CARLOS HENRIQUE REIS ESSELIN RASSI

O uso do escore de cálcio, ultrassom de carótidas e teste ergométrico no rastreamento da doença arterial coronária em portadores de diabetes mellitus tipo 2

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Rochitte

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo
2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Rassi, Carlos Henrique Reis Esselin
O uso do escore de cálcio, ultrassom de carótidas e teste ergométrico no rastreamento da doença arterial coronária em portadores de diabetes mellitus tipo 2 / Carlos Henrique Reis Esselin Rassi. -- São Paulo, 2019.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Orientador: Carlos Eduardo Rochitte.

Descritores: 1.Diabetes mellitus tipo 2 2.Doença arterial coronariana 3.Angiografia por tomografia computadorizada

USP/FM/DBD-170/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedico este trabalho a Deus, nosso amado Pai Jesus; aos meus pais, Carlos e Maria Amélia; à minha irmã, Thalita; à minha esposa, Fabrícia, e às minhas filhas, Beatriz e Ana, razões da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus, nosso Pai Jesus, por tudo.

Aos pacientes, pela confiança – em vocês encontramos valores que os livros não nos ensinaram.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Carlos Eduardo Rochitte, pelo exemplo de conhecimento, humildade e parceria.

À Profa. Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar, amiga de todas as horas, pelo imenso apoio e companheirismo.

Aos amigos, Dr. Carlos Tavares, Prof. Dr. Antônio C. Lerário, Prof. Dr. Augusto Hiroshi Uchida e Prof. Dr. Mateus Guimarães Fahel, por suas relevantes colaborações.

Aos médicos assistentes do Departamento de Imagem Cardiovascular do Instituto do Coração – InCor/FMUSP, Prof. Dr. César Higa Nomura, Prof. Dr. José Rodrigues Parga Filho e Prof. Dr. Luís Francisco Rodrigues Ávila, pelos ensinamentos, amizade e confiança.

Ao amigo Otávio Rizzi Coelho-Filho, por me ajudar a realizar o sonho de estudar na Harvard Medical School, Estados Unidos da América.

Aos médicos Raymond Y. Kwong, Ron Blankstein e Timothy W. Churchill, bem como ao amigo e cientista Michael Jerosch-Herold, pela amizade sincera e acolhimento caloroso enquanto estive nos Estados Unidos da América.

À Sra. Lenira Cipriano, uma amiga sem a qual esse estudo não seria possível.

Aos funcionários do Departamento de Imagem Cardiovascular do Instituto do Coração – InCor/FMUSP, pelo apoio a esse projeto.

Ao Instituto do Coração – InCor/FMUSP, instituição que se mantém sempre de portas abertas para a inovação e pesquisa científica.

Ao Programa de Pós-Graduação da Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Agradecimentos Especiais

À **FAPESP - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo**, que aprovou e financiou a execução deste projeto, pela confiança que dedica aos pesquisadores e à pesquisa científica.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.*
Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas
Lista de tabelas
Lista de gráficos
Lista de figuras
Resumo
Abstract
1 INTRODUÇÃO 1
2 OBJETIVOS 5
3 REVISÃO DA LITERATURA 7
3.1 Epidemiologia: Diabetes *Versus* Doença Cardiovascular 8
3.2 Associação do Diabetes com o Risco Cardiovascular 10
3.3 Todo Diabético Deve Realizar Rastreio Para DAC? 15
3.4 Identificação do Processo Aterosclerótico 21
3.5 Testes Funcionais para a Pesquisa de Isquemia Miocárdica 23
3.6 Eletrocardiograma 24
3.7 Cintilografia de Perfusão Miocárdica 25
3.8 Ecocardiograma sob Estresse 26
3.9 Mensuração da Extensão Anatômica da Doença Aterosclerótica 27
3.10 Ultrassonografia com Doppler de Carótidas 27
3.11 Escore de Deposição Arterial de Cálcio (CAC) 30
3.12 Ultrassonografia Intravascular das Coronárias (IVUS) 32
3.13 Ressonância Magnética Cardiovascular do Coração 35
3.14 Angiotomografia Computadorizada de Artérias Coronárias 36
3.14.1 Avaliação da placa aterosclerótica com a CCTA 37
3.14.2 Estudos utilizando a CCTA em pacientes diabéticos 39
3.14.3 Vantagens da CCTA como Método Diagnóstico de DAC 44
3.15 Abordagens Terapêuticas Recomendadas para DM2 com DAC 45
4 MÉTODOS 48
4.1 Casuística 49
4.2 Critérios de Inclusão 50
4.3 Critérios de Exclusão 51
4.4 Avaliação Antropométrica e Exames Laboratoriais 51
4.5 Eletrocardiograma de Esforço 52
4.6 Angiotomografia Computadorizada das Artérias Coronárias e Escore de Cálcio 53
4.7 Análise Estatística 56
5 RESULTADOS 58
6 DISCUSSÃO 76
7 CONCLUSÕES 84
8 REFERÊNCIAS 86

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS - Ácido acetilsalicílico
ACC - *American College of Cardiology*
ACCORD - *Action to control cardiovascular risk in diabetes*
ADA - Associação Americana de Diabetes
AHA - *American Heart Association*
ARIC - *Atherosclerosis risk in communities*
AVC - Acidente vascular cerebral
bpm - Batimentos por minuto
BRA - Bloqueador do receptor de angiotensina
CAC - Escore de cálcio coronário
CAPPesq - Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CCTA - Angiotomografia computadorizada das artérias coronárias
DAC - Doença arterial coronária
DAOP - Doença arterial oclusiva periférica
DCCT - *Diabetes control and complication control trial*
DCV - Doença cardiovascular
DIAD - *Detection of ischemia in asymptomatic diabetes*
DM - Diabetes mellitus
DM1 - Diabetes mellitus tipo 1
DM2 - Diabetes mellitus tipo 2
EBCT - *Electron beam computed tomography*
ECG - Eletrocardiograma
EUA - Estados Unidos da América
FAPESP - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FC - Frequência cardíaca
FMUSP - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HAS - Hipertensão arterial sistêmica
HbA1c - Hemoglobina glicada
HC - Hospital das Clínicas
HDL - Lipoproteína de alta densidade
HR - *Hazard ratio*
HU - *Hounsfield unit*
IAM - Infarto agudo do miocárdio
IC - Intervalo de confiança
ICC - Insuficiência cardíaca congestiva
IDF - *International Diabetes Federation*
IECA - Inibidor da enzima conversora de angiotensina

IMC	-	Índice de massa corporal
IMT	-	Espessura médio-intimal das carótidas
InCor	-	Instituto do Coração
IRC	-	Insuficiência renal crônica
IVUS	-	Ultrassonografia intravascular das coronárias
LDL	-	Lipoproteína de baixa densidade
MESA	-	*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*
METs	-	Equivalentes metabólicos
MRI	-	Ressonância magnética
MS	-	Ministério da Saúde
MSCT	-	*Multislice computed tomography*
mSv	-	Milésimos de Sievert
NGSP	-	*National Glycohemoglobin Standardization Program*
NICE	-	*National Institute for Health and Care Excellence*
NO	-	Óxido nítrico
OR	-	*Odds ratio*
PAI-1	-	Inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1
PET	-	*Positron emission tomography*
ROC	-	*Receiver operator characteristics*
SBD	-	Sociedade Brasileira de Diabetes
SCA	-	Síndrome coronariana aguda
SPECT	-	Cintilografia de perfusão miocárdica (S*ingle photon emission computed tomography*)
TCE	-	Tronco da coronária esquerda
TCLE	-	Termo de consentimento livre e esclarecido
UKPDS	-	*United Kingdom prospective diabetes study*
USG	-	Ultrassonografia
VADT	-	*Veterans affairs diabetes trial*
VIGITEL	-	Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas da população estudada (total *n* = 98).....60

Tabela 2 - Achados da angiotomografia computadorizada das artérias coronárias 63

Tabela 3 - Resultados dos testes de *screening* estratificados pela presença ou ausência de doença arterial coronária 65

Tabela 4 - Características dos testes utilizando dados clínicos (fatores de risco cardiovascular tradicionais) para predizer presença de DAC na CCTA*.....68

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Sensibilidade, especificidade e área sob a curva ROC dos diferentes testes de *screening* para detecção de DAC em comparação com a CCTA 67

Gráfico 2 - Prevalência de DAC diagnosticada pela CCTA estratificada por uso de insulina e idade.....69

Gráfico 3 - Prevalência de DAC diagnosticada pela CCTA estratificada pela duração do diabetes 70

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Imagem de angiotomografia 71
Figura 2 - Imagem de angiotomografia 72
Figura 3 - Imagem de angiotomografia 73
Figura 4 - Imagem de angiotomografia 74
Figura 5 - Imagem de angiotomografia 75

RESUMO

Rassi CHRE. *O uso do escore de cálcio, ultrassom de carótidas e teste ergométrico no rastreamento da doença arterial coronária em portadores de diabetes mellitus tipo 2* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução: nos últimos anos, foi observado um aumento significativo da incidência do diabetes e, consequentemente, o aumento de sua prevalência. As doenças cardiovasculares, sobretudo o infarto agudo do miocárdio (IAM) e o acidente vascular cerebral (AVC), são as principais responsáveis pela mortalidade nesses pacientes, sendo, muitas vezes, a primeira manifestação da doença. A ruptura da placa aterosclerótica coronariana é o mecanismo fisiopatológico de dois em cada três casos de IAM, e as características dessas placas já foram objeto de diversos estudos no campo da angiotomografia computadorizada das artérias coronárias (CCTA). **Objetivo**: avaliar a frequência de doença arterial coronariana e as principais características clínicas, laboratoriais, funcionais e anatômicas dos exames complementares em diabéticos tipo 2 (DM2) sem queixas cardiovasculares. **Métodos**: foram incluídos 98 pacientes diabéticos do tipo 2, avaliados entre junho de 2011 a janeiro de 2013, com idades entre 40 e 65 anos, cuja duração do diabetes tenha sido inferior a 10 anos, para serem submetidos às avaliações clínica e laboratorial, ao teste ergométrico, à ultrassonografia (USG) com Doppler de carótidas e vertebrais e à CCTA. **Resultados**: dos 98 pacientes, 44% (n = 43) apresentaram doença arterial coronária (DAC) na CCTA e 38 (39%), escore de cálcio coronário (CAC) maior do que zero. Além disso, 16 indivíduos apresentaram doença arterial coronariana significativa (obstrução luminal maior do que 50%), incluindo três com escore de cálcio coronário igual a zero. Pacientes com placas ateroscleróticas nas artérias coronárias apresentaram uma incidência maior de placas ateroscleróticas nas carótidas (58% x 38%, p = 0,01). Dos 55 pacientes com CCTA normal, 18 tinham placas nas carótidas. Dos 98 pacientes do estudo, oito pacientes tiveram o teste ergométrico positivo para isquemia miocárdica, e desses, cinco tinham estenose maior que 50%, dois tinham estenose menor que 50% e um não tinha aterosclerose coronariana. **Conclusão**: o paciente diabético sem sintomas cardiovasculares apresenta uma elevada frequência de doença arterial coronariana. O escore de cálcio coronário é, entre os testes estudados e em comparação com a CCTA, aquele que possui a maior sensibilidade e especificidade para predizer a DAC.

Descritores: diabetes mellitus tipo 2; doença arterial coronariana; angiografia por tomografia computadorizada.

ABSTRACT

Rassi CHRE. *The use of coronary artery calcium score, carotid ultrasound and exercise treadmill test in the screening of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

Introduction: in the last years, there has been a significant increase in the incidence of diabetes and, thus, an increase in its prevalence. Cardiovascular diseases, especially acute myocardial infarction (AMI) and cerebrovascular accident (CVA), are the main causes of death in these patients, often being the first manifestation of the disease. Coronary atherosclerotic plaque rupture is the pathophysiological mechanism of two out of three cases of AMI and the characteristics of these plaques have already been the subject of several studies in the field of coronary computed tomography angiography (CCTA). **Objective**: to evaluate the frequency of coronary artery disease and the main clinical, laboratory, functional and anatomical characteristics of the complementary exams in type 2 diabetics without cardiovascular symptoms. **Methods**: we enrolled 98 type 2 diabetic patients, evaluated between June 2011 and January 2013, aged 40-65 years, duration of diabetes less than 10 years, submitted to clinical evaluation, laboratorial test, exercise treadmill test, Doppler ultrasonography of the carotid and vertebral arteries and CCTA. **Results**: out of the 98 patients, 44% (n = 43) had coronary artery disease (CAD) in CCTA, and 38 (39%) had a coronary artery calcium (CAC) score greater than zero. In addition, 16 subjects had significant coronary artery disease (luminal obstruction greater than 50%), including three with coronary artery calcium scores equal to zero. Patients with atherosclerotic plaques in the coronary arteries had a higher incidence of atherosclerotic plaques in the carotid arteries (58% x 38%, p = 0.01). From the 55 patients with normal CCTA, 18 had plaques in the carotid arteries. Out of the 98 patients, eight had a positive exercise treadmill test for myocardial ischemia, of whom five had stenosis greater than 50%, two had stenosis less than 50% and one had no coronary atherosclerosis. **Conclusion**: the diabetic patient without cardiovascular symptoms presents a high frequency of coronary artery disease. The coronary artery calcium score is, among the tests studied and in comparison to CCTA, the one that has the highest sensitivity and specificity to predict CAD.

Descriptors: diabetes mellitus, type 2; coronary artery disease; coronary computed tomography angiography.

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento tecnológico dos últimos anos propiciou um aumento significativo da compreensão das causas e dos mecanismos fisiopatológicos do desenvolvimento da aterosclerose, e o desenvolvimento de novas terapias tem permitido retardar sua progressão e diminuir a incidência de eventos cardiovasculares agudos, incluindo a mortalidade na população em geral[1]. Estatísticas provenientes dos Estados Unidos da América (EUA) mostram que a taxa de mortalidade das doenças circulatórias reduziu cerca de 30% desde a década de 1980, fato este não observado em relação à população diabética, que, por eventos cardiovasculares[2], registra elevação da taxa de mortalidade. Os eventos cardiovasculares agudos nos diabéticos são mais prevalentes do que na população geral e ocorrem em menores faixas etárias[3]. Além disso, não se observa diferença de gênero no número de eventos cardiovasculares quando o grupo estudado é de diabéticos. Esse fato contrasta com a já conhecida proteção cardiovascular pré-menopausa do sexo feminino[4]. Em pacientes diabéticos, a efetividade do tratamento para a aterosclerose é menor, e a doença cardiovascular já é a principal causa de mortalidade nesse grupo[4]. A elevada incidência e morbimortalidade do diabetes, sobretudo do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), fez com que essa doença fosse considerada um dos maiores problemas de saúde pública da

atualidade[5]. Diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica e sua prevalência aumenta continuamente em todo o mundo em proporções epidêmicas, especialmente o diabetes mellitus tipo 2. A elevação dos índices de obesidade, decorrente principalmente da mudança de hábitos alimentares, prevalecendo dietas hipercalóricas ricas em gordura saturada, do sedentarismo e do envelhecimento da população constituem-se os principais fatores responsáveis. De acordo com os últimos dados da *International Diabetes Federation* (IDF), são mais de 415 milhões de pessoas com diabetes atualmente, e a projeção para 2040 é de que haverá 642 milhões[6]. Suas complicações crônicas geram grande impacto econômico e humanitário, com elevada morbimortalidade. Nos EUA, são diagnosticados, por ano, aproximadamente 1,5 milhão de casos novos de pacientes diabéticos[7], sendo que os gastos anuais com esses indivíduos ultrapassam 130 bilhões de dólares. Somente nos EUA, o diabetes é responsável por cerca de 300 mil óbitos por ano[8]. A elevada morbimortalidade do diabetes tipo 2 deve-se, sobretudo, às complicações crônicas associadas à hiperglicemia persistente, que leva a complicações micro e macrovasculares, como nefropatia, retinopatia, neuropatia periférica e autonômica, pé diabético e alterações circulatórias, especialmente doença coronariana, acidente vascular cerebral (AVC) e insuficiência vascular periférica. O diabetes é a principal causa de cegueira adquirida, indicação de diálises e amputação de membros inferiores, além de ter grande e elevada participação causal em indivíduos que apresentam eventos circulatórios agudos.

