MUITO ALTO

R1 – Em pessoas com DM e RISCO MUITO ALTO, é RECOMENDADO o uso de estatinas de alta potência\*, independentemente do nível de LDL-c inicial, com o objetivo de buscar a meta de LDL-c < 50 mg/dl ou colesterol não-HDL < 80 mg/dL.

Classe I

Nível B

#### Sumário de evidências:

- Em uma metanálise de dados individuais de oito estudos randomizados,[30](#) com 38.153 pacientes alocados para terapia com estatina, nos quais os lipídios e as apolipoproteínas foram medidos no início do tratamento e após um ano de seguimento, foram observados 6.286 eventos cardiovasculares em 5.387 participantes do estudo. Os pacientes com LDL-c abaixo de 50 mg/dL apresentaram risco significativamente menor do que aqueles com níveis maiores de LDL-c. A categoria de risco passou a ser proporcionalmente menor à medida que o nível de LDL-c diminuiu. Comparados com pacientes cujo LDL-c era maior que 175 mg/dL, os que atingiram LDL-c de 75 mg/dL a 100 mg/dL, 50 mg/dL a 75 mg/dL e < 50 mg/dL apresentaram HR ajustados progressivamente mais baixas que 0,56 (IC 95%

0,46 - 0,67); 0,51 (IC 95% 0,42 - 0,62) e 0,44 (IC 95% 0,35 - 0,55) para eventos cardiovasculares maiores. Associações semelhantes foram observadas para colesterol não-HDL-c e apolipoproteína B.

- Uma metanálise de subgrupos de 14 ensaios clínicos randomizados, com 90.056 pessoas, incluindo 18.686 pacientes com diabetes, sendo 1.466 com DM1 e 17.220 com DM2, concluiu que o tratamento com estatinas reduz a incidência de eventos vasculares proporcionalmente em 20% para cada redução de 39 mg/dL do LDL-c em cinco anos. Reduções semelhantes também ocorreram com eventos coronários, acidente vascular cerebral (AVC) e necessidade de revascularização.<sup>41</sup>
- Uma metanálise de cinco ensaios randomizados,<sup>42</sup> com 39.612 indivíduos, sendo 5.630 (14%) com DM de risco muito alto e 100% com doença cardiovascular estabelecida com LDL-c inicial de 90 mg/dL, usou estudos comparando estatinas em tratamento intensivo vs. tratamento moderado. O seguimento médio foi de 5,1 anos. O tratamento intensivo atingiu redução de 20 mg/dL de LDL-c, além do resultado obtido com o tratamento moderado. Os resultados mostraram redução adicional de 15% nos principais eventos vasculares (IC 95% 11 - 18;  $p < 0,0001$ ), 13% na morte coronariana (IC 95% 7-19;  $p < 0,0001$ ), 19% na revascularização coronariana (IC 95%: 15- 24;  $p < 0,0001$ ) e 16% no AVC (IC 95% 0,74 - 0,95;  $p = 0,005$ ). O tratamento intensivo promoveu redução adicional de 20% nos eventos cardiovasculares, além do tratamento moderado. A redução global em eventos com tratamento intensivo, em comparação com tratamento moderado, foi de 50%. Quando analisada a metanálise completa, compreendendo 26 estudos, a análise de subgrupos mostrou que não houve interação entre pacientes com e sem diabetes, indicando que o benefício pode ser estendido aos indivíduos com diabetes ( $p_{for\ trend} = 0.8$ ).

### Nota importante 3: colesterol não HDL

- Quando os níveis de triglicérides forem superiores a 200 mg/dL, deve ser utilizado como meta o colesterol não HDL em substituição a do LDL calculado, pois este último subestima os valores dosados de LDL quando os níveis de triglicérides são elevados.<sup>43</sup> A estimativa do colesterol não-HDL deve ser obtida com a fórmula: N-HDL-c = CT-HDL.

R2 - Em pessoas com DM e RISCO MUITO ALTO recebendo estatinas de alta potência nas doses máximas toleradas, se não forem atingidas as metas de LDL-c < 50 mg/dL ou de colesterol não-HDL < 80 mg/dL, a adição de ezetimiba DEVE SER CONSIDERADA.

Classe IIa

Nível B

Sumário de evidências:

- No estudo IMPROVE-IT,<sup>44, 45</sup> 18.144 pacientes hospitalizados por síndrome coronariana aguda (SCA), ocorrida nos dez dias anteriores, foram randomizados para receber sinvastatina (S) ou associação sinvastatina mais ezetimiba (E/S). Os pacientes do braço E/S apresentaram níveis de LDL-c médios de 54 mg/dL, enquanto no grupo S o LDLc se manteve em 70 mg/dL. A taxa de eventos cardiovasculares no grupo E/S foi de 32,7% vs. 34,7% no grupo S (redução de risco absoluto: 2% [HR 0,936 (IC 95% 0,89 - 0,99); p = 0,016].
- A subanálise do estudo IMPROVE IT<sup>46</sup> comparou o efeito da associação sinvastatina (S) 40 mg com ezetimiba (E/S) ou placebo, em 4.933 pacientes com diabetes e SCA, correspondendo a 27,4% da população em estudo. A mediana de LDL-c na admissão foi de 89 mg/dl. Após a intervenção, o subgrupo de pacientes com DM usando E/S atingiu LDL médio de 49 mg/dL, enquanto os pacientes usando sinvastatina/placebo chegaram a 67 mg/dL. A redução do desfecho primário foi de 15% para o grupo usando a associação E/S em relação ao grupo estatina/placebo (HR 0.85 IC 95% 0,78 - 0,94).

Nota importante 4: Segurança de níveis muito baixos de LDL-c

- Na subanálise do estudo IMPROVE-IT,<sup>47</sup> a segurança e a eficácia da combinação E/S foram avaliadas em pacientes, alcançando valores muito baixos de LDL-c (< 30 mg/dL). O estudo demonstrou que pessoas com níveis de LDL-c < 30 mg/dL apresentaram perfil semelhante de eventos adversos em um período de seis anos, em comparação com os que atingiram

valores maiores de LDL-c.

R3 – Em pessoas com DM e RISCO MUITO ALTO que não atingiram metas apesar do uso de estatina de alta potência, na máxima dose tolerada, e em associação com ezetimiba, o uso de inibidores de PCSK9 PODE SER CONSIDERADO. A decisão deve ser avaliada com base na análise de custo-benefício.

Classe IIb

Nível A

Sumário de evidências:

- O estudo FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*)<sup>48</sup> avaliou se a redução adicional de 60% nos valores de LDL-c com a adição de evolocumabe traria benefícios adicionais em pacientes com doença aterosclerótica cardiovascular recebendo estatinas com ou sem ezetimiba. No estudo, que incluiu 27.564 pacientes com infarto do miocárdio prévio, AVC de causa isquêmica ou doença arterial periférica sintomática, bem como fatores de risco adicionais que os estratificam como de maior risco cardiovascular, o evolocumabe em adição à terapia padrão com estatinas, com ou sem ezetimiba, reduziu o LDL-c a valores de 30 mg/dL e o risco do desfecho primário em 15% (HR 0,85; IC 95% 0,79 - 0,92;  $p < 0,001$ ) e do desfecho secundário chave, composto por morte cardiovascular, IAM e AVC não fatais em 20% (HR 0,80; IC 95% 0,73 - 0,88;  $p < 0,001$ ). Da mesma forma que com o alirocumabe, a taxa de eventos adversos (incluindo novos casos de diabetes e eventos neurocognitivos) foi semelhante à do placebo, com exceção de reações no local da injeção.
- Uma subanálise do estudo FOURIER,<sup>49</sup> de acordo com o *status* de diabetes no período basal, mostrou que 11.031 pacientes (40%) tinham diabetes e 16.533 (60%) não tinham (dos quais 10.344 eram pré-diabéticos e 6.189 normoglicêmicos). O evolocumabe reduziu os eventos cardiovasculares de maneira consistente, tanto em portadores de diabetes no período basal como em não portadores de diabetes. Para o desfecho primário composto, os HRs foram de 0,83 (IC 95% 0,75 - 0,93;  $p = 0,0008$ ) para os pacientes com diabetes e

0,87 (IC 95% 0,79 - 0,96;  $p = 0,0052$ ) para pacientes sem diabetes. Para o desfecho secundário chave, os HRs foram de 0,82 (IC 95% 0,72 - 0,93;  $p = 0,0021$ ) para os pacientes com diabetes e 0,78 (IC 95% 0,69 - 0,89;  $p = 0,0002$ ) para os pacientes sem diabetes. O evolocumabe não aumentou o risco de novos casos de diabetes em pacientes sem diabetes no período basal (HR 1,05, IC 95% 0,94 - 1,17), incluindo pacientes com pré-diabetes (HR 1,00, 0,89 - 1,13). Os níveis de HbA1c e de glicemia de jejum foram semelhantes entre os grupos tratados com evolocumabe ou placebo ao longo do tempo em pacientes com diabetes, pré-diabéticos ou com normoglicemia. Entre os pacientes com diabetes no período basal, a proporção de eventos adversos foi de 78,5% (4.327 pacientes do total de 5.513) no braço evolocumabe e 78,3% (4.307 pacientes do total de 5.502) no braço placebo; entre os pacientes sem diabetes no período basal, a proporção com eventos adversos foi de 76,8% (6.337 pacientes do total de 8.256) no grupo evolocumabe e 76,8% (6.337 pacientes do total de 8.254) no grupo placebo.

- O estudo Odyssey Outcomes<sup>50</sup> teve como objetivo investigar se a adição de um inibidor de PCSK9, alirocumabe, poderia melhorar os desfechos cardiovasculares em pacientes após síndrome coronária aguda, recebendo estatinas. No estudo randomizado, duplo-cego, controlado, foram avaliados 18.924 pacientes que tiveram uma SCA de 1 mês a 12 meses da seleção e que persistiam com LDL-c > 70 mg/dL, ou não HDL-c > 100 mg/dL, ou apolipoproteína B > 80 mg/dL, em dose estável (máxima tolerada) de estatina de alta intensidade. A dose de alirocumabe foi de 75 mg por via subcutânea a cada 15 dias e podia ser titulada para mais ou menos de forma a manter valores de LDL-c entre 25 mg/dL e 50 mg/dL.<sup>50</sup> O estudo demonstrou, com seguimento de 2,8 anos (mediana), redução do desfecho primário composto por morte por doença coronária, IAM, AVC fatal ou não fatal revascularização coronária, de 15% no braço recebendo alirocumabe (HR: 0,85, IC 95% 0,78 - 0,93;  $p < 0,001$ ).
- Em análise exploratória do Odyssey Outcomes<sup>50</sup>, houve redução de 15% na mortalidade total (HR 0,85, IC 95% 0,73 - 0,98). O subgrupo que mais se beneficiou foi o de pacientes com valor de LDL-c basal > 100 mg/dL. As taxas de eventos adversos foram semelhantes ao placebo. Em uma análise desse estudo de acordo com o risco residual, 4.450 pacientes (37,3%) classificados como de muito alto risco tiveram múltiplos eventos

cardiovasculares prévios, e 7.485 (62,7%) tiveram evento cardiovascular prévio e múltiplas condições de alto risco.<sup>122</sup> Os eventos cardiovasculares maiores ocorreram em 14,4% dos pacientes de muito alto risco recebendo placebo, em comparação com 5,6% dos que não eram de muito alto risco. Na categoria de muito alto risco, os eventos CVs maiores ocorreram em 20,4% dos pacientes com múltiplos eventos cardiovasculares prévios e em 10,7% daqueles com um evento CV e múltiplas condições de alto risco. A adição de alirocumabe associou-se à redução do risco relativo de um novo evento em ambas as categorias de risco (muito alto risco ou não de muito alto risco) (HR = 0,84 para o muito alto risco; HR = 0,86 para o não muito alto risco) e estratificado pelo grupo de muito alto risco (HR = 0,86, para múltiplos eventos cardiovasculares prévios; HR = 0,82, para evento cardiovascular prévio e múltiplas condições de alto risco). A redução do risco absoluto dos eventos CVs maiores com o alirocumabe foi numericamente maior (2,1% vs. 0,8%), mas não foi estatisticamente significativa no grupo de muito alto risco, comparativamente aos que não tinham muito alto risco, e também não diferiu entre pacientes com múltiplos eventos vs. aqueles com um único evento prévio mais condições de alto risco (2,4% vs. 1,8%).

- No estudo GLAGOV,<sup>55</sup> pacientes com doença coronariana documentada angiograficamente e tratados com estatinas, a adição de evolocumabe, em comparação com o placebo, resultou em diminuição na porcentagem de volume de ateroma após 76 semanas de tratamento. Comparado com placebo, o grupo de evolocumabe atingiu menores níveis médios de LDL-c (93,0 vs. 36,6 mg/dL, diferença de -56,5 mg/dL; IC 95% -59,7 a -53,4;  $p < 0,001$ ). O parâmetro primário de eficácia (porcentagem de volume de ateroma) aumentou 0,05% com placebo e diminuiu 0,95% com evolocumabe (diferença de -1,0%; IC 95% -1,8 a -0,64%;  $p < 0,001$ ). O parâmetro secundário de eficácia (volume total do ateroma normalizado) diminuiu 0,9 mm<sup>3</sup> com placebo e 5,8 mm<sup>3</sup> com evolocumabe (diferença de -4,9 mm<sup>3</sup>; IC 95% -7,3 a -2,5;  $p < 0,001$ ). O evolocumabe induziu a regressão da placa em uma maior porcentagem de pacientes do que o placebo (64,3% vs. 47,3%, diferença de 17,0%; IC 95% 10,4 - 23,6;  $p < 0,001$  para volume percentual do ateroma; e 61,5% vs. 48,9%, diferença de 12,5%; IC 95% 5,9 - 19,2%;  $p < 0,001$  para volume total do ateroma).<sup>55</sup>

- Nas análises *post hoc* de segurança cardiovascular com o alirocumabe e o evolocumabe adicionados às estatinas, com ou sem outras terapias hipolipemiantes, os níveis médios de LDL-c de 48 mg/dL estiveram associados a reduções significativas de 48% a 53%, no risco relativo para os principais eventos cardiovasculares.<sup>54-55</sup>

#### Nota importante 5: Inibidores da PCSK9

- Os inibidores de PCSK9 são anticorpos monoclonais que inibem a proproteína convertase subtilisina kexina tipo 9 e reduzem o LDL-c em cerca de 60%, tanto em monoterapia como associados a estatinas com ou sem adição de ezetimiba.<sup>56-60</sup>
- Esta classe atende à necessidade de terapia mais agressiva na redução dos marcadores lipídicos além das estatinas, na tentativa de reduzir ainda mais o risco residual em muitos indivíduos com DACL e diabetes. Quando adicionados à terapia máxima com estatina, esses agentes injetáveis, usados uma ou duas vezes por mês, reduzem o LDL-c em aproximadamente 60%, além de efeitos favoráveis sobre outros parâmetros lipídicos.<sup>61-64</sup>
- Os inibidores da PCSK9 foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Evaluation Agency (EMA) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para prevenção primária em pacientes com hipercolesterolemia familiar (HF) e na prevenção secundária em pacientes com DACL que necessitem de terapia adicional para redução de LDL-c.

## RISCO ALTO

R4 - Em pessoas com DM e RISCO ALTO, É RECOMENDADO o uso de estatinas de alta potência com o objetivo de reduzir e manter o LDL colesterol abaixo de 70 mg/dL ou o colesterol não-HDL abaixo de 100 mg/dL.