A angiotomografia computadorizada de artérias coronárias (CCTA) é provavelmente o exame de imagem que mais fornece informações sobre a carga aterosclerótica, permitindo, assim, o diagnóstico das placas ateroscleróticas em sua fase subclínica com um alto valor preditivo negativo, mesmo antes de sua identificação pela angiografia coronária convencional. Esse método permite avaliar não apenas o grau da redução luminal e o número de segmentos coronarianos acometidos, como também os componentes formadores da placa aterosclerótica e o remodelamento positivo associado do vaso. Estudos prévios apontaram um maior risco relativo de síndrome coronariana aguda naqueles pacientes com características específicas de placas ateroscleróticas (por exemplo, remodelamento positivo), sendo, inclusive, um risco maior do que em relação ao grau de redução luminal promovido pela placa. Essas características foram consideradas como possível causa de ruptura da placa com maiores taxas de eventos cardiovasculares.

A diretriz de prevenção primária de doença cardiovascular de 2019 da *American Heart Association* (AHA) recomenda a pesquisa de doença arterial coronária (DAC) subclínica em alguns grupos populacionais, com o objetivo de que o tratamento precoce seja instituído, diminuindo, assim, a taxa de eventos futuros. Uma das ferramentas recomendadas é o uso de escore de cálcio coronário (CAC); para valores de CAC maior e igual a 1 Agatston, a terapia com estatina deve ser iniciada[9].

2 OBJETIVOS

O objetivo primário deste estudo é avaliar a capacidade de diferentes métodos de estratificação do risco cardiovascular (escore de cálcio, teste ergométrico e ultrassonografia (USG) com Doppler de carótidas e vertebrais) para detectar a doença coronária aterosclerótica em sua forma assintomática, quando comparados com a CCTA, em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2.

Os objetivos secundários são avaliar a prevalência de doença arterial coronária e suas características quanto ao grau e à extensão de obstrução vascular na angiotomografia computadorizada das artérias coronárias nesse grupo de pacientes.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Epidemiologia: Diabetes *Versus* Doença Cardiovascular

Em 1989, um estudo brasileiro sobre a prevalência do diabetes mellitus realizado simultaneamente em nove capitais brasileiras pelo Ministério da Saúde (MS), observou que 7,6% dos indivíduos com idades superiores a 30 anos eram diabéticos[10]. Aproximadamente uma década mais tarde, outro estudo de prevalência, realizado no município de Ribeirão Preto (SP), estimou a prevalência do diabetes em 12,3%, quase o dobro do estudo anterior[11]. Em 2011, o estudo brasileiro Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), envolvendo as 26 capitais estaduais e o Distrito Federal, demonstrou que a prevalência do diagnóstico de diabetes em adultos acima de 18 anos era de 5,6% da população geral, sendo 5,2% entre homens e 6% entre mulheres. Na faixa etária entre os 45 e 54 anos, a prevalência geral foi de 8,9%. Entre 55 e 64 anos, foi de 15,2% e, acima dos 65 anos de idade, a prevalência foi de 21,6%[12].

A seguir, serão citados alguns dos estudos multicêntricos randomizados e com elevada casuística sobre diabetes. O *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT), realizado em diabéticos tipo 1 (DM1), e o *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), em diabéticos tipo 2, demonstraram a correlação entre o desenvolvimento das complicações crônicas do diabetes e o grau de controle glicêmico, principalmente em

relação às complicações microvasculares[13,14]. Nas faixas etárias mais avançadas, com elevada prevalência de DM2, a principal complicação crônica é a macroangiopatia. Nesses pacientes, DAC constitui a principal causa de morte (75% dos óbitos). O diabetes também é referido como causa secundária de morte em aproximadamente 50% dos atestados de óbito que referem doença circulatória como causa primária de morte[15].

A associação entre o diabetes e a doença cardiovascular tem sido demonstrada não somente nos pacientes que apresentam o diabetes clinicamente manifesto, mas também em indivíduos assintomáticos que se encontram em estágios mais precoces da doença, ou seja, quando a alteração glicêmica ocorre somente no período pós-prandial, caracterizando a intolerância à glicose, ou nos pacientes que apresentam glicemias de jejum discretamente elevadas (entre 100 mg/dL e 125 mg/dL), classificadas como glicemia de jejum alterada[16,17]. O impacto do diabetes na doença coronariana também pode ser observado nos estudos epidemiológicos: (1) Whitehall, (2) *Paris Prospective Study* e (3) *Helsinki Policeman Study*, os quais demonstraram que pacientes intolerantes à glicose apresentam risco duas a quatro vezes superior de desenvolver doença cardiovascular do que não diabéticos[18-20]. Pacientes diabéticos têm alta probabilidade de apresentar quadros de infarto agudo do miocárdico (IAM) com manifestação clínica atípica, como dispneia, dor abdominal ou confusão mental (32% a 42% dos diabéticos *versus* 6% a 15% dos não diabéticos)[21]. A neuropatia autonômica sensorial típica do diabético, acometendo fibras miocárdicas simpáticas e parassimpáticas, é um dos possíveis mecanismos que

explicariam o aumento da incidência dos infartos cardíacos silenciosos nesses pacientes. Geralmente, a doença arterial coronária em diabéticos é detectada em estágios mais avançados em relação aos indivíduos não diabéticos pelo fato de o processo aterosclerótico iniciar de forma prematura e acelerada, permanecendo assintomático por longos períodos. Como consequência, os diabéticos possuem aterosclerose coronariana mais extensa e difusa, e o aspecto de seus vasos são responsáveis pelo pior prognóstico ao tratamento intervencionista.

3.2 Associação do Diabetes com o Risco Cardiovascular

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) separa os pacientes portadores de DM2 em quatro grupos distintos quanto ao risco cardiovascular: (1) baixo risco (probabilidade de DAC em 10 anos menor que 10%); (2) moderado risco (probabilidade de DAC em 10 anos entre 10% e 20%); (3) alto risco (probabilidade de DAC em 10 anos entre 20% e 30%) e (4) muito alto risco (probabilidade de DAC em 10 anos maior que 30%). A presença de um CAC maior que 10 Agatston em diabéticos já leva esse paciente a ser considerado pelo menos de alto risco para o desenvolvimento da DAC e de sua manifestação nos próximos 10 anos[22]. O estudo Norfolk demonstrou a relação positiva entre hemoglobina glicada (HbA1c) e risco cardiovascular[23]. A ligação entre hiperglicemia e alteração vascular é resultado da ação direta da consequência do efeito da hiperglicemia no endotélio, como a glicação não enzimática de proteínas, colágeno, eritrócitos e lípides, além do estresse oxidativo excessivo. Existem também os efeitos ligados à ação deficiente da

insulina, levando a anomalias do metabolismo lipídico, ao aumento da pressão arterial e à elevação dos níveis do inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1 (PAI-1), o que causa alterações da coagulação (hipercoagulabilidade) e aumento de citocinas, resultando em estado inflamatório crônico[24-29], aterosclerose acelerada e elevada taxa de letalidade do infarto do miocárdio em pacientes diabéticos (maior que 70% em 10 anos)[30].

A metanálise publicada por Selvin *et al.*[31] (*n* = 7.435) avaliou a variação do controle glicêmico determinada pela HbA1c, demonstrando que, para cada 1% de elevação de HbA1c, há um aumento de 18% do risco relativo de doença cardiovascular. A relação entre HbA1c e doença cardiovascular (DCV) foi também evidenciada em pacientes não diabéticos que apresentavam glicemias de jejum discretamente elevadas. Khaw *et al.*[23] (*n* = 10.232) demonstraram que, em pacientes sem diagnóstico prévio de DM, com HbA1c entre 5% e 7%, houve correlação positiva entre os níveis de HbA1c e os eventos cardiovasculares. A elevação de 1% na HbA1c aumentou o risco cardiovascular entre 20% e 30% [*Hazard ratio* (HR) = 1,4 para doença coronariana], mesmo após ajuste para idade e outros fatores de risco (hipertensão, dislipidemia, obesidade visceral, tabagismo e antecedentes familiares de DAC), sugerindo que, independentemente da presença do diabetes, existe uma relação direta entre glicemia e risco cardiovascular.

A hiperglicemia persistente é o principal fator etiopatogênico das microangiopatias, porém sua contribuição para o desenvolvimento da doença macrovascular mostrou-se menos evidente quando o estudo UKPDS[14] não conseguiu demonstrar uma redução significativa da

incidência de macroangiopatia. Neste estudo, houve uma redução de 16% (*p* = 0,052) nas complicações cardiovasculares (infarto do miocárdio fatal ou não fatal e morte súbita) no braço do controle glicêmico intensivo, sem redução de casos de acidente vascular cerebral. Por outro lado, o *follow-up* de 10 anos do UKPDS demonstrou que pacientes do grupo controle intensivo obtiveram redução significativa dos índices do infarto do miocárdio quando comparados ao grupo controle convencional (33% *versus* 15%), além de uma queda também na mortalidade geral (27% *versus* 13%). Esses resultados não têm sido reproduzidos nos estudos atuais. O *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT) randomizou pacientes diabéticos tipo 2 não controlados (HbA1c 9,4%) em dois grupos: um com controle glicêmico intensivo (meta para HbA1c menor que 6) e outro com controle habitual, obtendo entre os grupos uma diferença de HbA1c maior ou igual a 1,5%. Não houve diferença significativa entre os grupos nas complicações cardiovasculares durante o estudo[32]. No grupo de estudo do *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), houve aumento da mortalidade geral e cardiovascular no grupo de controle intensivo quando comparado ao grupo convencional para controle glicêmico (1,41% *versus* 1,14% por ano) com HR 1,22 (95% intervalo de confiança (IC) 1,01-1,46). Resultados similares foram observados no estudo ADVANCE[33]. Esses dados aparentemente contraditórios podem ser explicados, pois, no UKPDS, os pacientes selecionados para controle intensivo apresentavam, em geral, curto período de duração do diabetes, menor idade em comparação aos outros três *trials*, cuja média de tempo de

duração do diabetes variava entre 8 e 11 anos e a média de idade era mais avançada, sugerindo a presença de aterosclerose estabelecida; portanto, o controle glicêmico intensivo para prevenir a DAC seria mais vantajoso em pacientes com diagnóstico recente, nos adultos jovens e naqueles com HbA1c prévia menor e sem a DAC estabelecida. Além disso, o desenvolvimento das complicações macrovasculares do DM2 depende não somente do grau de descontrole glicêmico, mas primordialmente da presença de alterações metabólicas (síndrome metabólica) associadas à resistência insulínica usualmente observadas em indivíduos diabéticos. A presença da síndrome metabólica observada na maioria dos pacientes diabéticos seria um fator de igual ou mesmo superior importância para o desenvolvimento de DCV. Ceriello e Motz[34] definem a síndrome metabólica (obesidade, hipertensão e dislipidemia) como a via comum para o desenvolvimento de DCVs e diabetes.

A maioria dos pacientes com DM2 apresenta síndrome metabólica que poderia justificar o risco cardiovascular igualmente elevado em fases pré-clínicas do diabetes (pré-diabetes); caracterizadas pela intolerância pós-sobrecarga à glicose oral (glicemia duas horas pós-sobrecarga de glicose maior que 140 mg/dL e menor que 200 mg/dL) e ao aumento discreto da glicemia de jejum (maior que 100 mg/dL e menor que 126 mg/dL). Uma evidência clínica marcante indicativa da importância do tratamento concomitante de outros componentes da síndrome metabólica, especialmente a dislipidemia e a hipertensão, foi demonstrada pelo seguimento do estudo Steno 2, que observou redução significativa de

eventos macrovasculares em coorte de pacientes tratados de forma intensiva de outros fatores de risco, como dislipidemia e hipertensão, além do controle glicêmico[35]. Como a resistência insulínica é o fator etiopatogênico principal da síndrome metabólica, de acordo com a maioria dos estudos epidemiológicos, e, também, constitui o fator primordial tanto para o desenvolvimento da doença cardiovascular, quanto para o diabetes, acredita-se que essa resistência seja o elo comum entre essas condições. Outra evidência sugestiva da contribuição da resistência insulínica tem como base os resultados de estudos epidemiológicos, os quais demonstraram aumento no risco cardiovascular em pacientes com pré-diabetes com níveis de HbA1c normais, mas que apresentavam outros fatores de risco associados à síndrome metabólica e à resistência à insulina[17].

Portanto, diferentemente das alterações microvasculares do diabetes (neuropatia, nefropatia e retinopatia), cuja hiperglicemia exerce papel preponderante na origem dessas doenças, o desenvolvimento das complicações macrovasculares tem sua fisiopatologia associada tanto à presença da hiperglicemia crônica persistente quanto a outros fatores de risco cardiovasculares componentes da síndrome metabólica que ocorrem na maioria dos pacientes diabéticos. Tavares demonstrou que pacientes portadores de diabetes mellitus que possuem HbA1c maior que 7% possuem uma maior carga aterosclerótica do que aqueles com HbA1c menor que 7%, além de terem uma maior proporção de placas com características de alta vulnerabilidade[36].

3.3 Todo Diabético Deve Realizar Rastreio Para DAC?

Em teoria, todo paciente diabético, especialmente os que apresentam mau controle glicêmico, apresenta risco cardiovascular elevado. Se somarmos à hiperglicemia crônica outros fatores de risco, como micro e macroalbuminúria, história familiar prematura de DAC (homens com idade abaixo de 55 anos e mulheres abaixo de 65 anos), obesidade, dislipidemia, tabagismo e hipertensão, temos um risco ainda mais elevado, justificando, assim, uma atenção especial no diagnóstico de DAC, independentemente da presença de sintomas coronarianos. Em virtude desses fatores, a *American Diabetes Association* (ADA), em 1998, estabeleceu um consenso que vigorou por aproximadamente 10 anos para o rastreamento de DAC em pacientes diabéticos que apresentassem as seguintes características:

1) Sintomas cardíacos típicos ou atípicos: os pacientes que apresentassem precordialgia, relacionada ou não ao esforço físico; sintomas atípicos, como dor abdominal; e dispneia inespecífica, geralmente atribuída à obesidade ou ao sedentarismo, deveriam ser investigados. Importante reconhecer que pacientes intolerantes aos exercícios físicos possuem risco cardíaco elevado.
2) Eletrocardiograma (ECG) de repouso sugestivo de isquemia ou infarto: pacientes diabéticos em razão dos mecanismos fisiopatológicos anteriormente citados podem apresentar eventos cardiovasculares agudos de forma assintomática, revelando sinais isquêmicos característicos no eletrocardiograma – onda Q proeminente, infra ou supradesnivelamento do segmento ST

maior ou igual a 2 milímetros (mm), onda T invertida ou bloqueio completo de ramo esquerdo[21].

3) Doença arterial oclusiva periférica (DAOP) ou carotídea: pacientes com claudicação intermitente ou com doença arterial periférica dos membros inferiores assintomática e caracterizada por redução do índice tornozelo-braquial menor que 0,9.
4) Sedentarismo, idade superior a 35 anos com plano para iniciar atividade física rigorosa.
5) Além do diabetes, dois ou mais fatores de risco listados a seguir:
   a) Colesterol total maior que 240 mg/dL, lipoproteína de baixa densidade (LDL) maior que 160 mg/dL ou HDL menor que 35 mg/dL.
   b) Pressão arterial maior que 140 mmHg x 90 mmHg.
   c) Tabagismo.
   d) História familiar de doença arterial coronariana prematura.
   e) Teste de micro e macroalbuminúria positiva.

Para a realização desse *screening*, era indicado preferencialmente teste ergométrico que possui baixa sensibilidade e especificidade ou, na incapacidade da realização de esforço físico, o paciente era submetido à cintilografia de perfusão miocárdica em repouso ou, após estresse medicamentoso, ao ecocardiograma sob estresse. Atualmente, esses testes de rastreamento para DAC, segundo a ADA, são reservados somente aos pacientes diabéticos com sintomas cardíacos típicos ou atípicos ou que apresentam anormalidades no ECG de repouso[37].

Os pacientes, segundo o escore de Framingham, são classificados em relação ao risco por apresentarem SCA de acordo com as três categorias a seguir: (i) baixo risco - apresenta risco de a SCA ser menor que 0,5% ao ano; (ii) risco intermediário - apresenta probabilidade de a SCA ficar entre 0,5% e 2% ao ano; e (iii) alto risco - apresenta probabilidade de a SCA ser maior que 2% ao ano. A maioria da população diabética assintomática é classificada no grupo de alto risco. No UKPDS, os pacientes recém-diagnosticados para diabetes obtiveram, em 10 anos, uma taxa de mortalidade de 18,9% com incidência de infarto do miocárdio não fatal (17,4%) e fatal (8,9%), respectivamente[38].