Classe I

Nível A

Sumário de evidências:



- Uma metanálise do *Cholesterol Treatment Trialists* (CTT),<sup>65</sup> analisando 18.686 indivíduos com diabetes, em um contexto de mais de 71.370 indivíduos sem diabetes, em 14 ensaios clínicos randomizados com estatinas, estimou o efeito da redução de 1 mmol/L (39 mg/dL) na incidência de eventos vasculares maiores. Durante seguimento médio de 4,3 anos ocorreram 3.247 eventos nos indivíduos com diabetes, com redução proporcional de 9% na mortalidade por todas as causas (RR 0,91 99%IC 0,82 - 1,01; p = 0,02), semelhante à redução nos indivíduos sem diabetes, às custas de redução da mortalidade vascular (RR 0,87 99%IC 0,76 - 1,00, p = 0,008). Houve redução de 21% para cada mmol/l de LDL-c reduzido [RR 0,79 (IC 99% 0,72 - 0,86); p < 0,0001] na incidência de eventos vasculares maiores, também semelhante entre indivíduos com e sem diabetes. Nos indivíduos com diabetes, houve redução de infarto do miocárdio ou morte coronária [RR -0,78 (IC 99% 0,69 - 0,87); p < 0,0001]; revascularização coronária [RR 0,75 (IC 99% 0,64 - 0,88); p < 0,0001] e AVC [RR 0,79 (IC 99% 0,67 - 0,93); p = 0,0002]. Entre as pessoas com diabetes, o efeito proporcional foi semelhante entre os que tinham ou não doença cardiovascular prévia. Após cinco anos, 42 menos pessoas (IC 95% 30 - 55) com diabetes tiveram eventos para cada 1.000 indivíduos alocados para tratamento com estatinas em relação ao placebo. O benefício das estatinas na prevenção secundária estendeu-se, portanto, para a prevenção primária, onde se incluem os pacientes com diabetes de risco alto.
- O estudo CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*)<sup>66</sup> avaliou 2.838 pacientes com diabetes tipo 2 sem DAC (40 anos a 75 anos) e com pelo menos um fator de risco adicional (microalbuminúria, retinopatia, hipertensão e tabagismo). Os pacientes foram randomizados para atorvastatina 10 mg ou placebo durante seguimento médio de 3,9 anos. Foi considerado como desfecho primário composto a combinação de eventos coronários agudos, revascularização coronariana ou AVC. A atorvastatina 10 mg foi associada à redução do risco de 37% (IC 95% -52 a -17; p = 0,001) no desfecho primário, redução de 32% (IC 95% -45 a -15; p = 0,001) no risco de AVC, e houve tendência para redução de 27% na mortalidade total (IC 95% -48 a 1,0; p = 0,059). O CARDS estimou que um evento é evitado a cada 27 pacientes tratados por quatro anos.
- Análise preespecificada de subgrupo do estudo TNT (*Treating to New Targets*),<sup>67</sup> que incluiu 1.501 pessoas com diabetes e doença arterial coronariana, comparou o impacto do uso da atorvastatina 80 mg vs. 10 mg nos desfechos cardiovasculares (morte coronariana, infarto não fatal e ressuscitação cardiovascular, AVC fatal e não fatal) durante 4,9 anos.

No final do estudo, no grupo usando 80 mg, o LDL-c atingiu 77 mg/dL, enquanto no grupo usando 10 mg o LDL-c foi de 99 mg/dL. No braço atorvastatina 80 mg, houve maior redução do desfecho cardiovascular primário (HR 0,75 IC 95% 0,58 a 0,97); redução de AVC (HR 0,69 IC 95% 0,48 a 0,98) e redução de qualquer evento cardiovascular HR 0,85 IC 95% 0,73 a 1,00). Não houve heterogeneidade significativa no efeito do tratamento entre indivíduos com e sem diabetes, indicando que os efeitos da atorvastatina 80 mg em relação a de 10 mg são extensíveis a pacientes com diabetes.

- Em ensaio clínico randomizado, apenas envolvendo pacientes com AVC isquêmico com menos de três meses ou ataques isquêmicos transitórios,<sup>68</sup> os pacientes foram randomizados para uma meta de LDL-c < 70 mg/dL ou para uma meta de LDL-c entre 90 mg/dL e 110 mg/dL.

Todos os pacientes tinham evidência de doença aterosclerótica cerebrovascular ou coronariana e receberam estatina, ezetimiba ou ambos. O desfecho composto incluiu AVC isquêmico, infarto agudo do miocárdio, revascularização carotídea ou coronariana e morte por doença cardiovascular.

Um total de 2.860 pacientes foram incluídos com seguimento médio de 3,5 anos, sendo 1.430 alocados para cada grupo. O LDL-c médio inicial foi de 135 mg/dL e o nível médio de colesterol LDL alcançado foi de 65 mg por decilitro (1,7 mmol por litro) no grupo de meta < 70mg/dl e de 96 mg por decilitro (2,5 mmol por litro) no grupo de meta de LDL-c entre 90 mg/dL e 110 mg/dL.

- O desfecho composto primário ocorreu em 121 pacientes (8,5%) no grupo de LDL-c mais baixo e 156 (10,9%) no grupo com LDL-c mais alto [HR 0,78 (IC 95% 0,61 0,98); p = 0,04], sem diferença na taxa de AVC hemorrágico. Pacientes que atingiram a meta de 70 mg/dL tiveram redução de 22% na incidência de eventos. Embora tendo incluído apenas 23% de indivíduos com diabetes, a análise de subgrupo entre os com diabetes e sem diabetes não mostrou heterogeneidade, indicando que o efeito se estende a pacientes com diabetes.

R5 – Em pessoas com DM e RISCO ALTO, recebendo estatinas em doses máximas toleradas, que não atingiram a meta de LDL-c < 70 mg/dL ou de colesterol não-

HDL < 100 mg/dL, a associação de estatina com outro agente hipolipemiante DEVE SER CONSIDERADA.

Classe IIa

Nível C

Sumário de evidências:

- Uma grande metanálise<sup>66</sup> de estudos randomizados com estatinas, ezetimiba ou inibidores da PCSK9 procurou avaliar o efeito da redução de 1 mmol/L (39 mg/dL) de LDL-c no risco de eventos cardiovasculares maiores: mortalidade cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, AVC isquêmico não fatal ou revascularização coronária. Foram incluídos dados agrupados de 327.037 pacientes provenientes de 52 estudos. Cada 1 mmol/L de redução de LDL-c foi associado à redução de 19% no risco relativo de eventos cardiovasculares maiores [RR 0,81 (IC 95% 0,78 - 0,84); p < 0,0001] durante seguimento médio de 3,7 anos. Esse efeito foi consistente para estatinas, ezetimiba e inibidores do PCSK9, e foi independente dos níveis iniciais de LDL-c. Uma meta regressão mostrou que as reduções de risco foram similares em todas as categorias de risco, incluindo pacientes com risco cardiovascular aterosclerótico mais baixo e nos mais jovens. Além disso, não houve diferença significativa na redução de risco relativo entre pacientes com e sem diabetes. O benefício ocorreu em pacientes com níveis de LDL-c abaixo de 1,80 mmol/L, o que suporta a recomendação de metas mais baixas de colesterol. A magnitude da redução do LDL-c foi o determinante mais importante da redução de risco.

## RISCO INTERMEDIÁRIO

R6 - Em pessoas com DM e RISCO INTERMEDIÁRIO, É RECOMENDADO iniciar uma estatina, independentemente do nível de colesterol inicial.

Classe I

Nível B

### Sumário de evidências:

- Uma metanálise de dados individuais<sup>20</sup> obtidos de 22 ensaios clínicos randomizados para avaliar o efeito do uso de estatinas com uma redução de 1 mmol/L (39 mg/dL) de LDL-c no risco de eventos coronários maiores [morte coronária, IAM não fatal], AVC não fatal e revascularização] contra placebo, (22 estudos, n = 134.537) e entre esquemas de alta potência vs. potência moderada (cinco estudos, n = 39.612), com seguimento médio de 4,8 anos. Os participantes foram categorizados pelo risco de eventos vasculares em cinco anos. A redução de 1 mmol/L de LDL-c com estatinas reduziu o risco de eventos vasculares em 21% [HR 0,79 (IC 95% 0,77 - 0,81)]. A redução proporcional de eventos foi semelhante entre as categorias de risco alto e risco baixo.
- Na categoria correspondente ao risco intermediário (5% a 10% em cinco anos), a redução proporcional de risco foi de 31% [0,69 (IC 99% 0,60 - 0,79)], semelhante à obtida nas categorias de maior risco. Os benefícios do tratamento nas categorias de menor risco superaram amplamente os riscos de dano causado pela terapia.

R7 - Em pessoas com DM e RISCO INTERMEDIÁRIO, é RECOMENDADO atingir a meta de LDL-c menor que 100 mg/dL ou de colesterol não-HDL menor que 130 mg/dL com o uso de qualquer estatina.

Classe I

Nível A

### Sumário de evidências:

- Em análise de subgrupo da metanálise de ensaios clínicos randomizados dos trialistas, anteriormente citada (Painel 4)<sup>20</sup>, a categoria correspondente ao risco intermediário (5% a 10% em cinco anos) teve redução proporcional de risco de 31% [0,69 (IC 99% 0,60 - 0,79)] para cada mmol/L de LDL-c reduzido, semelhante à obtida nas categorias de maior risco. Os benefícios do tratamento com estatinas estendem-se às categorias de menor risco. Na categoria de risco intermediário, evitam-se 15 eventos cardiovasculares maiores

e quatro mortes cardiovasculares para cada 1.000 indivíduos, em cinco anos de tratamento com estatinas. O benefício supera amplamente os riscos de dano.

#### Nota importante 6: Intensificação do tratamento

- Se as metas de LDL-c não forem atingidas após três meses, a intensificação do tratamento é sugerida, seja aumentando a dose da estatina ou trocando por uma estatina de maior potência.

## RISCO BAIXO

R8 – Em adultos com DM e RISCO BAIXO, estatinas DEVEM SER CONSIDERADAS para redução do risco cardiovascular no longo prazo, buscando a meta de LDL < 100 mg/dL ou de colesterol não-HDL < 130 mg/dL.

Classe IIa

Nível B

#### Sumário de evidências:

- Na metanálise de ensaios clínicos randomizados dos trialistas, citada nos Painéis 4 e 7), a categoria correspondente ao risco baixo (< 5% em cinco anos) teve redução proporcional de risco de 38% [0,62 (IC 99% 0,47 - 0,81)] para cada mmol/L de LDL-c reduzido, semelhante à obtida nas categorias de maior risco. Os benefícios do tratamento com estatinas estendem-se, portanto, às categorias de menor risco. Na categoria de risco baixo, evitam-se seis eventos cardiovasculares maiores e uma morte cardiovascular para cada 1.000 indivíduos em cinco anos de tratamento com estatinas. Mesmo na categoria de baixo risco, o benefício supera os riscos de dano potencial pela estatina.

#### Nota importante 7: Gestantes

- Estatinas estão contra indicadas em gestantes. O uso de estatinas em mulheres na menacme, quando indicado, deve ser feito com cautela e com medidas contraceptivas adequadas.







## Situações especiais: Hipercolesterolemia Familiar

R9. É RECOMENDADO que adultos com diabetes e LDL-c acima de 190 mg/dL, com hipercolesterolemia familiar (HF) confirmada, mesmo em prevenção primária, sejam considerados de MUITO ALTO RISCO e tratados com estatinas de alta potência.

Classe I

Nível B

### Sumário de evidências:

- A HF é responsável por 5% a 10% dos casos de DAC em indivíduos abaixo dos 55 anos.  
- Sem tratamento, 50% dos homens heterozigotos desenvolvem DAC antes dos 50 anos e 100%, aos 70 anos; entre as mulheres heterozigóticas, 12% terão alguma manifestação de DAC aos 50 anos e 74%, aos 70 anos.  
- Cerca de 85% dos homens e 50% das mulheres com HF heterozigótica terão um evento cardiovascular antes dos 65 anos de idade.  

### Nota importante 8: Hipercolesterolemia familiar (HF)

- O diagnóstico de HF deve ser considerado: em homens com doença arterial coronariana antes dos 55 anos de idade; em mulheres antes dos 60 anos de idade; em pessoas com parentes com doença cardiovascular prematura (fatal ou não fatal); em pessoas com parentes que apresentem xantomas tendinosos e/ou parentes de primeiro grau com diagnóstico de HF; e em adultos com níveis de LDL-c acima de 190 mg/dL ou em crianças

com LDL-c acima de 150 mg/dL.<sup>39</sup> A confirmação da HF pode ser feita com os critérios de Dutch, Simon Broome ou por sequenciamento da região codificadora do gene *LDLR*, polimorfismos do gene *APOB* e *PCSK9*.<sup>72 74</sup>

R10 - Em pessoas com DM e INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA EM DIÁLISE, sem doença arterial clínica, NÃO ESTÁ RECOMENDADO iniciar estatinas por falta de eficácia. No entanto, a estatina deverá ser mantida nos indivíduos que já a usavam antes do início da diálise.

Classe III

Nível A

Sumário de evidências:

- No estudo 4D (*Die Deutsch Diabetes Dialyze*),<sup>75</sup> foram avaliados 1.255 indivíduos com diabetes tipo 2 em hemodiálise, sendo que 22% tinham DAC. Eles foram randomizados para atorvastatina 20 mg ou placebo e seguidos por quatro anos. O desfecho primário foi um composto de morte por causas cardíacas, IAM não fatal e AVC. Uma redução de 42% no LDL-c foi observada em pacientes com atorvastatina, sem redução no desfecho primário. O risco de AVC também foi maior neste grupo.
- O estudo AURORA (*Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis*)<sup>76</sup> incluiu 2.776 pacientes em hemodiálise (com idade entre 50 anos e 80 anos, 27,9% com diabetes e 39% com DAC) tratados com rosuvastatina 10 mg/dia ou placebo durante uma média de 3,8 anos. O desfecho primário foi um composto de infarto do miocárdio não fatal, AVC não fatal e morte cardiovascular. Houve redução de 43% no LDL-c no grupo de intervenção, mas nenhuma diferença no desfecho primário foi observada entre os grupos.
- Em relação aos pacientes com DRC, mas não em hemodiálise, o banco de dados do *Pravastatin Pooling Project*<sup>77</sup> fez uma análise combinada dos resultados de três ensaios randomizados com pravastatina 40 mg vs. placebo, incluindo 19.700 pacientes com insuficiência renal crônica (TFG estimada de 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> a 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Foi

observado benefício significativo do tratamento na redução do desfecho primário de infarto do miocárdio, morte coronariana ou revascularização percutânea e mortalidade total neste grupo de pacientes.

- O estudo SHARP (*The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease*)<sup>78</sup> teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança da combinação de sinvastatina mais ezetimiba em indivíduos com DRC moderada a grave. Trata-se de estudo randomizado e duplo-cego que incluiu 9.270 pacientes com DRC (3.023 em diálise e 6.247 não), sem história conhecida de infarto do miocárdio ou revascularização coronariana. Os pacientes foram randomizados para sinvastatina 20 mg mais ezetimiba 10 mg por dia vs. placebo das duas medicações. O principal desfecho pré especificado foi o primeiro evento aterosclerótico maior (infarto do miocárdio não fatal ou morte coronária, AVC não hemorrágico ou qualquer procedimento de revascularização arterial). Todas as análises foram feitas na intenção de tratar. Um total de 4.650 pacientes foram designados para receber sinvastatina mais ezetimiba e 4.620 para placebo. O grupo alocado para o braço sinvastatina e ezetimiba apresentou redução média de LDL-c de 33 mg/dL durante acompanhamento médio de 4,9 anos. Houve redução proporcional de 17% para os eventos ateroscleróticos maiores para sinvastatina mais ezetimiba, comparativamente ao placebo (526 ou 11,3% vs. 619 ou 13,4%; RR 0,83; IC 95% 0,74 - 0,94; p = 0,0021). Os pacientes que receberam sinvastatina e ezetimiba não diferiram com relação a infarto do miocárdio não fatal ou morte por doença coronária (213 ou 4,6% vs. 230 ou 5,0%; RR 0,92; IC 95% 0,76 - 1,11; p = 0,37). Houve reduções significativas para o AVC não hemorrágico (131 ou 2,8% vs. 174 ou 3,8%; RR 0,75; IC 95% 0,60 - 0,94; p = 0,01) e procedimentos de revascularização arterial (284 ou 6,1% vs. 352 ou 7,6%; RR 0,79; IC 95% 0,68 - 0,93; p = 0,0036). Após ajustes para subgrupos específicos de LDL-c, não houve diferenças entre os efeitos proporcionais nos desfechos principais e na taxa total de eventos em qualquer subgrupo examinado e, em particular, em pacientes sob diálise vs. os que não estavam em diálise. O estudo concluiu que a redução do LDL-colesterol com sinvastatina 20 mg associada à ezetimiba 10 mg reduziu a incidência de eventos ateroscleróticos maiores em pacientes com DRC avançada.