O *Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetes*[39] foi um estudo multicêntrico realizado com objetivo principal de avaliar a prevalência de DAC por meio de cintilografia de perfusão miocárdica em repouso e após estresse farmacológico (adenosina) em diabéticos tipo 2 assintomáticos, além de identificar fatores de risco ou preditores clínicos associados à DAC. O objetivo secundário foi verificar se as indicações clínicas para o teste de *screening* proposto pela ADA em 1998 eram válidas. Dos 1.123 participantes do estudo com idade variando entre 50 e 75 anos, 522 foram randomizados para realização da cintilografia, e o restante foi apenas acompanhado clinicamente por 5 anos. Desses 522 pacientes, 113 (22%) tinham alterações cintilográficas compatíveis com DAC, 83 (16%) com alterações de perfusão miocárdica e 30 (6%) com anormalidades eletrocardiográficas durante a infusão de adenosina. Na análise dos resultados, nenhuma alteração na cintilografia ou no teste foi relacionada de forma significativa a alguma característica demográfica da

população em estudo ou a qualquer outro fator de risco tradicional cardiovascular. Entretanto, a menor variação da frequência cardíaca durante a manobra de Valsalva foi um forte preditor para teste positivo com (HR = 2,6 [95% CI 1,6 – 4,1], *p* = 0,001), indicando a neuropatia autonômica cardíaca como fator preditor para DAC silenciosa. Neste estudo, a porcentagem de resultados cintilográficos alterados entre os pacientes foi semelhante (22%), independentemente do número de fatores de risco que apresentassem, contrariando o critério proposto pela ADA em 1998[39].

Trabalhos posteriores utilizando esses critérios para rastreamento não mostraram resultados satisfatórios. Kharlip *et al.*[40], publicaram em 2006, no *Diabetes Care,* um estudo que dizia que somente os fatores de risco, como LDL maior que 160 mg/dL e antecedente familiar precoce de infarto do miocárdio, foram associados de forma significativa à DAC. Foram realizados 116 testes diagnósticos para DAC, sendo 94 (81%) cintilografias de perfusão miocárdica. A prevalência de *deficit* de perfusão foi de 33,6%, similar ao resultado de outros estudos em população diabética assintomática. Já a frequência de DAC angiograficamente confirmada foi de 20,7% para qualquer grau de doença e apenas 11,2% para doença moderada ou severa. Neste trabalho utilizando a cintilografia, não ocorreu associação entre quantidade de fatores de risco e prevalência ou gravidade de DAC em pacientes diabéticos, nem correlação entre resultado de cintilografia e angiografia convencional. No estudo de Scognamiglio *et al.*[41], 1.899 diabéticos tipo 2 assintomáticos abaixo de 60 anos foram divididos em dois grupos. No grupo A, 1.121 pacientes tinham dois ou mais fatores de risco

cardiovasculares e, no grupo B, 778 pacientes apresentavam um ou nenhum fator de risco. O objetivo desse trabalho foi avaliar a eficácia do *screening* proposto pela ADA em 1998 para avaliar a DAC assintomática em diabéticos tipo 2 assintomáticos. Todos os pacientes foram submetidos ao teste de ecocardiograma contrastado utilizando dipiridamol. Aqueles com exame positivo para isquemia eram submetidos à angiografia coronariana. A prevalência de testes ecocardiográficos anormais foi semelhante em ambos os grupos: *n* = 695 (59,4%) e *n* = 438 (60%) nos grupos A e B, respectivamente. Dos 695 pacientes do grupo A submetidos à angiografia convencional, 449 (64,6%) apresentaram DAC significativa. Dos 438 pacientes do grupo B submetidos ao mesmo exame, 287 (65,5%) apresentaram DAC significativa. Os autores concluíram que os fatores de risco cardiovasculares clássicos, como tabagismo, hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia, antecedente familiar precoce para DAC, micro e macroalbuminúria, bem como retinopatia diabética, HbA1c e duração da doença, não despontam como preditores significantes de anormalidades de perfusão ao ecocardiograma ou à DAC significativa. Neste estudo, o autor ressalta a grande prevalência de isquemia miocárdica silenciosa demonstrada pela técnica do ecocardiograma utilizando dipiridamol, em que, dos 1.899 exames realizados, 1.133 foram anormais (59,6%), sendo confirmados com DAC significativa (estenose coronariana maior ou igual a 50% do diâmetro do vaso) mediante a angiografia convencional em 736 (65%), traduzindo-se em baixa especificidade do método para diagnóstico de DAC significativa em relação ao cateterismo. Além do estreitamento das

artérias coronarianas, o defeito de perfusão miocárdica pode estar relacionado a comprometimento da microcirculação cardíaca, anormalidades dos capilares miocárdicos, disfunção endotelial, hiperagregabilidade plaquetária e hiperfibrinogenemia, representando um precoce marcador de deterioração da função microvascular envolvida na patogênese da DAC.

Em decorrência desses estudos, atualmente a ADA não recomenda o *screening* rotineiro para DAC em pacientes diabéticos assintomáticos por acreditar que a sobrevida não aumente em relação ao tratamento clínico intensivo dos fatores de risco cardiovasculares, reservando esses métodos apenas para pacientes com sintomas cardíacos típicos ou atípicos ou com ECG de repouso anormal. No entanto, essas conclusões foram retiradas de estudos de pacientes diabéticos não classificados quanto ao controle glicêmico ou à duração da doença, e a maioria dos trabalhos, como o DIAD, utilizou como teste diagnóstico de rastreamento para DAC a cintilografia de perfusão miocárdica sob estresse farmacológico, a qual não demonstra informações anatômicas das coronárias em estudo. Além disso, mesmo Bax[42], um dos autores referendados pela ADA para justificar sua atual recomendação, preconiza a tomografia computadorizada cardíaca como teste inicial para pacientes diabéticos, cujas metas do tratamento clínico não foram alcançadas, e para indivíduos selecionados com forte suspeita clínica e vários fatores de risco para DAC. Portanto, nos diabéticos, pelo fato de o diagnóstico de insuficiência coronariana com base na sintomatologia clínica ser menos confiável, justifica-se um rastreamento para DAC mais cuidadoso.

3.4 Identificação do Processo Aterosclerótico

Diversos métodos diagnósticos têm sido desenvolvidos tanto para o diagnóstico das lesões coronarianas e o estabelecimento de suas estratégias terapêuticas, como para o acompanhamento do processo aterosclerótico, considerando que, em indivíduos com diabetes, uma vez iniciada a aterosclerose subclínica, definida como a principal determinante do risco de aparecimento de DAC clínica que se manifesta por infarto do miocárdio, insuficiência coronariana crônica, insuficiência cardíaca e arritmias. O método considerado padrão-ouro para a determinação da DAC é a angiografia invasiva por injeção de contraste nas coronárias. Entretanto, por ser uma técnica invasiva, é passível de complicações, como IAM, taquiarritmias, obstrução arterial ou sangramentos. Novas técnicas menos invasivas têm sido desenvolvidas para o rastreamento diagnóstico precoce da DAC. Patel *et al.*[43] analisaram retrospectivamente 400 mil pacientes submetidos a angiografia invasiva [banco de dados do *American College of Cardiology* (ACC)], demonstrando que em apenas um terço destes havia a presença de DAC obstrutiva. Assim, eles sugerem que o emprego rotineiro da angiografia convencional deverá ser evitado como estratégia inicial em pacientes assintomáticos. Seu uso deve ser reservado para quando existirem evidências de isquemia ou outras alterações da alto risco indicadas por outros métodos diagnósticos.

Conceitualmente, os métodos não invasivos para detecção de DAC podem ser divididos em três grupos: 1) testes indiretos funcionais que

detectam a isquemia miocárdica de maneira indireta, incluindo o eletrocardiograma de repouso, o teste ergométrico, a ecocardiografia sob estresse físico ou farmacológico e a cintilografia de perfusão miocárdica (SPECT); 2) métodos que avaliam diretamente a extensão anatômica da doença aterosclerótica coronariana que incluem o teste de determinação do escore de cálcio por tomografia computadorizada [*electron beam computed tomography* (EBCT)] e a angiografia das coronárias por tomografia computadorizada com múltiplas fileiras de detectores [*multislice computed tomography* (MSCT)]; e 3) marcadores substitutivos da aterosclerose, os quais incluem o ultrassom de alta resolução para medida da espessura da camada média-intimal carotídea, a dilatação arterial braquial mediada pelo fluxo que avalia a função endotelial por meio da produção de óxido nítrico (NO), a vasodilatação após isquemia induzida e a aferição da rigidez arterial (distensibilidade arterial, velocidade de onda de pulso arterial)[44]. Uma vantagem das técnicas de imagem anatômicas em relação às funcionais tem como base a limitação destas últimas em processos de estenose menores ou intermediários, considerando a variabilidade da relação entre o grau de estenose vascular e a presença da isquemia.

3.5 Testes Funcionais para a Pesquisa de Isquemia Miocárdica

Em condições que antecedem à sintomatologia anginosa, a presença da isquemia miocárdica pode ser evidenciada mediante alterações eletrocardiográficas (eletrocardiograma de repouso, durante e após exercício físico), por meio de técnicas de imagem que avaliam as anormalidades da perfusão miocárdica, como as técnicas que avaliam a perfusão com marcadores nucleares (por exemplo, tomografia por emissão de pósitrons [*positron emission tomography* (PET)] ou emissão única de fóton (SPECT); a imagem de perfusão avaliada com contraste [ressonância magnética (MRI)] e a avaliação das alterações na motilidade da parede miocárdica (ecocardiografia com estresse farmacológico ou físico). Os testes funcionais que avaliam a isquemia geralmente têm seu poder diagnóstico aumentado durante estresse físico realizado pelo paciente, como exercício em esteira ou bicicleta ergométrica ou, ainda, pelo uso de agentes farmacológicos que incluem dobutamina (B1 agonista específico), que aumenta a contratilidade e a frequência cardíaca elevando a demanda de oxigênio e adenosina, e dipiridamol, que age indiretamente inibindo a captação e a degradação da adenosina. Testes que acoplam o uso de marcadores contrastados, como SPECT, PET e MRI, permitem a avaliação integrada da perfusão e da função cardíaca no repouso e após estresse. Descrevemos, a seguir, as características de alguns métodos diagnósticos mais rotineiramente utilizados.

3.6 Eletrocardiograma

O eletrocardiograma de repouso permite evidenciar a isquemia por alterações do segmento ST, mas sua sensibilidade é baixa, especialmente em pacientes com diabetes. A avaliação eletrocardiográfica ambulatorial contínua de 24 horas pode aumentar a eficiência diagnóstica ao detectar sinais eletrocardiográficos de isquemia transitória, mas sua sensibilidade de detectar DAC ainda é baixa (19% a 62%)[45]. Quando comparada com a angiografia coronária, a especificidade do eletrocardiograma ambulatorial varia entre 54% e 92%[45]. A prevalência de isquemia miocárdica silenciosa em pacientes diabéticos varia entre 35% e 58% em estudos com o eletrocardiograma ambulatorial[46,47]. Uma forma de melhoria do poder de detecção da isquemia diagnóstica é obtida quando o eletrocardiograma é realizado durante o exercício físico (teste ergométrico). Em uma metanálise[48] com aproximadamente 24 mil pacientes, submetidos tanto ao ECG de esforço quanto à angiografia convencional, calculou-se que o eletrocardiograma de esforço apresentou, respectivamente, sensibilidade e especificidade de 68% e 77% para diagnóstico da DAC. A sensibilidade foi maior em pacientes com DAC comprometendo três artérias. Em uma avaliação entre o eletrocardiograma de esforço e a angiografia coronária para identificação de estenose coronária significativa realizada em 59 pacientes diabéticos, a sensibilidade e a especificidade do teste ergométrico em relação à angiografia convencional foram, respectivamente, 75% e 77%[49]. O valor preditivo positivo do eletrocardiograma no exercício para predizer DAC varia entre 70% e 90%[50,51], entretanto, o teste é

frequentemente inconclusivo e inapropriado para pacientes diabéticos (aproximadamente 32%), em razão da incapacidade física do paciente diabético por conta de alterações vasculares e neuropáticas ao atingir a frequência cardíaca submáxima prevista no teste ergométrico.

3.7 Cintilografia de Perfusão Miocárdica

A cintilografia de perfusão miocárdica é realizada mediante a infusão de radiofármacos (tálio ou tecnécio-sestamibi) e produz múltiplas informações, como localização e extensão da isquemia miocárdica, função ventricular esquerda e viabilidade miocárdica, auxiliando a determinar a severidade dos casos. O exercício físico pode ser substituído pelo teste farmacológico (dipiridamol ou adenosina). A cintilografia apresenta melhor sensibilidade (80% a 90%) e especificidade (75% a 90%) do que o teste ECG de esforço nos diabéticos[49]. Sua principal vantagem encontra-se no alto valor preditivo negativo (95%). Na população geral com fatores de risco ou DAC prévia, o resultado de uma cintilografia miocárdica negativa prediz um risco menor que 1% de morte ou infarto do miocárdio por ano[52]. Em população diabética assintomática, o risco de evento cardiovascular em cinco anos é significativamente mais alto em caso de SPECT anormal em relação à ausência de isquemia, respectivamente 19,2% *versus* 1,9%[53]. Em geral, uma isquemia miocárdica envolvendo área maior que 10% do ventrículo esquerdo é seguida da realização de angiografia coronariana invasiva[53]. Por essas razões, o SPECT foi o teste de escolha para avaliar isquemia miocárdica silenciosa em pacientes diabéticos assintomáticos incapazes de efetuar um

esforço físico adequado em teste ergométrico. O estudo DIAD, realizado em pacientes diabéticos assintomáticos para rastreamento de DAC, demonstrou presença de isquemia com protocolo de estresse empregando adenosina em 22% dos 522 pacientes. Nessa pesquisa, os maiores preditores para resultados anormais foram a disfunção autonômica cardíaca, particularmente na prova de Valsalva (OR = 5,6), sexo masculino (OR = 2,5) e duração do diabetes (OR = 5,2). Se fossem selecionados somente pacientes de acordo com as diretrizes anteriores da *American Diabetes Association*, não seriam identificados 41% daqueles com isquemia silenciosa[39].

3.8 Ecocardiograma sob Estresse

Realizado durante esforço físico ou estresse farmacológico (dobutamina), o ECO sob estresse constitui-se em uma alternativa para detectar isquemia miocárdica, evidenciando anormalidades na movimentação das paredes cardíacas durante o estresse e, também, fornecendo informações a respeito da intensidade isquêmica e da função ventricular esquerda. Em pacientes diabéticos assintomáticos, a sensibilidade e a especificidade do método são, respectivamente, 81% e 85%[54]. Na verdade, esse teste tem uma acurácia diagnóstica e prognóstica similar ao SPECT, porém com menor custo. No entanto, esse teste possui algumas limitações, como a dificuldade de sua interpretação em pacientes obesos por conta da pobre ecogenicidade e a incapacidade de adquirir o estresse máximo, mesmo utilizando drogas vasoativas, como dobutamina e atropina, além de ser examinador dependente.

3.9 Mensuração da Extensão Anatômica da Doença Aterosclerótica

A doença aterosclerótica é a principal responsável pela elevada morbidade e mortalidade das doenças cardiovasculares. Os exames de imagem não invasivos têm sido muito utilizados nos dias atuais com o intuito de identificar esse processo aterosclerótico. Além de diagnosticar com precisão e baixíssimo risco de complicações, esses métodos nos fornecem informações vitais relacionadas ao prognóstico dos pacientes. As desvantagens são relacionadas a alto custo, dose de radiação ionizante, uso de contraste iodado (nefrotoxicidade), necessidade de frequência cardíaca entre 60 a 70 batimentos por minuto (bpm), a fim de obter melhor qualidade técnica de imagem, e mão de obra especializada.

3.10 Ultrassonografia com Doppler de Carótidas

É um método não invasivo que auxilia na estratificação do risco cardiovascular com valor aditivo aos escores clínicos tradicionais, por exemplo, a escala de Framingham. O exame é de fácil execução, é rápido, possui baixo custo e tem boa reprodutibilidade. O exame é realizado com aparelho de ultrassonografia no modo bidimensional, podendo ser feito de duas maneiras:

1. Múltiplas medidas da espessura de camada médio-intimal (IMT) das carótidas dos três principais segmentos: carótida comum, bifurcação e carótida interna.

2. Medida computadorizada da IMT da artéria carótida comum a 1 cm de sua bifurcação. Esta técnica é superior em termos de precisão e reprodutibilidade.

A medida da espessura da carótida tem demonstrado ser um preditor independente para risco de eventos coronarianos futuros e AVC na população geral e nos pacientes com DM2, especialmente se avaliados em conjunto com outros fatores de risco[44,55,56].