Nota importante 9: Hemodiálise



- Em pacientes HD com LDL-c acima de 145 mg/dL e/ou doença coronariana estabelecida, o início da estatina PODE SER CONSIDERADO com base na análise de subgrupo do estudo 4D, em que pacientes com LDL acima deste valor de corte tiveram benefício com redução de mortalidade cardiovascular, IAM não fatal, morte por qualquer causa e morte súbita.<sup>80</sup>

### Situações especiais: Insuficiência cardíaca

R11 - Em pessoas com DM e insuficiência cardíaca classe NYHA II-IV, com LDL-c < 130 mg/dL, NÃO ESTÁ RECOMENDADO iniciar o uso de estatina, embora deva ser mantido nos indivíduos que já a usavam.

Classe III

Nível A

#### Sumário de evidências:

- O estudo GISSI-HF (*Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure*) randomizado, multicêntrico, avaliou rosuvastatina 10 mg/dia em comparação com placebo em 2.285 pacientes com insuficiência cardíaca por qualquer causa ou condição (New York Heart Association - NYHA II-IV); 26% também eram portadores de diabetes. Não houve benefício nos resultados de interesse (morte e hospitalização por causas cardiovasculares).<sup>80</sup>
- O estudo randomizado controlado CORONA (*Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure*) comparou o uso de 10 mg de rosuvastatina vs. placebo em 5.011 pacientes com idade de 60 anos, com insuficiência cardíaca classe II-IV de etiologia isquêmica (incluindo 29% com diabetes). O desfecho primário foi um composto de morte cardiovascular, IAM não fatal e AVC não fatal durante 36 meses. Apesar da redução de 45% no LDL-c, não houve diferença significativa entre os grupos no desfecho primário. Os resultados foram extensivos aos pacientes com diabetes na análise do subgrupo, em razão da baixa heterogeneidade.<sup>81</sup>
- Análise retrospectiva do estudo CORONA comparou 10 mg de rosuvastatina administrados

diariamente com placebo em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica, de etiologia isquêmica de acordo com a medida basal da proteína C reativa - ultrasensível (PCR-us) < 2,0 mg/L (placebo, n = 779; rosuvastatina, n = 777) ou  $\geq$  2,0 mg/L (placebo, n = 1.694; rosuvastatina, n = 1.711). O desfecho primário foi composto por morte cardiovascular, IAM ou AVC. O estudo demonstrou interação significativa entre a PCR-us e o efeito da rosuvastatina na maioria dos desfechos, sendo que o tratamento com rosuvastatina esteve associado a melhores resultados em pacientes com PCR-us  $\geq$  2,0 mg/L.<sup>82</sup>

- Pessoas com insuficiência cardíaca por doença isquêmica com valores do fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) < 103 pmol/L (868 pg/mL) apresentaram melhor prognóstico e, quando recebendo rosuvastatina em vez de placebo, apresentaram maior redução no desfecho primário (HR 0,65; IC 95% 0,47 - 0,88) do que os pacientes nos outros tercís (teste de heterogeneidade; p = 0,0192). Isso acarretou menos eventos aterotrombóticos e mortes súbitas no grupo de tratamento ativo, demonstrando benefício do uso da rosuvastatina.<sup>83</sup>

## Manejo da hipertrigliceridemia

### RISCO CARDIOVASCULAR

R12 - Em pessoas com DM e hipertrigliceridemia leve à moderada, o uso de estatinas é recomendado como primeira escolha para reduzir o risco de eventos cardiovasculares.

Classe I

Nível B

Sumário de evidências:

- Uma subanálise do ensaio clínico randomizado TNT,<sup>84</sup> com aproximadamente 10.000 pacientes com doença coronariana estabelecida recebendo atorvastatina (ATV), sugere maior benefício em desfechos cardiovasculares entre os que apresentaram colesterol de lipoproteínas ricas em triglicérides (TRL-C): TRL-C = colesterol total-HDLc em maior

quantidade. O estudo foi randomizado para um grupo receber 10 mg e outro 80 mg de ATV, e o desfecho primário foi o surgimento de eventos cardiovasculares maiores (3P-MACE). O risco de eventos foi avaliado por quintis de TRL-C basais. Pacientes nos maiores quintis de TRL-C apresentaram maior risco de eventos. A ATV 10 mg reduziu o TRL-C em 10,7% em relação ao basal, e a ATV 80 mg reduziu adicionalmente 15,4%. A atorvastatina 80 mg reduziu o TRL-C somente nos maiores quintis de TRL-C, ficando claro o maior benefício em pacientes com níveis mais altos de TRL-C e, em consequência, de triglicérides.

R13 - Em pessoas de RISCO ALTO ou MUITO ALTO, com triglicérides > 204 mg/dL associado à HDL-colesterol < 34 mg/dL, a combinação de fibrato com estatina PODE SER CONSIDERADA para redução do risco cardiovascular.

Classe IIb

Nível B

Sumário de evidências:

- No estudo multicêntrico FIELD (*Fenofibrate intervention and event lowering in diabetes*),<sup>85</sup> 9.795 indivíduos com diabetes tipo 2 (idade entre 50 anos e 75 anos, 2.131 com DCV prévia e 7.664 sem doença prévia), na ausência de tratamento com estatina na inclusão do estudo, foram randomizados para receber fenofibrato micronizado 200 mg/dia (n = 4.895) ou placebo (n = 4.900) durante cinco anos. O desfecho primário foi morte por doença arterial coronariana ou infarto do miocárdio não fatal. Os desfechos pre especificados para análise de subgrupos foram os eventos cardiovasculares totais (composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio, AVC e revascularização coronária e carotídea). O fenofibrato não reduziu o risco no desfecho primário. No entanto, reduziu o desfecho secundário pre especificado dos eventos cardiovasculares totais, em decorrência de menos infartos e revascularizações miocárdicas não fatais.
- A análise preespecificada de subgrupos de pessoas com diabetes do estudo ACCORD-LIPID (*Action to control cardiovascular risk in diabetes-lipids arm*),<sup>86</sup> comparando fenofibrato micronizado 160 mg associado à sinvastatina 20 mg a 40 mg vs. sinvastatina 20 mg a 40

mg mais placebo, não apresentou redução no desfecho primário. No entanto, houve benefício na análise prespecificada de subgrupos de indivíduos com TG > 204 mg/dL e HDL-colesterol < 34 mg/dL.

R14 - Em pessoas com RISCO ALTO ou MUITO ALTO usando estatinas em doses máximas toleradas e com triglicérides elevados, a adição de icosapenta etil É RECOMENDADA para reduzir o risco cardiovascular.

Classe I

Nível A

Sumário de evidências:

- O icosapenta etil ester, uma forma purificada de EPA, foi testado em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado, em pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou com diabetes e outros fatores de risco, que recebiam estatinas e apresentavam triglicérides entre 135 mg/dL e 499 mg/dL e LDL-c entre 41 mg/dL e 100 mg/dL. O estudo *Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial* (REDUCE-IT),<sup>87</sup> que incluiu 8.179 pacientes (70,7% em prevenção secundária) seguidos por 4,9 anos (mediana), randomizou os pacientes para receberem 2 g de icosapenta etil éster em duas tomadas ao dia vs. placebo, que era um óleo mineral. O desfecho primário foi composto por morte cardiovascular, infarto, AVC não fatal, revascularização coronária ou angina instável. O desfecho secundário chave consistiu em morte cardiovascular, infarto e AVC não fatais. Houve redução de 25% no desfecho primário (HR 0,75, IC 95% 0,68 a 0,83; p < 0,001) e de 26 % no desfecho secundário chave (HR 0,74; IC 95% 0,65 a 0,83; p < 0,001) com o icosapenta etil. Os demais eventos na análise hierárquica também foram reduzidos, incluindo morte de causa cardiovascular (HR 0,80; IC 95% 0,66 a 0,98; p = 0,03). O estudo mostrou também aumento de casos de fibrilação atrial no braço recebendo icosapenta etil e tendência a maior taxa de sangramentos.
- No estudo JELIS (*Japan EPA Lipid Intervention Study*),<sup>88</sup> 18.645 pacientes com hipercolesterolemia foram randomizados para receber estatina de baixa intensidade e 1,8

g de ácido eicosapentaenóico (EPA) por dia ou estatina isolada. O risco de MACE foi reduzido em 19% pela adição de EPA, comparativamente à estatina isolada.