Nos diabéticos tipo 2, o valor da espessura da IMT variou de 0,71 mm a 0,98 mm *versus* 0,66 mm a 0,85 mm nos controles[57]. No estudo *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) com 15.800 adultos americanos, estabeleceu-se a IMT pela ultrassonografia como um preditor de risco independente e não invasivo para doença arterial coronariana. Especificamente nesse estudo, foi observado que um espessamento de 0,2 mm acima do normal para a idade e sexo foi associada com 28% de aumento no risco relativo de AVC e 33% de aumento no risco relativo do infarto do miocárdio[55,56,58]. A coorte de Rotterdam, estudo prospectivo com oito mil indivíduos com mais de 55 anos, demonstrou associação entre espessura médio-intimal carotídea e AVC, angina pectoris, claudicação intermitente, hipertensão arterial e infarto do miocárdio, podendo essa medida ser utilizada como indicador de aterosclerose generalizada[59]. O estudo observacional PARC-AALA com 2.634 integrantes demonstrou significativa correlação entre o escore de Framingham e a medida da espessura médio-intimal carotídea, atribuindo a esta um valor adicional na estratificação do risco cardiovascular[60]. Vários estudos também demonstraram associação da medida da IMT com microalbuminúria e hipertrofia ventricular esquerda[61-63]. Cuspidi *et al.*[64] estudaram o papel da espessura da IMT na avaliação do risco

cardiovascular, e a maioria dos indivíduos classificados como de risco moderado passou para categoria de alto risco após a realização do USG de carótidas, e concluíram que a não utilização do método subestimaria o risco cardiovascular de parcela significativa desses pacientes.

A Sociedade Europeia de Cardiologia e a *American Heart Association* há vários anos recomendam a medida da espessura da IMT através do USG de carótidas para identificar casos de DCV subclínica[65].

O USG Doppler de carótidas permite a visualização de duas linhas ecogênicas (brilhantes) criadas pela interface entre a luz arterial e a camada íntima e camada média e adventícia. O espaço compreendido entre essas duas linhas corresponde à soma das camadas íntima e média, podendo ser identificada tanto na parede anterior (mais próxima ao transdutor) quanto na posterior (mais afastada do transdutor) do vaso examinado. Sendo esta última região a preferida por apresentar maior correlação histológica[66]. Atualmente, a avaliação ideal da IMT é feita com a indexação por idade, sexo e etnia do paciente.

3.11 Escore de Deposição Arterial de Cálcio (CAC)

Método não invasivo que detecta a quantidade de cálcio depositada nas artérias coronárias. Inicialmente, era obtido por meio de um tomógrafo de alta velocidade, conhecido como tomógrafo por feixe de elétrons (*electron beam computed tomography*, em inglês), no qual eram obtidas imagens com 3 mm de espessura em 100 ms durante a diástole. Mais recentemente, a tomografia computadorizada com múltiplas fileiras de detectores (*multislice computed tomography*, em inglês) é empregada para obtenção do escore de cálcio. Agatston *et al*.[67] desenvolveram um algoritmo de escore de cálcio coronariano baseado na densidade de calcificação das placas, sendo universalmente utilizado para representar em números esse índice.

O escore de cálcio coronariano é uma estimativa da quantidade de placas calcificadas em um indivíduo, não correspondendo à quantidade total de placas nem ao grau de redução luminal da artéria coronariana. O estudo *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA), prospectivo, com 6.814 pacientes entre 45 e 84 anos, sem DAC conhecida, concluiu que a adição do escore de cálcio coronariano aos fatores de risco cardiovasculares clássicos melhorou a estratificação de risco para DAC[68].

No estudo PREDICT de Elkeles, ficou demonstrado uma correlação positiva entre o escore de cálcio e os seguintes parâmetros: idade, sexo masculino, duração do diabetes, HAS e, principalmente, relação cintura/quadril, na qual, para cada elevação de 0,1 nessa relação, houve aumento de 1,41 no escore de cálcio[69].

Segundo Raggi *et al.*[70], o risco de morte eleva-se com o aumento do índice de CAC, tanto no grupo DM como não DM. Entretanto, para escore de cálcio similar nas duas populações, existe um acréscimo na mortalidade do grupo DM [elevação de 44% no risco de morte para cada aumento nos grupos de escore de cálcio: 11-100; 101-400; 401-1.000 e maior que 1.000 (p = 0,001)]. Porém, no estudo de Qu *et al.*[71], não foi encontrada a associação significativa entre evento coronariano e o escore de cálcio durante segmento de seis anos de 269 indivíduos com DM. Além disso, diabéticos com escore de cálcio a partir de 2,8 apresentaram risco quatro vezes maior de evento coronariano, deduzindo que o escore de cálcio pode subestimar o risco de DAC em pacientes diabéticos[71]. Isso pode ser explicado pela composição diferenciada da placa aterosclerótica dos diabéticos em que o teor de lipídeos, a quantidade de macrófagos, o grau de inflamação e a quantidade de substâncias trombogênicas geralmente são superiores, com maior probabilidade de ruptura e evento coronariano do que nos que não têm DM. No estudo prospectivo PREDICT, publicado em 2008, para avaliar a medida do escore de cálcio coronariano como preditor de evento cardiovascular em pacientes diabéticos tipo 2 assintomáticos, foram realizadas 589 tomografias computadorizadas (*electron beam*) e foi feito um seguimento por um período de quatro anos. Durante o seguimento, ocorreram 66 (11,2%) eventos cardiovasculares, sendo 10 episódios de AVC e 56 infartos do miocárdio. Existiu uma nítida correlação positiva e significativa (p < 0,001) entre os valores de escore de cálcio e a probabilidade de evento cardiovascular ao longo do tempo nessa população

estudada. Os autores concluíram que o escore de cálcio coronariano é um preditor de risco independente para doença cardiovascular[69].

3.12 Ultrassonografia Intravascular das Coronárias (IVUS)

Procedimento invasivo efetuado durante o cateterismo cardíaco, no qual um transdutor é colocado na extremidade do cateter coronariano e introduzido no lúmen na artéria. Utilizando ondas sonoras de alta frequência, produzem imagens detalhadas do interior da parede coronariana. A angiografia revela uma imagem bidimensional da artéria coronária e a IVUS demonstra, por meio de um corte transversal do vaso, o lúmen e a diferenciação das três camadas da coronária (íntima, muscular e adventícia), permitindo a caracterização de 360 graus do lúmen arterial. Em artérias com aterosclerose, a diferenciação dos componentes da parede do vaso torna-se obscura e, dependendo do componente celular da placa, pelo menos três tipos de placas podem ser descritas. As hipoecoicas indicam elevado teor de lipídios, as placas fibrosas apresentam ecogenicidade semelhante à camada adventícia contendo maior teor de colágeno e elastina e as placas calcificadas, indicadas pelos componentes hiperecoicos, produzem sombra acústica nas estruturas subjacentes vasculares.

No modelo antigo da fisiopatologia da aterosclerose, o acúmulo gradual de material ateromatoso no lúmen resultaria em estreitamento luminal progressivo produzindo doença sintomática. Glagov[72] propôs que o processo inicial da aterosclerose se caracteriza pelo remodelamento do vaso por meio do acúmulo de material ateromatoso que se desenvolve no

interior da parede da artéria, distendendo a membrana elástica externa sem obstruir o lúmen. Esse mecanismo, remodelamento compensatório do vaso (remodelamento positivo), previne a invasão do lúmen arterial por um período longo da doença. Uma implicação desse modelo consiste em resultados de angiografia com diâmetro luminal preservado apesar da avançada doença ateromatosa.

No trabalho de Nissem[73] com 262 pacientes transplantados, foram efetuadas IVUS com poucas semanas após o transplante com média de 2,2 vasos analisados por pessoa. Nenhum dos doadores apresentavam DAC conhecida. A angiografia convencional foi normal em 97% (*n* = 254) dos pacientes. Resultados: dos 262 doadores, 47 tinham idade inferior a 20 anos e 17% apresentaram aterosclerose coronariana; 66 pacientes tinham entre 20 e 29 anos, 37% destes apresentavam aterosclerose; 57 indivíduos tinham entre 30 e 39 anos, 60% com aterosclerose; 59 doadores tinham entre 40 e 49 anos, 71% com aterosclerose e, dos 33 pacientes acima dos 50 anos, 85% tinham aterosclerose. A aterosclerose foi definida como a presença de pelo menos uma placa de ateroma com espessura intimal maior que 0,5 milímetro. Esses achados de importantes lesões ateromatosas em altas frequências em jovens aparentemente assintomáticos enfatizam o início precoce e o longo período de latência do desenvolvimento da doença aterosclerótica.

Sabe-se que a maioria dos casos de IAM não está associada com estenoses severas. Esses eventos são causados pela ruptura de placas. Em 62% dos indivíduos do sexo masculino e 50% do feminino, o infarto do

miocárdio é a apresentação inicial de DAC em proporção superior aos pacientes com sintomas anginosos relacionados às estenoses[74]. No entanto, em publicação recente dos dados do estudo CONFIRM[75], pode-se observar também a importância da estenose coronariana significativa em agravar o prognóstico desses pacientes. Neste trabalho, foram realizadas 10.110 angiotomografias de artérias coronárias, sendo 3.370 exames em diabéticos e 6.740 em pacientes sem diabetes. Esses pacientes foram acompanhados em média por dois anos e dois meses. Nos resultados, as presenças tanto de DM quanto da DAC significativa foram associadas ao aumento no risco de mortalidade. Resultados de análise multivariada, tendo como controle o grupo de indivíduos sem DM e sem DAC: pacientes sem DM com DAC não obstrutiva (HR 3,1 [95% IC 1,5-6,2], p = 0,001), indivíduos diabéticos sem DAC (HR 3,6 [1,6-7,9], p = 0,001), diabéticos com DAC não obstrutiva (HR 5,2 [2,5-10,8], p < 0,0001), não diabéticos com DAC obstrutiva (HR 6,8 [3,5-13,1], p < 0,0001) e diabéticos com DAC obstrutiva (HR 9,39 [4,8-18,2], p < 0,0001), demonstrando a importância do DM e da quantidade de obstrução coronariana em elevar risco de mortalidade[75].

3.13 Ressonância Magnética Cardiovascular do Coração

Método de imagem não invasivo, utilizado para avaliação de coronárias, volumes ventriculares, massa miocárdica, funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, perfusão e viabilidade miocárdicas com normatização quanto ao sexo, superfície corporal e idade. É superior ao ecocardiograma bidimensional, sem uso de radiação ionizante e/ou contraste iodado, utilizando o gadolínio como meio de contraste. Esse método utilizando estresse com vasodilatadores (dipiridamol, adenosina ou regadenoson) ou inotrópicos (dobutamina) tem se mostrado superior ao ecocardiograma sob estresse para diagnóstico de DAC em função da melhor qualidade de imagem. Também pode ser utilizado durante episódio de dor torácica aguda com sensibilidade e especificidade de 84% e 85%, respectivamente, sendo forte preditor de SCA, sendo considerado preditor independente de DAC quando comparado aos parâmetros habituais: ECG, troponina, escore de risco TIMI[76]. Também pode ser utilizado para identificar obstrução microvascular em eventos agudos (defeitos perfusionais). Conforme já citado anteriormente, apresenta a vantagem de dispensar o uso de contraste iodado (nefrotóxico) e não expõe o paciente à radiação ionizante. Pacientes portadores de implantes metálicos cerebrais e/ou cocleares possuem contraindicação absoluta ao método[76]. Pacientes portadores de marca-passos e cardioversores-desfibriladores possuem contra-indicação relativa ao método. Atualmente, existem marca-passos e cardioversores-desfibriladores compatíveis com aparelhos de ressonância magnética.

3.14 Angiotomografia Computadorizada de Artérias Coronárias

Comparada a outros métodos, a CCTA é um exame relativamente recente no universo da cardiologia (em torno de duas décadas). Atualmente, o exame é realizado em aparelhos com múltiplas colunas de detectores, sendo o mínimo aceitável de 64 colunas. Os aparelhos mais modernos possuem até 320 colunas de detectores e até mesmo várias fontes geradoras de radiação com diferentes energias (*dual source*/*dual energy*), o que possibilita uma melhor qualidade de imagem. A CCTA consiste em um método não invasivo para visualização das artérias coronárias, permitindo detectar o grau de estenose provocada pela deposição de placas de aterosclerose nesses vasos, além de fornecer informações quanto à composição das placas, presença de remodelamento vascular e extensão das lesões. Apresenta sensibilidade (entre 83% a 99%), especificidade (93% a 98%) e alto valor preditivo negativo (99%) [542 pacientes em nove estudos utilizando aparelhos de 64 colunas de detectores] quando comparada com a angiografia invasiva[77,78]. Um estudo multicêntrico com 291 pacientes com suspeita de DAC avaliou a acurácia da CCTA em diagnosticar estenoses maiores do que 50% em comparação com a arteriografia convencional, obtendo resultados similares aos observados pela coronariografia convencional. Entretanto, em razão dos valores preditivos positivos (91%) e negativos (83%), a CCTA não pode ainda substituir completamente a coronariografia convencional[79]. Além da visualização do lúmen das artérias coronárias, a CCTA permite a classificação dos vários tipos de placas, as quais podem ser classificadas em *não calcificadas*, *mistas* e *calcificadas*, e, nos eventos coronarianos agudos, há um predomínio das duas

primeiras[80]. Achenbach *et al.*[81] compararam a habilidade da CCTA em detectar placas calcificadas e não calcificadas em comparação à capacidade do ultrassom intravascular (IVUS), avaliando 22 pacientes sem estenoses coronarianas significativas e observaram que, para a detecção de qualquer placa, a CCTA possui uma sensibilidade de 82% e especificidade de 88%, já somente para as placas calcificadas, sensibilidade de 94% e especificidade também de 94% e, para as placas nãos calcificadas, sensibilidade de 78% e especificidade de 87%.

As limitações do uso da CCTA relacionam-se à exposição do paciente à radiação ionizante (inferior na CCTA de 320 colunas de detectores em comparação a de 64 colunas, 2 mSv x 8-14 mSv, respectivamente), à menor acurácia na presença de calcificações severas e de artefatos associados à movimentação cardíaca, à maior dificuldade nos casos de arritmias cardíacas e em grandes obesos [índice de massa corporal (IMC) maior que 50 kg/m^2].

3.14.1 Avaliação da placa aterosclerótica com a CCTA

Diversos estudos têm demonstrado a potencial utilidade da CCTA para a avaliação da placa aterosclerótica, procurando determinar sua instabilidade e, consequentemente, seu maior risco cardiovascular. No estudo de Motoyama *et al.*[82], publicado em 2009, foram realizados 1.059 angiotomografias coronarianas com um *follow-up* de dois anos. O objetivo do estudo era identificar as características das placas ateroscleróticas mais propensas a desenvolver quadros agudos (síndrome coronariana aguda). As principais características de instabilidade das placas ateroscleróticas foram:

presença de remodelamento positivo de vaso, placas com baixa atenuação (menor que 30 HU) e calcificação focal (*spotty calcification*, em inglês*).* Remodelamento de artéria coronariana é definido como a mudança de diâmetro do vaso no local da placa em comparação ao segmento de referência proximal à lesão. O índice de remodelamento foi relatado como positivo quando o diâmetro do local da placa era pelo menos 10% maior do que o segmento de referência. A consistência da placa foi definida de acordo com um estudo que utilizou dados do IVUS em comparação à CCTA. Os autores propuseram atenuação de 30 HU como ponto de corte para detecção de placas caracterizadas como baixa atenuação, com sensibilidade e especificidade de 91% e 100%, respectivamente.

As placas ateroscleróticas responsáveis pelas síndromes coronarianas agudas revelam uma grande variação do grau de estenose luminal, mas são invariavelmente associadas com altos índices de remodelamento positivo, baixa atenuação (menor que 30 HU) e presença de calcificação focal. Nos resultados do trabalho de Motoyama *et al.*[82], a síndrome coronariana aguda desenvolveu-se durante o seguimento de dois anos em 10 pacientes (22%) que possuíam placas vulneráveis, comparada somente a quatro (0,5%) dos pacientes sem placas vulneráveis. Síndrome coronariana aguda foi predita independentemente por remodelamento positivo, baixa atenuação e calcificação focal (OR: 22,8 [95% IC 6,9-75,2]; $p < 0,001$). Nenhum dos 167 pacientes com CCTA sem aterosclerose sofreu evento agudo.

Ruptura da placa aterosclerótica é o substrato para SCA em 75% dos pacientes afetados, e as características dessas placas mais vulneráveis ou predispostas para ruptura são grandes volumes; imensos núcleos necróticos, que induzem a grandes índices de remodelamento no segmento vascular afetado; e capa fibrosa fina e inflamada. Quanto maiores forem a extensão e o tamanho do núcleo necrótico, maiores serão a vulnerabilidade e a probabilidade da ruptura da placa[83].

Embora as placas instáveis sejam frequentemente volumosas, o tamanho da placa pode não necessariamente comprometer o diâmetro do vaso de forma significativa e uma reserva do lúmen ocorre por causa do remodelamento compensatório positivo do vaso. Na prática clínica, em grande parte dos casos, a angiografia convencional tem demonstrado estenoses menores que 50% em indivíduos com SCA[84].

Todos os pacientes do estudo de Motoyama *et al.*[82] que sofreram SCA tinham estenoses coronarianas inferiores a 75% do diâmetro do vaso no período da angiotomografia.

3.14.2 Estudos utilizando a CCTA em pacientes diabéticos

Em 70 pacientes diabéticos assintomáticos para DAC, Scholte *et al.*[85]. observaram a presença de DAC em 80% dos pacientes, e 18 (26%) tinham DAC obstrutiva (estenose coronária maior que 50%), indicando que essa técnica não invasiva pode ser útil no diagnóstico e prognóstico da DAC. A acurácia da CCTA avaliada por Schuijf *et al.*[86] em 30 pacientes com DM2, submetidos também à coronariografia convencional, evidenciou uma

sensibilidade e especificidade respectivamente de 91% e 96% para detectar DAC. Quando incluíram na análise os segmentos coronários não interpretáveis, a sensibilidade e especificidade se reduziram respectivamente a 81% e 82%, provavelmente relacionadas à calcificação intensa das coronárias nesses segmentos. Em outro trabalho, realizado em comparação à coronariografia convencional, Burgstahler *et al.*[78] observaram sensibilidade (85%), especificidade (98%) e os valores preditivos negativos (96%) e positivos (92%) não foram estatisticamente diferentes em 22 pacientes diabéticos em comparação a uma coorte de 94 pacientes não diabéticos. Quanto à capacidade da CCTA de determinar a composição das placas (não calcificada, mista e calcificada), em relação a IVUS, o estudo de Sun *et al*.[87] relatou sensibilidade de 97%, apesar da ótima correlação entre os métodos, a IVUS realizou diferenciação entre as placas com uma ligeira superioridade. Os resultados dos estudos se mostraram contraditórios quanto ao tipo de placa predominante em comparação a indivíduos não diabéticos. Enquanto Pundiziute *et al.*[88] descreveram maior número de placas calcificadas e não calcificadas e menor número de placas mistas no grupo diabéticos, Ibebuogu *et al.*[89] observaram maior número de segmentos com placas mistas, achado este também observado em estudo recente de Kwon *et al.*[90] em 92 consecutivas CCTAs realizadas em pacientes DM2. Finalmente, novo estudo de Pundiziute *et al.*[91], comparando a CCTA com a IVUS, descreveu nos pacientes diabéticos um maior número e extensão de placas calcificadas que nos indivíduos em geral. Em um estudo publicado em 2009 por Choi *et al.*[92], foram efetuadas 116 angiotomografias e

cintilografias de perfusão miocárdica em pacientes diabéticos tipo 2 assintomáticos, entre 45 e 85 anos de idade e com tempo de duração do diabetes maior que cinco anos. Com relação à cintilografia, 88 (76%) foram exames normais e 28 (24%) apresentaram *deficit* de perfusão miocárdica sendo 20 reversíveis e oito persistentes. Na angiotomografia, 92 pacientes (79%) apresentaram algum grau de estenose coronariana. Placas mistas representaram o tipo mais prevalente (46%), placas não calcificadas foram observadas em 26% e placas calcificadas em 28%. Dos pacientes com estenose significativa (*n* = 20) 17,2%, a maioria apresentava apenas um único vaso acometido, sendo a artéria coronariana descendente anterior a responsável por 95% desses casos. Analisando o escore de cálcio igual a zero (*n* = 27), cinco pacientes tinham placas não calcificadas em um segmento coronariano e nenhum apresentou estenose significativa. A prevalência de estenose significativa na angiotomografia correlacionou-se positivamente com o valor do escore de cálcio nesse estudo (0% para CAC = 0; 11% para CAC = 0,1 a 100; 33% para CAC = 100,1 a 400 e 63% para CAC maior que 400). Destacando a comparação dos pacientes com cintilografia normal (*n* = 88) em relação àqueles que apresentaram *deficit* de perfusão (*n* = 28). Ambos tinham prevalência similar de placa aterosclerótica (78% x 82%); estenose significativa (15% x 25%); estenose severa (7% x 7%); placa não calcificada (26% x 29%) e escore de cálcio maior que 100 (32% x 29%) respectivamente, todos sem diferença estatística ($p > 0,05$). Cinco pacientes, dos 28 com cintilografia alterada (18%), não tinham qualquer grau de estenose coronariana pela angiotomografia. Durante os

dois anos de seguimento, cinco pacientes desenvolveram eventos cardíacos (5,7%) (uma morte e quatro revascularizações miocárdicas) no grupo cintilografia normal. No grupo cintilografia alterada (*n* = 28), três apresentaram eventos cardíacos (10,7%). Nos pacientes com placas de aterosclerose coronariana maior que 50% (*n* = 20), cinco apresentaram eventos cardiovasculares (25%) em comparação ao grupo de pacientes com estenose não significativa diagnosticada pela angiotomografia, em que apenas três dos 72 pacientes (4,2%) sofreram evento cardiovascular. Neste trabalho, a aterosclerose coronariana não foi um achado incomum em pacientes com cintilografia normal, além do que sua severidade não foi menor quando comparada com a cintilografia alterada (15% apresentaram DAC significativa e cintilografia normal).

A CCTA é, atualmente, um método de diagnóstico por imagem não invasivo para DAC com utilidade clínica já estabelecida e com um futuro cada vez mais promissor, sobretudo quando utilizados equipamentos modernos. O desenvolvimento tecnológico tem propiciado o emprego de doses cada vez menores de radiação (1-2 mSv no tomógrafo Toshiba Aquillion One 320). Nesse aparelho, também, o número de segmentos coronarianos não avaliáveis, graças à melhora na qualidade de imagem e ao preparo adequado do paciente, reduziu-se de forma significativa, aumentando a sensibilidade e especificidade do exame. Além disso, os riscos de complicações para os pacientes são muito pequenos, condição indispensável para um método de *screening*. A CCTA é útil tanto para avaliação diagnóstica quanto para estratificação de risco para DAC,

especialmente em pacientes diabéticos que apresentam risco elevado para o desenvolvimento e a progressão de processos ateroscleróticos. O estudo FACTOR-64 (*n* = 900) randomizou 452 pacientes diabéticos assintomáticos tipo 1 ou 2 com mais de três anos de diagnóstico da doença para *screening* de DAC com CCTA e 448 para tratamento otimizado padrão. O grupo CCTA era, então, encaminhado para tratamento otimizado padrão, tratamento agressivo ou tratamento agressivo mais cineangiocoronariografia, conforme resultado da CCTA. Após um *follow-up* de quatro anos, ambos os grupos tiveram desfechos semelhantes[93].

Em um estudo recentemente publicado, Sharma *et al.*[1] demonstraram que o uso da CCTA como estratégia inicial de investigação de DAC foi capaz de diminuir os desfechos cardiovasculares adversos (morte cardiovascular e infarto agudo do miocárdico), quando comparada com os métodos funcionais. Os autores concluíram seu artigo, sugerindo que o uso da CCTA deveria ser considerado como a estratégia inicial de investigação de DAC em pacientes portadores de diabetes mellitus.

A heterogeneidade da doença, o tempo de duração, a variabilidade do controle glicêmico e a presença de fatores de risco não foram adequadamente avaliados nos estudos citados previamente. Assim, novos estudos ajudariam a elucidar melhor as diferenças das características das placas e o grau de obstrução, especialmente as relacionadas à variação da presença de fatores de risco e à alteração metabólica dos pacientes com diabetes.

3.14.3 Vantagens da CCTA como Método Diagnóstico de DAC

Conforme já citado anteriormente, a prevalência de DAC em diabéticos assintomáticos tem sido consistentemente superior a 25% nos diversos estudos citados. Entretanto, o melhor método diagnóstico ainda permanece controverso. Outros pontos ainda sem resposta são: qual subgrupo de diabéticos está sob maior risco e qual o melhor momento para o *screening*. Como praticamente todos os pacientes diabéticos apresentam um risco cardiovascular aumentado, indica-se primordialmente o rastreamento dos pacientes com fatores de risco mais evidentes, especialmente nos pacientes que apresentam um controle glicêmico inadequado ou quando apresentam um conjunto de fatores de risco associados à síndrome metabólica geralmente ligada ao diabetes. Nestes, a utilização de técnicas de imagem, especialmente a angiotomografia, mostra-se mais adequada e segura quando comparadas às demais técnicas funcionais. A diretriz inglesa de 2016, *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), recomenda a CCTA como exame inicial de escolha para investigação da DAC estável na população geral[94]. O eletrocardiograma de repouso e de esforço demonstra ser menos sensível e específico para o diagnóstico da isquemia coronariana em pacientes diabéticos. A eficácia do teste de perfusão com radioisótopos (SPECT) e do ecocardiograma de estresse é praticamente semelhante. Entretanto, o primeiro é mais frequentemente utilizado por sua maior experiência de emprego. Recentemente, um crescente interesse tem sido voltado ao uso de técnicas de imagem que acessam diretamente a aterosclerose, especialmente o CAC

e a CCTA. O CAC acrescenta valor prognóstico para predizer DAC nos pacientes, mas não quantifica estenose e somente demonstra as placas calcificadas. A CCTA tem como vantagem sua elevada sensibilidade e especificidade para detecção de alterações obstrutivas e caracterização das placas ateroscleróticas, além de bom poder preditivo aliado à não invasividade, apresentando como fatores limitantes o uso rotineiro, o custo mais elevado e a exposição do paciente à radiação. Portanto, a indicação e a escolha de um dos diversos métodos disponíveis para o diagnóstico da DAC assintomática dependem ainda de maiores avanços tecnológicos e da realização de novos estudos.

3.15 Abordagens Terapêuticas Recomendadas para DM2 com DAC

Após o estabelecimento do diagnóstico de DAC em pacientes diabéticos tipo 2, torna-se fundamental uma abordagem terapêutica agressiva e precoce para reduzir a morbimortalidade cardiovascular. A ADA recomenda para todos os pacientes diabéticos com DAC o uso de aspirina e estatinas (nível A), associado a inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), caso esses pacientes sejam hipertensos (nível C). Em pacientes com infarto do miocárdio prévio, betabloqueadores deverão ser usados (nível B). O uso de tiazolinedionas deverá ser evitado em indivíduos com insuficiência cardíaca. A combinação de aspirina com clopidogrel 75 mg/dia deverá ser usada por um período de um ano após síndrome coronariana aguda. O nível de LDL colesterol deverá ser mantido como meta principal abaixo de 70

mg/dL com uso de altas doses de estatinas[37]. Recentemente, um estudo liderado por Zinman *et al.*[95] demonstraram que o uso da droga empaglifozina reduziu a mortalidade cardiovascular em diabéticos.

O estudo Bari 2D[96] (*n* = 2.368 pacientes que realizaram angiografia coronariana) foi desenhado para avaliar as estratégias de tratamento em pacientes diabéticos com DAC, no qual foram utilizados dois tipos de tratamentos invasivos e duas abordagens medicamentosas diferentes. O objetivo desse estudo foi confirmar duas hipóteses: (1) se o procedimento de revascularização miocárdica (angioplastia ou cirurgia) garantiria uma sobrevida maior em relação ao grupo de pacientes randomizados apenas para terapêutica medicamentosa; e (2) se a terapêutica sensibilizadora de insulina (metformina - tiazolidinedionas) reduziria a mortalidade em comparação com as medicações ¨fornecedoras¨ de insulina (sulfonilureia - insulina). Nos resultados, o risco de morte por qualquer causa não diferiu significativamente entre o grupo revascularizado e o grupo submetido apenas à terapêutica medicamentosa (sobrevida em cinco anos 88,3% x 87,8%, respectivamente) ou entre o grupo sensibilizador ou provedor de insulina (sobrevida em cinco anos 88,2% x 87,9%, respectivamente). No risco de mortalidade por causas cardíacas ou infarto do miocárdio, também não diferiram significativamente entre o grupo revascularizado e o tratamento medicamentoso (77,2% x 75,9% sobrevida em cinco anos livre de eventos) nem entre o grupo medicamentoso sensibilizador de insulina x provedor de insulina (77,7% x 75,4% sobrevida livre de eventos cardiovasculares), respectivamente. No grupo de pacientes submetidos à

cirurgia de revascularização miocárdica, houve redução significativa no risco de eventos cardiovasculares (infarto miocárdico não fatal) quando comparados com o grupo submetido apenas ao tratamento clínico com sensibilizador de insulina (18,7% x 32%, respectivamente) (p = 0,002). Esses resultados sugerem que pacientes diabéticos com isquemia multiarterial coronariana deverão beneficiar-se do procedimento cirúrgico devido principalmente à redução do risco de infarto não fatal. Entretanto, para pacientes diabéticos com DAC menos extensa, cuja angioplastia é o procedimento mais apropriado, a cirurgia não reduz o risco de eventos cardiovasculares não fatais. O trabalho ressalta que a totalidade dos pacientes envolvidos na pesquisa que receberam apenas tratamento medicamentoso foi monitorada cuidadosamente e 42% destes necessitaram de procedimento cirúrgico durante os cinco anos de seguimento[96].

4 MÉTODOS

4.1 Casuística

Foram selecionados, voluntariamente, 98 pacientes entre junho de 2011 a janeiro de 2013 no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), os quais tinham o diagnóstico como diabetes tipo 2 (critérios vigentes da ADA e SBD), com idade entre 40 e 65 anos, tempo de diagnóstico do diabetes menor que 10 anos e sem complicações crônicas macrovasculares características do diabetes, atendidos no ambulatório de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da FMUSP, sem diagnóstico prévio nem sintomas de DCV. Todos os pacientes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) na primeira consulta e comprometeram-se a realizar todos os exames. Os critérios de avaliação desses indivíduos foram: (1) exame clínico ambulatorial, (2) exames laboratoriais (glicemia de jejum, HbA1c, perfil lipídico, microalbuminúria, função renal e outros), (3) teste ergométrico, (4) ultrassonografia com Doppler de carótidas e vertebrais, (5) escore de cálcio e (6) angiotomografia de coronárias.

Foram feitos anamnese e exame físico detalhados, contendo informações sobre antecedentes pessoais de fatores de risco cardiovascular, sinais e sintomas coronarianos (angina e/ou equivalente

anginoso) e dados epidemiológicos [idade; sexo; etnia; duração do DM; frequência de automonitoramento glicêmico e atividade física; doenças prévias, como retinopatia e neuropatia diabética; IAM; AVC; insuficiência cardíaca congestiva (ICC); DAOP e insuficiência renal crônica (IRC)]. Os pacientes, durante o estudo, receberam acompanhamento e informações dos resultados dos exames, das hipóteses diagnósticas formuladas e, também, foram orientados com propostas terapêuticas individualizadas com base em resultados conjuntos das avaliações e exames. O estudo foi aprovado pelas seguintes comissões: (1) Comissão departamental de clínica médica e (2) Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da FMUSP, com início em junho de 2011, e financiado integralmente pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

4.2 Critérios de Inclusão

Foram incluídos pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 (critérios vigentes da ADA e SBD), com idades entre 40 e 65 anos, ambos os sexos e tempo de diagnóstico do diabetes inferior a 10 anos, assintomáticos para DAC e que assinaram o TCLE.

4.3 Critérios de Exclusão

Foram excluídos pacientes que apresentavam um dos seguintes: demência; insuficiência cardíaca, renal e hepática; colesterol total maior que 350 mg/dL; LDL maior que 250 mg/dL; IMC maior que 45; neoplasias; gravidez; triglicerídeos maior que 500 mg/dL; HAS maior que 180/100; dispneia ao repouso; dor torácica; angina e arritmias cardíacas; pacientes submetidos à angiografia convencional e à cirurgia cardíaca; alergia a contraste iodado; ou presença de complicações crônicas macrovasculares características do diabetes.

4.4 Avaliação Antropométrica e Exames Laboratoriais

Determinação de dados antropométricos: peso em quilogramas (kg), altura em metros (m), IMC (kg/m^2), circunferência abdominal em centímetros aferida no espaço médio entre a crista ilíaca superior e a borda inferior do arco costal, sendo considerados alterados os valores maiores ou iguais a 102 centímetros para sexo masculino e 88 centímetros para o sexo feminino, segundo critério proposto pela *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*[97].