- Em subanálise do estudo REDUCE IT,<sup>99</sup> avaliou-se o benefício do icosapenta etil na redução do evento cardiovascular primário e dos eventos totais (primário e eventos subsequentes). Ocorreram 1.601 eventos primários (55,2%) e 1.303 (44,8%) eventos primários subsequentes (incluindo 762 segundos eventos e 541 terceiros ou mais eventos). De modo geral, o icosapenta etil reduziu os eventos primários totais em 30% vs. placebo (HR 0,70, IC 95% 0,62 a 0,78;  $p < 0,0001$ ) e reduziu ainda cada componente do desfecho primário e o total de desfechos secundários chave em 28% (HR 0,72, IC 95% 0,63 a 0,82;  $p < 0,0001$ ). O estudo concluiu que, em pacientes em prevenção secundária ou com diabetes e fatores de risco adicionais, ou seja, com alto risco residual de eventos recorrentes, recebendo terapia com estatinas, a adição do icosapenta etil ester reduz substancialmente a carga do primeiro evento, de eventos subsequentes e do total de eventos cardiovasculares isquêmicos.
- O estudo EVAPORATE<sup>99</sup> examinou se a administração de 4 g/dia de icosapenta etil como terapia adjunta às estatinas em pessoas com triglicérides elevados resultaria em modificações favoráveis no volume de placa examinado por angiotomografia com multidetectores e análise por histologia virtual. O estudo, com 80 pacientes com aterosclerose coronária documentada (uma ou mais lesões com obstrução  $\geq 20\%$ ), demonstrou, em seguimento de 18 meses, que o icosapenta etil reduziu em 17% as placas de baixa atenuação (objetivo primário), enquanto no braço placebo (óleo mineral) o volume das placas de baixa atenuação duplicou (+ 109%) ( $p = 0,0061$ ). Houve diferenças nas taxas de progressão das placas entre os grupos, com relação a outros volumes, incluindo volumes de placas fibrosas e fibrogordurosas, que regrediram no grupo do icosapenta etil e progrediram no braço recebendo placebo ( $p < 0,01$  para todas). Esses resultados foram observados mesmo após ajustes para idade, sexo, diabetes, hipertensão e triglicérides basais ( $p < 0,01$ ). Apenas as placas densas em cálcio não apresentaram diferenças na progressão entre os grupos.

Nota importante 10: Icosapenta etil ester

- O icosapenta etil ester ainda não está aprovado para uso pela ANVISA no Brasil (até a data 11/5/2021). Os resultados do ensaio REDUCE-IT não devem ser extrapolados para outros tipos de ômega-3 disponíveis no mercado.

#### Risco de pancreatite aguda

R15 - Em pessoas com DM e triglicérides entre 150 mg/dL e 880 mg/dL, é RECOMENDADO o tratamento não farmacológico para reduzir triglicérides e prevenir pancreatite aguda. O uso de estatinas deve ser mantido.

Classe I

Nível C

#### Sumário de evidências:

- Um estudo de coorte prospectivo com 33.346 indivíduos foi desenhado para analisar fatores de risco cardiovasculares, diabetes e alcoolismo na população sueca de meia idade, ao longo de 14 anos. O estudo procurou relacionar os níveis de triglicérides com a incidência de pancreatite aguda. Os pacientes foram analisados em quartis, definidos por níveis de corte nos triglicérides. Cada 1 mmol/L de triglicérides se associou a 21% de aumento na incidência de pancreatite aguda [HR 1,21 (IC 95% 1,07 - 1,36)]. O quartil 4 (triglicérides > 145 mg/dL) mostrou risco maior de pancreatite aguda em relação ao quartil 1 (TG < 75 mg/dL (HR 1,55 (1,09 - 2,21)). O estudo mostrou que pessoas podem desenvolver pancreatite aguda por hipertrigliceridemia, mesmo quando os níveis de triglicérides estão apenas moderadamente aumentados.<sup>91</sup>
- Não foram encontradas evidências diretas de redução de incidência de pancreatite aguda com tratamento não farmacológico em pacientes com hipertrigliceridemia leve a moderada. No entanto, este painel considera que a redução dos triglicérides é essencial no tratamento e na prevenção da pancreatite aguda induzida por hipertrigliceridemia.
- Em metanálise de ensaios clínicos randomizados, o uso de estatinas foi associado com um

menor risco de pancreatite em pacientes com triglicérides normais ou com elevação discreta.<sup>92</sup>

#### Nota importante 11: Hipertrigliceridemia

- A hipertrigliceridemia deve sempre ser tratada com mudanças dietéticas, incluindo redução de carboidratos, perda de peso e restrição do álcool. Para hipertrigliceridemia grave (triglicérides > 880 mg /dL, especialmente acima de 1.000 mg/dL), além de redução de carboidratos, é necessário redução de gordura para reduzir o risco de pancreatite aguda.<sup>93</sup>

R16 - Em pessoas com DM e triglicérides entre 400 mg/dL e 880 mg/dL, quando medidas não farmacológicas falharem, PODE SER CONSIDERADO o tratamento farmacológico com fibratos associados a estatinas para prevenção de pancreatite aguda.

Classe IIb

Nível C

#### Sumário de evidências:

- A metanálise de ensaios clínicos randomizados citada no painel anterior mostrou que o uso de estatinas foi associado a menor risco de pancreatite em pacientes com triglicérides normais ou com elevação discreta.<sup>94</sup>
- Não foram encontradas evidências diretas de redução de incidência de pancreatite aguda com o uso de terapia redutora de triglicérides, incluindo fibratos ou ômega-3. No entanto, este painel, com base na de opinião de experts, considera que a redução dos triglicérides é essencial no tratamento e na prevenção da pancreatite aguda induzida por hipertrigliceridemia, podendo sua redução ser necessária com o uso de fármacos quando a terapia não farmacológica falhar.

R17 - Em pessoas com DM e hipertrigliceridemia grave (triglicérides acima de 880 mg/dL), É RECOMENDADO o uso de fibratos, além da restrição de gorduras e carboidratos para prevenção de pancreatite aguda.

Classe I

Nível B

Sumário de evidências:

- Dados de estudos de coorte prospectivos demonstraram que o risco de pancreatite aumenta de forma significativa e progressiva com o aumento das concentrações de triglicérides, demonstrando que este é um fator de risco importante para pancreatite aguda.<sup>91</sup>
- Restrição de calorias e de gorduras (10% a 15% do recomendado) na dieta e abstinência de álcool devem ser recomendados.<sup>92</sup>
- Terapia com fibratos deve ser iniciada. Os fibratos são indicados no tratamento da hipertrigliceridemia endógena se falharem as medidas não farmacológicas. Quando os triglicérides forem muito elevados (> 500 mg/dL), são recomendados, inicialmente, junto das medidas não farmacológicas.<sup>73</sup>
- A resposta na redução da trigliceridemia com tratamento farmacológico < 20% deve sugerir a possibilidade de síndrome de quilomicronemia familiar.<sup>93</sup>

R18 A terapia combinada de estatina com niacina NÃO É RECOMENDADA para redução de hipertrigliceridemia.

Classe III

Nível A

Sumário de evidências:

- O estudo *The Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/ High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes (AIM-HIGH) trial*<sup>94</sup> randomizou mais de



3.000 pacientes (cerca de um terço com diabetes) com doença arterial cardiovascular estabelecida com baixos níveis de colesterol, HDL baixo e triglicérides entre 150 mg/dL e 400 mg/dL para receber terapia com estatina mais niacina de liberação prolongada ou placebo. O estudo foi interrompido precocemente por falta de eficácia no objetivo primário: primeiro evento composto de morte por CHD, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral isquêmico, hospitalização por síndrome coronária aguda e possível aumento de acidente vascular cerebral isquêmico nos pacientes em terapia combinada.<sup>94</sup>

- O *Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events (HPS2-THRIVE)*<sup>95</sup> também não mostrou benefício em adicionar niacina à estatina. Um total de 25.673 pacientes com doença vascular estabelecida foram randomizados para receber 2 g de liberação estendida niacina e 40 mg de laropiranto *versus* placebo correspondente, diariamente e seguido por período mediano de acompanhamento de 3,9 anos. Não houve diferença na taxa de morte coronária, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou revascularização coronária com a adição de niacina-laropiranto *versus* placebo niacina-laropiranto, além da associação ter demonstrado maior incidência de diabetes de início recente e distúrbios no controle do diabetes entre aqueles já com o diagnóstico da doença.<sup>95</sup>

#### Resumo das recomendações

RECOMENDAÇÕES	CLASSE	NÍVEL
R1 - Em pessoas com DM e RISCO MUITO ALTO é RECOMENDADO o uso de estatinas de alta potência, independentemente do nível de LDL-c inicial, com o objetivo de buscar a meta de LDL-c < 50 mg/dl ou colesterol não-HDL < 80 mg/dL.	I	B

R2 - Em pessoas com DM e RISCO MUITO ALTO recebendo estatinas de alta potência nas doses máximas toleradas, se não forem atingidas as metas de LDL-c < 50 mg/dL ou de colesterol não HDL < 80 mg/dL, a adição de ezetimiba DEVE SER CONSIDERADA.