Avaliação laboratorial do controle glicêmico: glicemia de jejum e HbA1c; e demais exames laboratoriais: colesterol total e frações, triglicérides, ureia, creatinina, *clearance* de creatinina, microalbuminúria em urina de 24 horas, transaminases, hemograma, urina 1 e β-HCG (para mulheres em idade fértil). Todos os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório Central do Hospital das Clínicas da FMUSP, localizado no

segundo andar do prédio dos ambulatórios. As concentrações plasmáticas de triglicerídeos, colesterol total, HDL e glicemia foram dosadas por método enzimático colorimétrico automatizado, e a medida do LDL, calculado pela fórmula de Friedwald, onde LDL é igual ao colesterol total menos (HDL + triglicerídeos/5). A medida da hemoglobina glicada foi obtida utilizando-se sangue total pelo método HLPC, certificado pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) dos EUA.

4.5 Eletrocardiograma de Esforço

O teste ergométrico foi realizado em esteira rolante, adotando-se o protocolo de Bruce modificado. O sistema de ergometria adotado foi o GE Modelo T2100, com sistema de registro eletrocardiográfico de 15 derivações, sendo 12 derivações clássicas do Sistema Mason-Likar e três derivações ortogonais do Sistema de Frank. Os traçados eletrocardiográficos foram obtidos no pré-esforço e com o paciente em repouso na posição ortostática. Outros traçados eletrocardiográficos foram realizados ao longo da fase de exercício, a cada estágio do protocolo, no pico do exercício e a cada minuto da fase de recuperação. A frequência cardíaca máxima foi calculada pela fórmula: 220 – idade em anos. A pressão arterial foi aferida no pré-esforço, a cada estágio do exercício e por minuto na fase de recuperação. A frequência cardíaca foi monitorizada continuamente durante todo o exame. O tempo total de monitorização no pós-exercício foi cinco minutos ou pelo período necessário para resolução de eventuais alterações eletrocardiográficas e/ou hemodinâmicas. Os critérios de positividade e os de interrupção do teste

ergométrico adotados foram aqueles descritos na III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico[98]. Os pacientes foram orientados para suspensão de betabloqueadores e inibidores de fosfodiesterase, sete dias antes da realização do teste ergométrico, o qual foi realizado no Departamento de Ergometria do Instituto do Coração (InCor).

4.6 Angiotomografia Computadorizada das Artérias Coronárias e Escore de Cálcio

Realizados no departamento de Radiologia do InCor-HC, no aparelho Toshiba Aquillion One 320 colunas de detectores – colimação 320 mm x 0,5 mm, gerando um bloco de imagem de até 16 cm (voltagem do tubo 100 - 135 kV e corrente do tubo 400 mA - 580 mA), de acordo com o IMC dos pacientes (quadro 1).

Quadro 1 - Seleção do kV e mA conforme IMC

kV = 100		kV = 120		kV = 135	
IMC	mA	IMC	mA	IMC	mA
<18	450	24	400	>=40	510
19-20	500	25-29	450		
21-22	520	30-34	500		
23	550	35-39	580		

kV: kilovolt; mA: miliampère; IMC: índice de massa corporal.

A aquisição das angiotomografias de coronárias dos pacientes inclui a realização de estudo tomográfico para aferição do CAC. O escaneamento é efetuado com a utilização de um gatilhamento (sincronização) com o ECG. A interpretação dos dados do CAC tem como base o protocolo de Agatston. O protocolo de aquisição da angiotomografia de coronárias consiste em:

1) aferir a pressão arterial e a frequência cardíaca (FC) no momento em que antecede o exame. Caso a FC esteja acima de 70 bpm, foi administrado betabloqueador por via oral (metoprolol 50 mg ou 100 mg) até a FC estar menor que 70 bpm;
2) posicionar o paciente sobre a mesa de escaneamento;
3) obter acesso venoso periférico em membro superior direito, preferencialmente;
4) fazer a monitorização cardíaca. A FC e o ritmo cardíaco são avaliados por um minuto. Se a FC for maior que 64 bpm, administra-se metoprolol intravenoso até dose máxima de 20 mg, com finalidade de obter FC menor ou igual a 60 bpm;
5) proceder à infusão intravenosa de 70 mL - 100 mL de contraste iodado (370 mg de iodo/mL) iopamiron 370 em média 1 mL por quilo (mínimo 70 mL e máximo 100 mL) através de um injetor automatizado (bomba injetora) a uma velocidade de 5 mL por segundo;
6) solicitar ao paciente que se mantenha em apneia durante a aquisição das imagens; e
7) utilizar, no escaneamento, velocidade de rotação do tubo de raio X (gantry) de 350 ms, corrente de 400 mA a 580 mA, voltagem de 100 kV a 135 kV e colimação de 320 mm x 0,5 mm. A média da dose de radiação foi de aproximadamente 2 mSv por paciente.

As imagens das coronariografias construídas a partir do escaneamento são transferidas para uma estação de trabalho (Vitrea® FX - Vital Image) e analisadas por dois médicos (um cardiologista e um radiologista) experientes, sem conhecimento dos resultados dos outros exames, de forma independente entre si e em momentos distintos. As coronárias foram divididas em 18 segmentos, conforme a padronização da AHA[99]: tronco da coronária esquerda (TCE), descendente anterior (segmentos proximal, médio e distal) e seus ramos diagonais (Dg1 e Dg2), diagonalis, circunflexa (proximal e distal) e seus ramos marginais (Mg1 e Mg2), coronária direita (proximal, médio e distal) e seus ramos descendente posterior e ventricular posterior. Ainda podem existir os ramos descendente posterior e ventricular posterior provenientes da circunflexa. O diagnóstico de DAC terá como base a presença de placa aterosclerótica, definida como estrutura tecidual maior que 1 mm^2, compreendida na parede da artéria coronária e será classificada de acordo com o grau de obstrução luminal: 0 - sem obstrução; 1% a 25% − obstrução mínima; 26% a 49% − obstrução leve; 50% a 69% − obstrução moderada; 70% a 95% − obstrução grave; 96% a 99% − suboclusão e 100% − oclusão total do vaso[100]. A DAC obstrutiva significativa será considerada pela presença de ao menos uma placa, causando redução maior do que 50% do diâmetro da luz arterial. A DAC severa terá pelo menos um vaso com redução maior ou igual a 70% de sua luz. Caso o paciente apresente mais de um segmento coronário com obstrução, será considerado para classificação o mais grave. Em caso de discordância entre os dois examinadores, um terceiro médico mediará um consenso.

4.7 Análise Estatística

Todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas, as análises foram realizadas mediante observação dos valores mínimos e máximos, cálculos de médias, desvios padrão e mediana. Para as variáveis qualitativas, calcularam-se frequências absolutas e relativas.

Para a comparação de médias de dois grupos, foi utilizado o teste *t* de Student, e, quando a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada, foi aplicado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. A fim de testar a homogeneidade entre as proporções, utilizou-se o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%[101]. Foi utilizado o STATA Statistics/Data Analysis, versão 13.1.

Logo a seguir, encontra-se uma descrição mais detalhada da análise estatística planejada:

- Variáveis quantitativas:
    - Teste de Normalidade: Kolmogorov-Smirnov.
    - Análise paramétrica (distribuição normal):
        - Estatísticas descritivas: média e desvio padrão (ou erro padrão ou intervalo de confiança).
        - Testes: *t* de Student (comparação de médias), coeficiente de correlação de Pearson, teste *t* de Student pareado.
    - Análise não paramétrica:
        - Estatísticas descritivas: mediana e intervalo interquartílico.
        - Testes: Kruskal-Wallis.

- Variáveis categóricas (ou classificatórias):
  - Estatísticas descritivas: frequências absolutas (*n*) e relativas (%);
  - Testes: qui-quadrado ou teste exato de Fisher ou teste da razão de verossimilhança (verificar associação). Teste de McNemar (verificar concordância, tabelas 2 x 2), coeficiente Kappa (verificar concordância).
- Testes de desempenho diagnóstico:
  - Sensibilidade, especificidade e área sob a curva *Receiver Operator Characteristics* (ROC).

5 RESULTADOS

As características gerais dos 98 participantes do estudo estão representadas na Tabela 1, estratificados pela presença de DAC. A média de idade foi de 54,5 anos, e 63 (63%) dos pacientes eram mulheres. A hemoglobina glicada média foi de 7,3% e 22 (22%) dos pacientes faziam uso de insulina. A média do LDL colesterol foi de 116,7 mg/dL. Menos de 50% dos pacientes faziam uso de estatina ou aspirina e 50 (51%) faziam uso de IECA ou BRA. O escore de Framingham médio foi de 13%, o escore de UKPDS foi de 11,4% e o da AHA, de 2013, foi de 8,2%.

Os pacientes que possuíam DAC eram, em geral, mais velhos e tinham uma tendência maior a ser portadores de HAS, além de possuírem um tempo maior de duração do diabetes quando comparados com os pacientes que não possuíam DAC. Dos parâmetros laboratoriais, apenas a HbA1c era substancialmente maior nos pacientes portadores de DAC. O uso de insulina foi mais comum nos pacientes com DAC, bem como o uso de medicamentos cardiovasculares, como IECAs, BRAs e estatinas. Embora houvesse uma tendência a um maior uso de aspirina nos pacientes com DAC, essa diferença não alcançou significância estatística (p = 0,052).

Tabela 1 - Características clínicas da população estudada (total *n* = 98)

Características Clínicas	Total	DAC	Sem DAC	
Número de pacientes	98 (100%)	43 (43,9%)	55 (56,1%)	
Demografia				
Idade (anos)	54,5 (±6,1)	56,5 (±5,8)	53,0 (±5,9)	*p* = 0,01
Sexo feminino (#, %)	63 (64,3%)	24 (55,8%)	39 (70,9%)	*p* = 0,12
Etnia (#, %)				*p* = 0,03
Branca	64 (65,3%)	33 (76,7%)	31 (56,4%)	
Negra	19 (19,4%)	4 (9,3%)	15 (27,3%)	
Asiática	7 (7,1%)	1 (2,3%)	6 (10,9%)	
Outras	8 (8,2%)	5 (11,6%)	3 (5,5%)	
Dados clínicos				
IMC	29,4 (±4,7)	29,5 (±4,8)	29,3 (±4,7)	*p* = 0,83
Circunferência abdominal (cm)	103,0 (±12,1)	105,0 (±12,0)	101,4 (±12,1)	*p* = 0,15
Tempo de DM (anos)	5,2 (±3,3)	6,5 (±3,2)	4,2 (±3,0)	*p* < 0,01
Pressão arterial sistólica (mmHg)	120,9 (±17,2)	125,3 (±17,3)	117,4 (±12,1)	*p* = 0,02
Pressão arterial diastólica (mmHg)	71,9 (±11,9)	73,9 (±12,3)	70,3 (±11,4)	*p* = 0,15
Tratamento para HAS (#, %)	64 (65,3)	34 (79,1)	30 (54,5)	*p* = 0,01
Dislipidemia (#, %)	55 (56,1%)	26 (60,5%)	29 (52,7%)	*p* = 0,44
Antecedente familiar de DAC precoce	10 (10,2%)	7 (16,3%)	3 (5,5%)	*p* = 0,08
Status do tabagismo				*p* = 0,74
Tabagista	20 (20,4%)	10 (23,3%)	10 (18,2%)	
Ex-tabagista	8 (8,2%)	4 (9,3%)	4 (7,3%)	
Nunca fumou	70 (71,4%)	29 (67,4%)	41 (74,5%)	
Escore de risco de Framingham (10 anos) (mediana, intervalo interquartil)	13% (8-16%)	13% (10-20%)	13% (8-16%)	*p* = 0,07

continua

conclusão

Características Clínicas	Total	DAC	Sem DAC	
2013 AHA/ACC calculadora de risco (10 anos) (mediana, intervalo interquartil)	8,2% (4-16%)	13,5% (5,5-19,7%)	7% (2,3-13%)	$p < 0,01$
UKPDS calculadora de risco (10 anos) (mediana, intervalo interquartil)	11,4% (5,2-19,4%)	17,9% (11,7-26,2%)	7,2% (3,8-11,6%)	$p < 0,01$
Laboratório				
Hemoglobina glicada (%)	7,3 (±1,7)	8,0 (±1,7)	6,8 (±1,5)	$p < 0,001$
Colesterol total (mg/dL)	193,5 (±39,7)	198,5 (±46,6)	189,7 (±33,3)	$p = 0,28$
HDL colesterol (mg/dL)	45,5 (±13,2)	46,7 (±14,3)	44,5 (±12,5)	$p = 0,44$
LDL colesterol (mg/dL)	116,7 (±35,1)	120,6 (±41,4)	113,7 (±29,2)	$p = 0,33$
Triglicerídeos (mg/dL)	133 (103-198)	148 (101-213)	129 (103-194)	$p = 0,46$
Microalbuminúria em 24 h (> 30 mg/g) (mediana, intervalo interquartil)	5,8 (3,9-11,8)	8,1 (3,9-18,7)	5,4 (3,7-9,0)	$p = 0,09$
Medicações (#, %)				
Uso de insulinas	22 (22,5%)	15 (34,8%)	7 (12,7%)	$p < 0,01$
Hipoglicemiantes orais	82 (83,7%)	39 (90,7%)	43 (78,2%)	$p = 0,10$
IECA ou BRA	50 (51%)	27 (62,8%)	23 (41,8%)	$p = 0,04$
Estatinas	45 (45,9%)	25 (58,1%)	20 (36,4%)	$p = 0,03$
AAS	33 (33,7%)	19 (44,2%)	14 (25,5%)	$p = 0,052$

IMC: índice de massa corporal; DM: diabetes mellitus; DAC: doença arterial coronária; AHA: *American Heart Association*; ACC: *American College of Cardiology*; UKPDS: *United Kingdom Prospective Diabetes Study*; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; IECA: inibidor da enzima conversa de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; AAS: ácido acetilsalicílico; HAS: hipertensão arterial sistêmica; resultados fornecidos em termos de média ± desvio-padrão, a não ser que especificado em contrário; valores de p foram calculados pelos testes t de student ou qui-quadrado; o teste de Kruskal-Wallis foi usado para comparação das medianas.

Os resultados da CCTA estão descritos na Tabela 2. Do total de pacientes (98), 55 pacientes (56%) não tinham DAC, enquanto que 27 (28%) tinham placas não obstrutivas (menor que 50% de estenose). Os 16 (16%) restantes possuíam pelo menos um vaso com estenose maior do que 50%. Dos 43 pacientes com DAC, 27 (63%) tinham envolvimento de até quatro segmentos coronários, enquanto que 16 (37%) tinham envolvimento de mais de quatro segmentos. DAC obstrutiva multiarterial (definida como estenose maior que 50% em mais de uma artéria coronária) foi incomum; somente três pacientes tinham DAC obstrutiva em duas artérias e somente um possuía em três artérias.

Com relação ao escore de cálcio, 60 pacientes (61%) tiveram resultado igual a zero. Dos 38 pacientes com CAC positivo, a grande maioria (24 pacientes ou 63%) tinha escore de Agatston menor que 100 e uma minoria de 14 (37%) tinha resultado maior que 100. Somente cinco pacientes tiveram placas coronárias apesar de um escore de cálcio igual a zero. O número de segmentos coronários acometidos nesses pacientes variou de um a cinco, e, em três pacientes, foi possível observar estenoses maiores do que 50%. Além disso, dois desses cinco pacientes possuíam placas carotídeas e um possuía um teste ergométrico positivo para isquemia miocárdica.

A dose média de radiação das CCTAs utilizada no presente estudo foi de 7,14 mSv.

Tabela 2 - Achados da angiotomografia computadorizada das artérias coronárias

Características	Pacientes (%)
Estenose luminal na CCTA	
Sem estenose	55 (56,1%)
Estenose de 1% - 24%	13 (13,3%)
Estenose de 25% - 49%	14 (14,3%)
Estenose de 50% - 69%	7 (7,1%)
Estenose maior ou igual a 70%	9 (9,2%)
Número de segmentos coronários com placa	
0 segmento	55 (56,1%)
1-4 segmentos	27 (27,6%)
5 ou mais segmentos	16 (16,3%)
Número de artérias coronárias com placa	
Sem placa	55 (56,1%)
1 vaso	16 (16,3%)
2 vasos	15 (15,3%)
3 vasos	12 (12,2%)
Número de coronárias com estenose significativa (≥ 50%)	
Sem estenose significativa	82 (83,7%)
1 vaso	12 (12,2%)
2 vasos	3 (3,1%)
3 vasos	1 (1%)
Escore de cálcio coronário (escore de Agatston)	
0	60 (61,2%)
1-99	24 (24,5%)
100 ou mais	14 (14,3%)

CCTA: angiotomografia computadorizada das artérias coronárias.

Os resultados do USG de carótidas e vertebrais e do teste ergométrico estão apresentados na Tabela 3. A espessura médio-intimal das carótidas foi maior nos indivíduos portadores de DAC do que nos que não tinham DAC. Do mesmo modo, pacientes portadores de DAC possuíam mais placas ateroscleróticas nas carótidas do que os não portadores de DAC. Oito pacientes (8,2% do total) tiveram teste ergométrico positivo; 20 pacientes

(20,4% do total) não atingiram frequência cardíaca submáxima (teste ineficaz). Um paciente teve seu teste ergométrico considerado como não diagnóstico porque ele possuía bloqueio de ramo esquerdo. Dois pacientes tiveram angina durante o teste ergométrico, mas apenas um deles teve alterações eletrocardiográficas associadas (teste positivo). O outro paciente foi considerado como teste negativo pela ausência de alterações eletrocardiográficas e dor torácica atípica. A capacidade funcional [avaliada em equivalentes metabólicos (METs)] não foi diferente nos pacientes com DAC e sem DAC (8,2 x 8,7 METs, p = 0,19). Pacientes com DAC tiveram um escore de Duke Treadmill menor do que os pacientes sem DAC (7,1 x 9,2, p = 0,03).

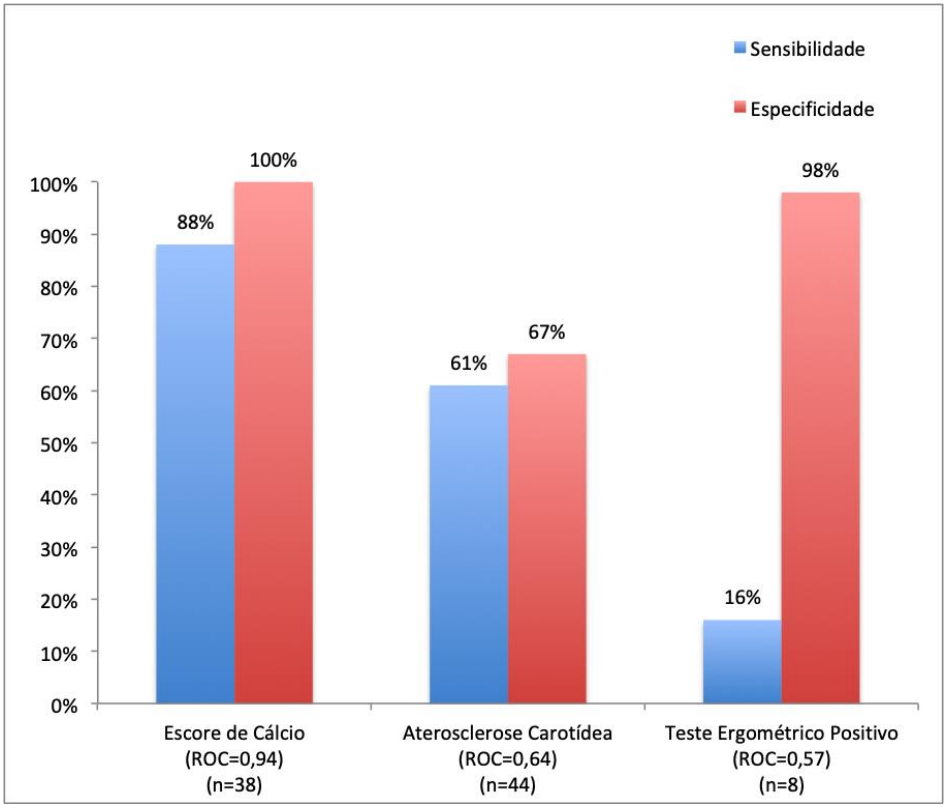
Tabela 3 - Resultados dos testes de *screening* estratificados pela presença ou ausência de DAC

Testes	Todos pacientes (*n* = 98)	Pacientes com DAC (*n* = 43)	Pacientes sem DAC (*n* = 55)	*p*
Escore de cálcio (Agatston)				*p* = < 0,01
0	60 (61%)	5 (11,6%)	55 (100%)	
≥ 1	38 (38,8%)	38 (88,4%)	0 (0%)	
Espessura médio-intimal das carótidas (IMT) máxima, mm	0,75 ± 0,16	0,80 ± 0,20	0,70 ± 0,11	*p* = < 0,01
IMT ≥ 1 mm (#, %)	11 (11,2%)	11 (25,6%)	0	*p* = < 0,01
Placas carotídeas (#, %)				*p* = 0,01
Ausência de placas carotídeas	55 (56,1%)	18 (41,9%)	37 (67,3%)	
Presença de placas carotídeas	43 (43,9%)	25 (58,4%)	18 (32,7%)	
Placas carotídeas ou IMT ≥ 1 mm	44 (44,9%)	26 (60,5%)	18 (32,7%)	*p* = < 0,01
Teste ergométrico (#, %)				*p* = 0,04
Negativo	69 (70,4%)	26 (60,5%)	43 (78,2%)	
Positivo	8 (8,2%)	7 (16,3%)	1 (1,8%)	
Ineficaz	20 (20,4%)	10 (23,3%)	10 (18,2%)	
Inconclusivo por bloqueio de ramo esquerdo	1 (1%)	0	1 (1,8%)	
METs	8,5 ± 2,1	8,2 ± 1,8	8,7 ± 2,4	*p* = 0,19
Duke treadmill escore	8,3 ± 4,8	7,1 ± 5,0	9,2 ± 4,4	*p* = 0,03

IMT: espessura médio-intimal das carótidas; MET: equivalente metabólico; valores de p calculados com base no teste t de student, qui-quadrado e Kruskal-Wallis.

Foi calculada a sensibilidade e especificidade em predizer DAC para cada teste diagnóstico utilizado no presente estudo (Gráfico 1). O escore de cálcio foi o que ofereceu a melhor combinação de sensibilidade e especificidade para a detecção de DAC. Aterosclerose carotídea, ao contrário, foi apenas um preditor modesto para a presença de DAC, com sensibilidade e especificidade ao redor de 60%. O teste ergométrico, por sua vez, teve uma sensibilidade sofrível, porém, com alta especificidade. A área sob a curva ROC foi de 0,94 para o escore de cálcio, 0,64 para a ultrassonografia de carótidas e 0,57 para o teste ergométrico; o valor de *p* foi menor que 0,01 quando se compara o escore de cálcio com os outros testes, porém o valor de *p* foi não significante (0,29) quando comparado ao ultrassom de carótidas com o teste ergométrico.

Gráfico 1 - Sensibilidade, especificidade e área sob a curva ROC dos diferentes testes de *screening* para detecção de DAC em comparação com a CCTA. O escore de cálcio foi o mais sensível e específico para detecção de DAC, com a maior área sob a curva ROC. A aterosclerose carotídea foi definida como presença de placa aterosclerótica ou IMT ≥ 1 mm



As características dos testes utilizando dados clínicos estão apresentados na Tabela 4. Destes, as presenças de hipertensão e dislipidemia foram as mais sensíveis, enquanto que os fatores relacionados à severidade do diabetes (uso de insulina, controle glicêmico inadequado e longa duração do diabetes) não foram tão sensíveis, porém bastante específicos. A combinação desses fatores fez com que a sensibilidade diminuísse, porém aumentou a especificidade.

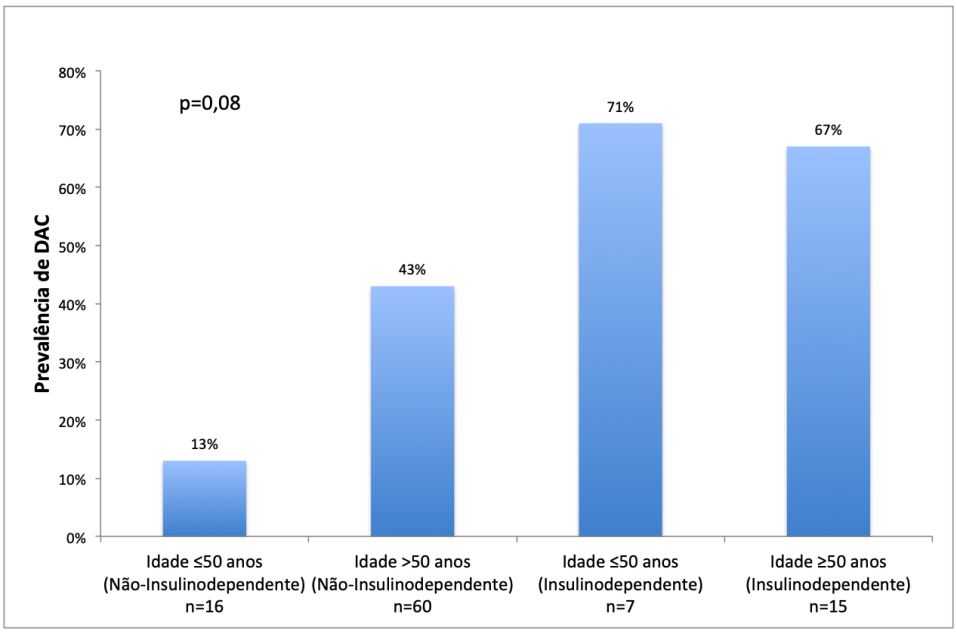
Tabela 4 - Características dos testes utilizando dados clínicos (fatores de risco cardiovascular tradicionais) para predizer presença de DAC na CCTA*

	Definição de positividade	Frequência (N=98) (%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Variáveis clínicas				
Idade ≥ 50 anos	Idade ≥ 50 anos	75 (77)	83,7	29,1
Idade ≥ 55 anos	Idade ≥ 55 anos	44 (44,9)	60,5	67,3
Fatores de risco				
Hipertensão	História de hipertensão, tratamento atual ou pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg	65 (66,3)	81,4	45,5
Dislipidemia	LDL colesterol ≥ 130 mg/dl ou uso de estatina	65 (66,3)	76,7	41,8
Uso de insulina	Uso de insulina no momento da CCTA	22 (22,5)	34,9	87,3
Controle glicêmico inadequado	Hemoglobina A1c ≥ 8,0%	30 (30,6)	46,5	81,8
Longa duração do diabetes	Tempo diabetes ≥ 6 anos	33 (33,7)	51,2	80,0
Combinação dos fatores de risco				
≥ 1 fator de risco	≥ 1 fator de risco	87 (88,8)	95,3	16,4
≥ 2 fatores de risco	≥ 2 fatores de risco	65 (66,3)	86	49,1
≥ 3 fatores de risco	≥ 3 fatores de risco	38 (38,8)	65,1	81,8
≥ 4 fatores de risco	≥ 4 fatores de risco	15 (15,3)	27,9	94,5
5 fatores de risco	5 fatores de risco	8 (8,2)	16,3	98,2

*DAC foi definida como presença de qualquer placa aterosclerótica na CCTA; DAC: doença arterial coronária; CCTA: angiotomografia computadorizada das artérias coronárias.

A prevalência de DAC, estratificada pelo uso de insulina e idade, está apresentada no Gráfico 2. Entre os diabéticos não insulinodependentes, quanto menor a idade, menor a prevalência de DAC. No entanto, entre os diabéticos insulinodependentes, não houve diferença de prevalência de DAC quando foi estratificado pela idade.

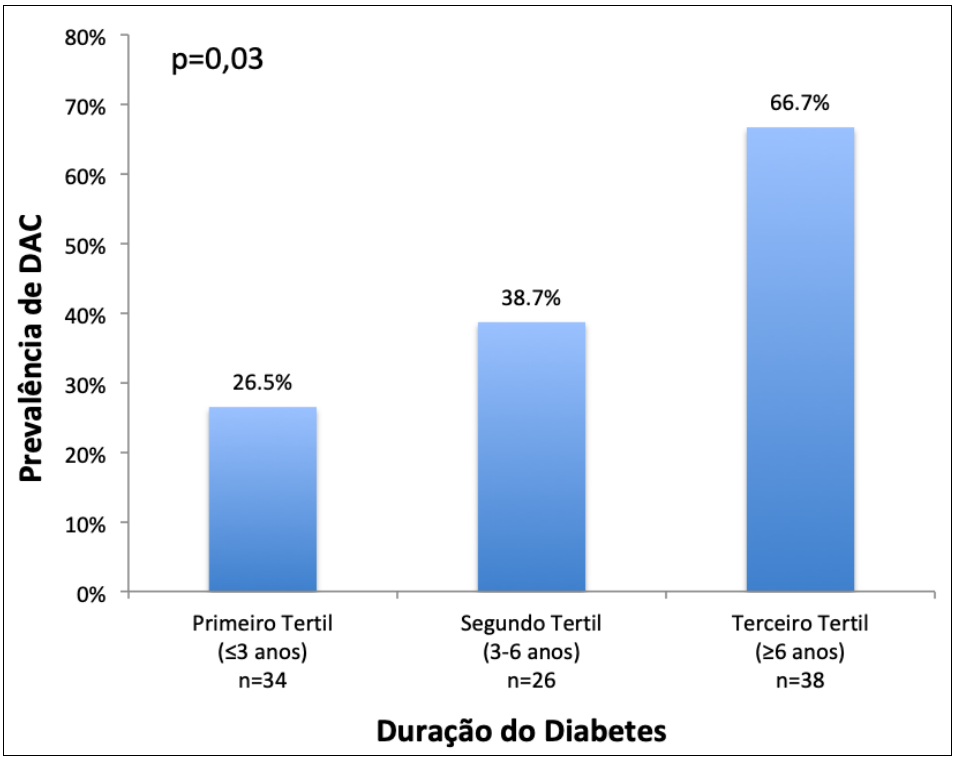
Gráfico 2 - Prevalência de DAC diagnosticada pela CCTA estratificada por uso de insulina e idade. A prevalência de DAC foi maior nos diabéticos com mais de 50 anos e também naqueles que eram insulinodependentes



DAC: doença arterial coronária.

A prevalência de DAC também aumentou quando foi estratificado o diabetes pela idade, conforme demonstrado no Gráfico 3.

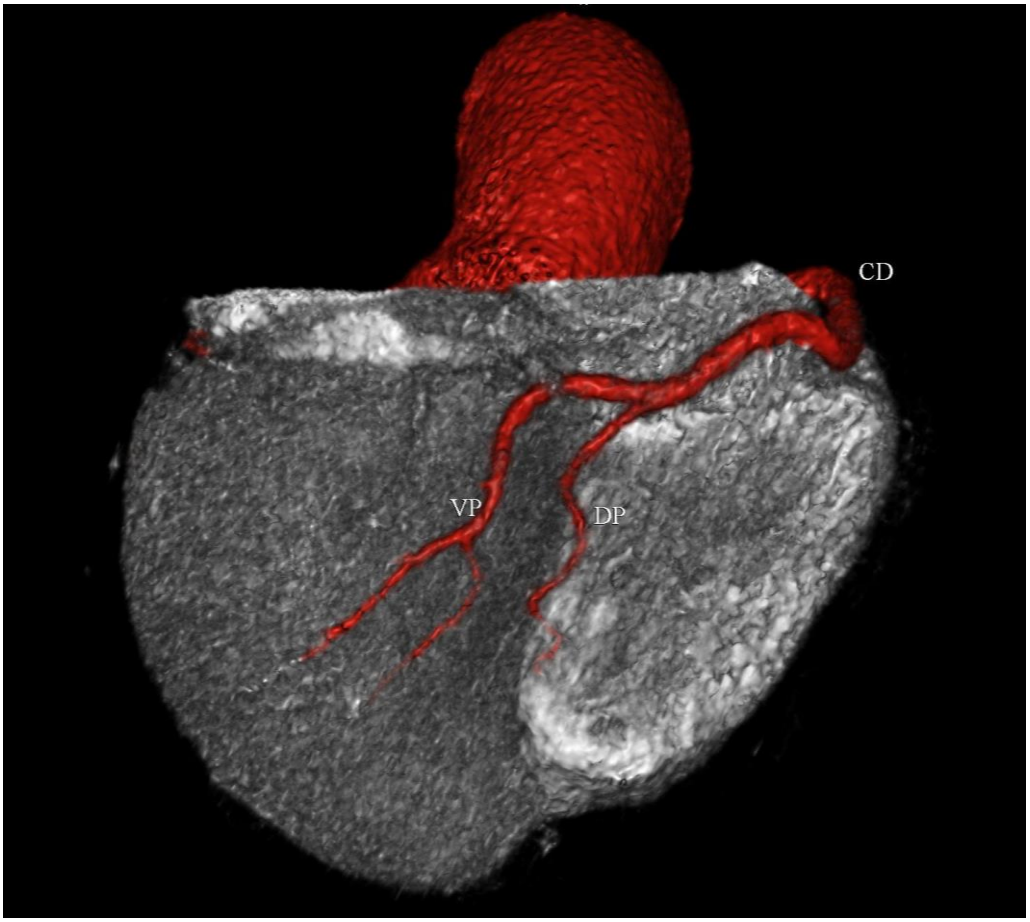
Gráfico 3 - Prevalência de DAC diagnosticada pela CCTA estratificada pela duração do diabetes. A prevalência de DAC foi maior com o aumento da duração do diabetes, de 26,5% naqueles com 3 anos ou menos de doença para 66,7% naqueles com 6 anos ou mais de diabetes



DAC: doença arterial coronária.