R3 - Em pessoas com DM e RISCO MUITO ALTO que não atingiram metas apesar do uso de estatina de alta potência, na máxima dose tolerada, e em associação com ezetimiba, o uso de inibidores da PCSK9 PODE SER CONSIDERADO. A decisão deve ser avaliada com base na análise de custo-benefício.

R4 - Em pessoas com DM e RISCO ALTO, É RECOMENDADO o uso de estatinas de alta potência com o objetivo de reduzir e manter o LDL colesterol abaixo de 70mg/dL ou o colesterol não-HDL abaixo de 80 mg/dL.

R5 - Em pessoas com DM e RISCO ALTO, recebendo estatinas em doses máximas toleradas, que não atingiram a meta de LDL-c < 70 mg/dL ou de colesterol não-HDL < 100 mg/dL, a associação de estatina com outro agente hipolipemiante DEVE SER CONSIDERADA.

R6 - Em pessoas com DM e RISCO INTERMEDIÁRIO, É RECOMENDADO iniciar uma estatina, independentemente do nível de colesterol inicial.

R7 - Em pessoas com DM e RISCO INTERMEDIÁRIO, é RECOMENDADO atingir a meta de LDL-c menor que 100 mg/dL ou de colesterol não-HDL menor do que 130 mg/dL com o uso de qualquer estatina.

R8 - Em adultos com DM e RISCO BAIXO, estatinas DEVEM SER CONSIDERADAS para redução do risco cardiovascular no longo prazo, buscando a meta de LDL < 100 mg/dL ou de colesterol não-HDL < 130 mg/dL.

<b>Ila</b>	<b>B</b>
<b>Ilb</b>	<b>A</b>
<b>I</b>	<b>A</b>
<b>Ila</b>	<b>C</b>
<b>I</b>	<b>B</b>
<b>I</b>	<b>A</b>
<b>Ila</b>	<b>B</b>

R9 - É RECOMENDADO que adultos com diabetes e LDL-c acima de 190 mg/dL, com hipercolesterolemia familiar (HF) confirmada, mesmo em prevenção primária, sejam considerados de MUITO ALTO RISCO e tratados com estatinas de alta potência.

R10 - Em pessoas com DM e INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA EM DIÁLISE, sem doença arterial clínica, NÃO ESTÁ RECOMENDADO iniciar estatinas. No entanto, a estatina deverá ser mantida nos indivíduos que já a usavam antes do início da diálise.

R11 - Em pessoas com DM e insuficiência cardíaca classe NYHA II-IV, com LDL-c < 130 mg/dL, NÃO ESTÁ RECOMENDADO iniciar o uso de estatina, embora o uso deva ser mantido nos indivíduos que já a usavam.

R12 - Em pessoas com DM e hipertrigliceridemia moderada, o uso de estatinas é recomendado como primeira escolha para reduzir o risco de eventos cardiovasculares.

R13 - Em pessoas de RISCO ALTO ou MUITO ALTO, com triglicérides > 204 mg/dL associado à HDL-colesterol < 34 mg/dL, a combinação de fibrato com estatina PODE SER CONSIDERADA para redução do risco cardiovascular.

R14 - Em pessoas com RISCO ALTO ou MUITO ALTO usando estatinas em doses máximas toleradas e com triglicérides elevados, a adição de icosapenta etil É RECOMENDADA para reduzir o risco cardiovascular.

R15 - Em pessoas com DM e triglicérides entre 150 mg/dL e 880 mg/dL, é RECOMENDADO o tratamento não farmacológico para reduzir triglicérides e prevenir pancreatite aguda. O uso de estatinas deve ser mantido.

<b>I</b>	<b>B</b>
<b>III</b>	<b>A</b>
<b>III</b>	<b>A</b>
<b>I</b>	<b>B</b>
<b>IIb</b>	<b>B</b>
<b>I</b>	<b>A</b>
<b>I</b>	<b>C</b>

R16 - Em pessoas com DM e triglicérides entre 400 mg/dL e 880 mg/dL, quando medidas não farmacológicas falharem PODE SER CONSIDERADO o tratamento farmacológico com fibratos associados a estatinas para prevenção de pancreatite aguda.

R17 - Em pessoas com DM e hipertrigliceridemia grave (triglicérides acima de 880 mg/dL), É RECOMENDADO o uso de fibratos, além da restrição de gorduras e carboidratos para prevenção de pancreatite aguda.

R18 - A terapia combinada de estatina com niacina NÃO É RECOMENDADA para redução de hipertrigliceridemia.

<b>IIb</b>	<b>B</b>
<b>I</b>	<b>B</b>
<b>III</b>	<b>A</b>

## Referências

1. Emerging Risk Factors C.; Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, 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. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2006;368(9529):29-36. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68967-8. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(4):229-34. doi: 10.1056/NEJM199807233390404. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Gerstein HC, Ambrosius WT, Danis R, Ismail-Beigi F, Cushman W, Calles J, et al. Diabetic retinopathy, its progression, and incident cardiovascular events in the ACCORD trial. *Diabetes*

Care. 2013;36:1266-71.

5. Kramer CK, Rodrigues TC, Canani LH, Gross JL, Azevedo MJ. Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes: meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care*. 2011;34:1238-44.

6. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001;286:421-6.

7. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R: The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003 Jun;26(6):1895-901.

8. Li R, O'Sullivan MJ, Robinson J, Safford MM, Curb D, Johnson KC. Family history of myocardial infarction predicts incident coronary heart disease in postmenopausal women with diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009;25:725-32.

9. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1113-32.

10. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507-20.

11. Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation*. 1996;93:450-6.

12. Rawshani A, Sattar N, Franzen S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson AM, et al. Excess

mortality and cardiovascular disease in young adults with in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet*. 2018;392:477-86.

13. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjornsdottir S, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:1720-32.

14. Sattar N, Rawshani A, Franzen S, Rawshani A, Svensson AM, Rosengren A, et al. Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality risks. *Circulation*. 2019;139:2228-37

15. 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 Jul 14;9:53. doi: 10.1186/s13098-017-0251-z. eCollection 2017. PMID: 28725272

16. Bertoluci MC, Rocha VZ. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:1-13.

17. Bertoluci MC, et al. Portuguese-Brazilian evidence-based guideline on the management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:45. Published online 2020 May 24. doi: 10.1186/s13098-020-00551-1

18. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):255-323.

19. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Arch Intern Med*. 2011;171:404-10.

20. Li R, O'Sullivan MJ, Robinson J, Safford MM, Curb D, Johnson KC. Family history of myocardial infarction predicts incident coronary heart disease in postmenopausal women

with diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2009;25:725-32.

21. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1113-32.

22. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014;311:507-20.

23. Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation.* 1996;93:450-6.

24. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International.* 2020 Oct;98 Suppl 4S.

25. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA.* 2001;286:421-6.

26. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care.* 2010;33:1578-84.

27. Gerstein HC, Ambrosius WT, Danis R, Ismail-Beigi F, Cushman W, Calles J, et al.; Group AS. Diabetic retinopathy, its progression, and incident cardiovascular events in the ACCORD trial. *Diabetes Care.* 2013;36:1266-71.

28. Kramer CK, Rodrigues TC, Canani LH, Gross JL, Azevedo MJ. Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes: meta-analysis of

observational studies. *Diabetes Care*. 2011;34:1238-44.

29. <https://steno.shinyapps.io/T1RiskEngine/>-Last update: 31/01/2021

30. Kramer C, et al, Coronary artery calcium score prediction of all cause mortality and cardiovascular events in people with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* . 2013 Mar 25;346:f1654. doi: 10.1136/bmj.f1654.

31. Akazawa S, Tojikubo M, Nakano Y, Nakamura S, Tamai H, Yonemoto K, et al. Usefulness of carotid plaque (sum and maximum of plaque thickness) in combination with intima-media thickness for the detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with diabetes. *J Diabetes Investig*. 2016;7:396-403.

32. Min JK, Labounty TM, Gomez MJ, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, et al. Incremental prognostic value of coronary computed tomographic angiography over coronary artery calcium score for risk prediction of major adverse cardiac events in asymptomatic diabetic individuals. *Atherosclerosis*. 2014;232:298-304.

33. Li J, Luo Y, Xu Y, Yang J, Zheng L, Hasimu B, et al. Risk factors of peripheral arterial disease and relationship between low ankle—brachial index and mortality from all-cause and cardiovascular disease in Chinese patients with type 2 diabetes. *Circ J*. 2007;71:377-81.

34. Bown MJ, Sutton AJ, Bell PR, Sayers RD. A meta-analysis of 50 years of ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg*. 2002;89:714-30.

35. Glimaker H, Holmberg L, Elvin A, Nybacka O, Almgren B, Bjorck CG, Eriksson I. Natural history of patients with abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Surg*. 1991;5:125-30.

36. Semmens JB, Norman PE, Lawrence-Brown MM, Holman CD. Influence of gender on outcome from ruptured abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2000;87:191-4.

37 Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Aneurysm D; Management Veterans Affairs Cooperative S. Abdominal aortic aneurysm in women. *J Vasc Surg*. 2001;34:122-6.



38. Bath MF, Gokani VJ, Sidloff DA, Jones LR, Choke E, Sayers RD, Bown MJ. Systematic review of cardiovascular disease and cardiovascular death in patients with a small abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2015;102:866-72.
39. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
40. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a metaanalysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:485-94.
41. 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;371:117-25.
42. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Cholesterol Treatment Trialist (CTT) Collaboration. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
43. Tanno K, Okamura T, Ohsawa M, Onoda T, Itai K, Sakata K, et al. Comparison of low-density lipoprotein cholesterol concentrations measured by a direct homogeneous assay and by the Friedewald formula in a large community population *Clin Chim Acta*. 2010 Nov 11;411(21-22):1774-80. doi: 10.1016/j.cca.2010.07.034.
44. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, Harrington RA, Peterson JL, Sisk CM, et al; IMPROVE-IT Investigators. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2008 Nov;156(5):826-32.

45. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97.
46. Giugliano RP. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) *Circulation*. 2018;137:1571-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950
47. Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA, De Ferrari GM, Park JG, Murphy SA, et al. Long-term safety and efficacy of achieving very low levels of low-density lipoprotein cholesterol. A prespecified analysis of the IMPROVE-IT trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2(5):547-55
48. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1713-22.
49. Sabatine MC, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Diabetes Endocrinol*. 2017;5(120):941-50.
50. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 379(22):2097-107.
51. Vallejo-Vaz AJ, Ray KK, Ginsberg HN, Davidson MH, Eckel RH, Lee LV, et al. Associations between lower levels of low-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular events in very high-risk patients: Pooled analysis of nine ODYSSEY trials of alirocumab versus control. *Atherosclerosis*. 2019;288:85-93.
52. Colhoun HM, Ginsberg HN, Leiter LA, Chaudhari U, Lorenzato C, Pordy R, Robinson JG.

Efficacy and safety of alirocumab in individuals with diabetes: analyses from the Odyssey Long Term Study. Abstract 1296-P. 75th Scientific Sessions. Boston: American Diabetes Association; 2015.

53. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:2373-84.

54. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1489-99.

55. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1500-9.

56. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(18):1870-82.

57. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, Neutel JM, Monsalvo ML, Yang J, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2531-40.

58. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2541-8.

59. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9965):331-40.

60. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med.* 2014;370:1809-19.
- 61 Ramasamy I. Recent advances in physiological lipoprotein metabolism. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52:1695-727.
62. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, Chen JZ, Chen QH, Li GN, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med.* 2015;13:123.
63. Verbeek R, Stoekenbroek RM, Hovingh GK. PCSK9 inhibitors: novel therapeutic agents for the treatment of hypercholesterolemia. *Eur J Pharmacol.* 2015;763:38-47.
- 64 Bays H, Gaudet D, Weiss R, Ruiz JL, Watts GF, Gouni-Berthold I, et al. Alirocumab as add-on to atorvastatin versus other lipid treatment strategies: ODYSSEY OPTIONS I randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:3140-8.
- 65 CTT Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins:a meta-analysis Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators\**Lancet.* 2008;371:117-25.
66. 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;364:685-96.
67. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the treating to new targets (TNT) study. *Diabetes Care.* 2006;29:1220-6.
68. Amarenco P, et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *NEJM.* 2020 Jan 2;382(1):9. doi: 10.1056/NEJMoa1910355.

69. Wang N, et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327. 037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:36-49.
70. 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;380:581-90.
71. Santos RD, Gagliardi ACM, Xavier HT, Casella Filho A, Araújo DB; Cesena FY, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar (HF). *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(2 Supl. 2):1-28.
72. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013 Dec;34(45):3478-90a. doi: 10.1093/eurheartj/eh273.
73. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune A Neto, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017 Jul;109(2 Supl 1):1-76. doi: 10.5935/abc.20170121.
74. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, Ahmad ZS, Ahmed CD, Ballantyne CM, et al. Convened by the Familial Hypercholesterolemia Foundation. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Aug 7;72(6):662-80. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.044.
- 75 Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005;353:238-48.
76. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.*

2009;360:1395-407.

77. Tonelli M, Isles C, Curhan GC, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation*. 2004;110:1557-63.

78. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2181-92.

79. März W, Genser B, Drechsler C, Krane V, Grammer TB, Ritz E, et al; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin and low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(6):1316. Epub 2011 Apr 14.

80. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1231-9.

81. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007;357:2248-61.

82. McMurray JJ, Kjekshus J, Gullestad L, Dunselman P, Hjalmarson A, Wedel H, et al. Effects of statin therapy according to plasma high-sensitivity C-reactive protein concentration in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): a retrospective analysis. *Circulation*. 2009;120:2188-96.

83. Cleland JG, McMurray JJ, Kjekshus J, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, et al. Plasma concentration of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in chronic heart failure: prediction of cardiovascular events and interaction with the effects of rosuvastatin: a report from CORONA (controlled rosuvastatin multinational trial in heart failure). *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1850-9.

84. Vallejo-Vaz AJ, Fayyad R, Boekholdt SM, Hovingh GK, Kastelein JJ, Melamed S, et al. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular events among patients receiving statin therapy in the TNT trial. *Circulation*. 2018;138:770-81.
85. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, 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;366:1849-61.
86. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al.; ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-74.
87. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019; 380(1):11-22.
88. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007;369(9567):1090-98.
89. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Effects of icosapent ethyl on total ischemic events: from REDUCE-IT. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:(22):2791-802.
90. Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, Lakshmanan S, Muhlestein JB, Le VT, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. *Eur Heart J*. 2020;41(40):3925-32
91. Lindkvist B, Appelros S, Regner S, Manjer J. A prospective cohort study on risk of acute pancreatitis related to serum triglycerides, cholesterol and fasting glucose. *Pancreatology*. 2012;12:317-24.
92. Preiss D. Lipid modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis.. *JAMA*.

2012;308:804-11.

93. Izar MCO, Lottenberg AM, Giraldez VZR, Santos Filho RDD, Machado RM, Bertolami A, et al. Position statement on fat consumption and cardiovascular health - 2021. Arq Bras Cardiol. 2021 Jan;116(1):160-212.

94. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al.; AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. N Engl J Med. 2011;365:2255-67.

95. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al.; HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. N Engl J Med. 2014;371:203-12.

---

Cite este artigo

Izar M, Fonseca F, Faludi A, Araújo D, Valente F, Bertoluci M. Manejo do risco cardiovascular: dislipidemia. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2023). DOI: [10.29327/557753.2022-19](https://doi.org/10.29327/557753.2022-19), ISBN: 978-85-5722-906-8.