A seguir serão demonstradas algumas imagens de exames de CCTA de pacientes do presente estudo realizados no InCor-FMUSP.

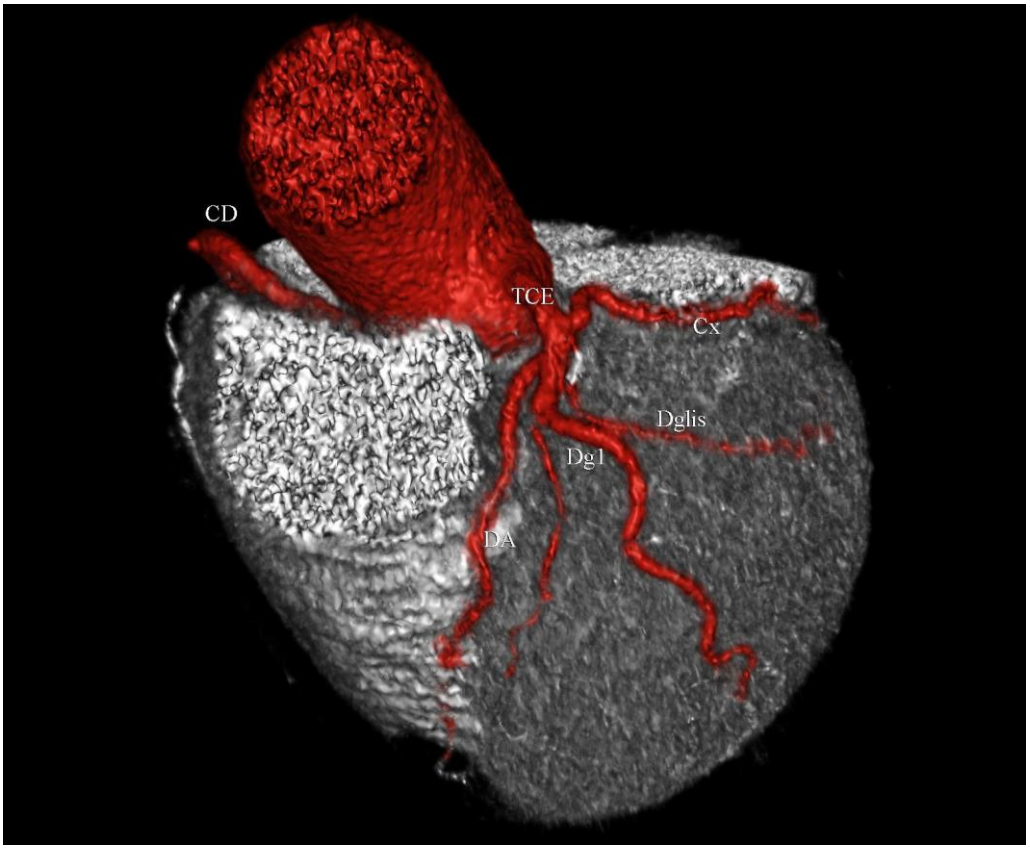
A Figura 1 é uma reconstrução tridimensional da CCTA e retrata uma estenose significativa no segmento proximal do ramo ventricular posterior da artéria coronária direita.



Artéria coronária direita com seus ramos, ventricular posterior e descendente posterior, mostrando estenose no segmento proximal do ramo ventricular posterior

Figura 1 - Imagem de angiotomografia [Fonte: InCor-FMUSP]

A Figura 2 demonstra uma visão anterior da reconstrução tridimensional da CCTA, na qual são visualizadas as artérias coronárias esquerda e direita, além de seus principais ramos.



Tronco da artéria coronária esquerda com seus principais ramos: artéria descendente anterior, artéria circunflexa e artéria diagonalis. Pode-se observar ainda o primeiro ramo diagonal da artéria descendente anterior e a porção inicial da artéria coronária direita.

Figura 2 - Imagem de angiotomografia [Fonte: InCor-FMUSP]

A Figura 3 demonstra uma reconstrução curva do tronco de coronária esquerda e da artéria descendente anterior.

Tronco da artéria coronária esquerda e artéria descendente anterior; presença de placas calcificadas com obstrução luminal discreta no terço proximal da artéria descendente anterior.

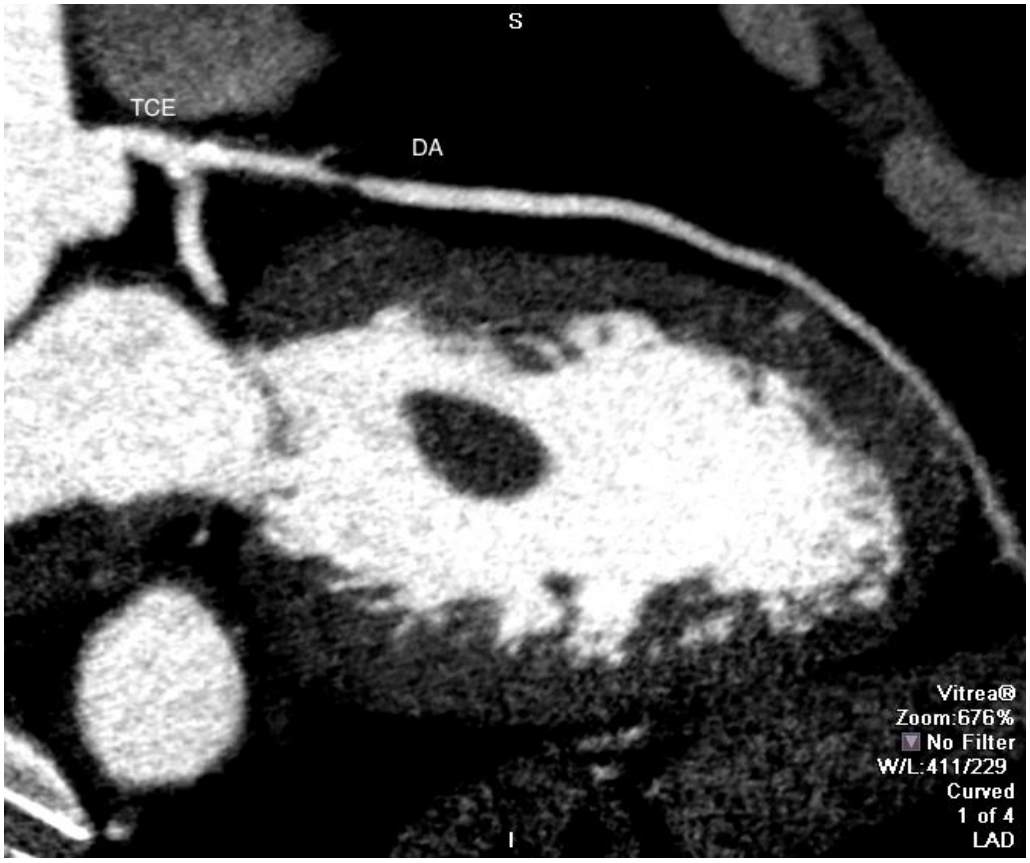
Figura 3 - Imagem de angiotomografia [Fonte: InCor-FMUSP]

A Figura 4 demonstra uma reconstrução curva do tronco de coronária esquerda e da artéria descendente anterior.

Tronco da artéria coronária esquerda e artéria descendente anterior; presença de placas mistas com obstrução luminal moderada no terço proximal da artéria descendente anterior.

Figura 4 - Imagem de angiotomografia [Fonte: InCor-FMUSP]

A Figura 5 demonstra uma reconstrução curva do tronco de coronária esquerda e da artéria descendente anterior.



Tronco da artéria coronária esquerda e artéria descendente anterior; presença de placa não calcificada com obstrução luminal importante no terço proximal da artéria descendente anterior.

Figura 5 - Imagem de angiotomografia [Fonte: InCor-FMUSP]

6 DISCUSSÃO

No presente estudo, demonstrou-se que há uma heterogeneidade substancial na prevalência de DAC subclínica em pacientes diabéticos, sem doença cardiovascular conhecida, e em assintomáticos, sob o ponto de vista cardiovascular, uma vez que 44% dos indivíduos eram portadores de DAC e, destes, 16% possuíam DAC obstrutiva. Tomando a CCTA como o método diagnóstico de referência para DAC, o escore de cálcio foi o método que alcançou a maior sensibilidade e especificidade para a detecção de placas ateroscleróticas nas artérias coronárias, enquanto que a ultrassonografia de carótidas, o teste ergométrico, os fatores de risco, sozinhos ou em combinação, possuíram baixa sensibilidade e especificidade. Pode-se verificar que 33% dos pacientes sem DAC na CCTA possuíam placas ateroscleróticas nas carótidas.

Talvez mais notável do que os 44% dos indivíduos serem portadores de DAC seja o fato de que 56% dos pacientes não possuíam nenhuma placa aterosclerótica em suas artérias coronárias. A CCTA é um exame altamente sensível para a detecção de DAC[86,102], e pacientes sem placas na CCTA possuem uma baixíssima taxa de eventos cardiovasculares, correspondendo a um grupo de baixo risco[103-105]. Esse achado demonstra que há considerável variabilidade no risco cardiovascular entre diabéticos e levanta a questão de se considerar o diabetes como DAC equivalente[30]. Quando

usada como uma ferramenta de estratificação de risco, a CCTA representa um meio eficiente de determinar o subgrupo de diabéticos com muito baixo risco cardiovascular, com um número necessário para *screening* de apenas dois para detectar um paciente de baixo risco no grupo de pacientes do presente estudo. Contudo, mais dados são necessários quando se trata de terapias preventivas (ou mesmo suspensão de terapias) em indivíduos diabéticos tipo 2 sem DAC na CCTA[106,107].

A proporção de pacientes com coronárias normais foi maior na população de diabéticos deste trabalho do que em estudos previamente publicados, que reportaram prevalências de 13% a 34% de CCTAs normais[75,92,93,103,108,109] em diabéticos. No entanto, a maior parte dos dados publicados refere-se a diabéticos encaminhados para CCTA por sintomas ou testes de estresse positivos. Contudo, mesmo quando foi comparada a população do presente estudo com outras populações de diabéticos assintomáticos, obteve-se uma proporção maior de pacientes sem DAC, por exemplo, no FACTOR-64[93]. Neste estudo, 31% dos diabéticos assintomáticos tinham uma CCTA normal. Essa diferença provavelmente se deve ao fato de que o estudo FACTOR-64 recrutou uma população de diabéticos com maior risco cardiovascular do que a população do presente estudo: havia mais homens, a média de idade era maior (62 *versus* 55 anos), bem como a duração do diabetes (13,9 *versus* 5,2 anos) e o uso de insulina (43% *versus* 22%).

Entre os testes de *screening* testados no presente estudo, pode-se verificar que o escore de cálcio foi o que teve a maior sensibilidade e

especificidade em detectar DAC. Esse resultado não foi nenhuma surpresa, visto que o escore de cálcio é por definição 100% específico e sua sensibilidade apenas é afetada se tivermos placas não calcificadas exclusivas. Na amostra do presente estudo, o subgrupo de pacientes portadores de DAC que não seriam diagnosticados apenas com o escore de cálcio representa apenas 5% da população total e 8% da população com escore de cálcio igual a zero. Outros autores obtiveram maiores taxas de placas não calcificadas[110]. Contudo, como a maioria dos estudos prévios demonstra uma taxa extremamente baixa de eventos cardiovasculares em pacientes portadores de escore de cálcio igual a zero, ainda não está claro se a presença de apenas placas não calcificadas está associada com aumento do risco cardiovascular[111].

O teste ergométrico, por sua vez, demonstrou ser pouco sensível, mas bastante específico para o diagnóstico de DAC, resultado condizente com estudos previamente publicados[50,112-114]. Esse resultado é condizente com a fisiopatologia do teste ergométrico, visto que, para que esse teste seja positivo, tem que haver DAC com limitação do fluxo sanguíneo coronariano, o que implica doença mais avançada. A proporção de exames não diagnósticos também foi condizente com a literatura[50,115].

A ultrassonografia de carótidas teve resultados de sensibilidade e especificidade intermediários, sugerindo uma menor utilidade desse exame em predizer DAC nessa população. Djaberi *et al*.[116] conseguiram resultados semelhantes aos do presente estudo ao utilizar um IMT de 0,62 milímetros para predizer DAC em 150 diabéticos assintomáticos, obtendo

uma sensibilidade e especificidade de 76% e 71%, respectivamente. Guarici *et al.*[117] demonstraram que o IMT de carótidas era um preditor independente de DAC em um grupo de pacientes assintomáticos de moderado risco cardiovascular, porém não diabéticos. Outros estudos não conseguiram demonstrar associação entre IMT de carótidas e presença de DAC pela CCTA[118]. Apesar de haver estudos que demonstraram associação entre aterosclerose carotídea e DAC[119-122], parece que aterosclerose carotídea tem mais correlação com AVC do que com DAC; dados do estudo MESA confirmaram essa afirmação, demonstrando que o escore de cálcio foi um preditor de DAC bem mais forte do que foi a aterosclerose carotídea[123].

Um achado interessante em neste estudo foi o fato de que aproximadamente um terço dos pacientes que não tinham DAC possuía aterosclerose carotídea na ultrassonografia de carótidas. Esse é um intrigante subgrupo de pacientes, que, a princípio, possui baixo risco cardiovascular pela ausência de DAC, mas que, talvez, tenha um elevado risco cerebrovascular[124], especialmente quando o diabetes *per se* é considerado fator de risco para doença cerebrovascular[125]. Cohen *et al*.[126] demonstraram em uma coorte de 150 pacientes, em sua maioria não diabéticos, que 52% (33 de 63) dos pacientes sem DAC pela CCTA possuíam aterosclerose carotídea.

O exato significado clínico desse achado permanece incerto, uma vez que os dados da literatura são controversos quanto ao fato de a presença de aterosclerose carotídea representar ou não um fator de risco para doença

cerebrovascular em diabéticos, uma vez que os resultados dos estudos são conflitantes nesse aspecto[127,128]. Aterosclerose carotídea confirma a presença de aterosclerose e isso, talvez, aumente o risco de eventos decorrentes dessa doença em outros territórios, por exemplo, o coronariano. Assim, mais estudos são necessários para se saber o real significado prognóstico de se ter aterosclerose carotídea e não ter DAC.

Os dados do presente estudo demonstraram uma maior prevalência de DAC em diabéticos insulinodependentes e com maior duração do diabetes. O uso de insulina foi a característica clínica com maior especificidade em predizer DAC. O uso de insulina já foi previamente associado com maior extensão de DAC em diabéticos[103,129], e a maior duração do diabetes também foi associada com piores desfechos clínicos[130]. Contudo, ambas características não são comumente usadas na prática clínica para estratificação do risco, apesar das evidências em favor[129].

Apesar do grande apelo em se detectar precocemente a presença de DAC em diabéticos assintomáticos, até hoje os estudos falharam em demonstrar um claro benefício nessa estratégia. O DIAD foi o primeiro grande estudo randomizado a testar a estratégia de *screening* em diabéticos assintomáticos, mas não encontrou diferença de desfecho entre ambos os grupos (*screening versus* não *screening*)[39]. Apenas um detalhe importante foi que esse estudo usou a cintilografia miocárdica, um teste menos sensível, e não a CCTA como teste de *screening*. Outro ponto foi o fato de que o uso de medicamentos foi alto e similar em ambos os grupos.

Já o estudo FACTOR-64 usou a CCTA como ferramenta de *screening* em diabéticos assintomáticos, mas similarmente não demonstrou um benefício evidente de prognóstico na estratégia de *screening*[93] quando comparada com o não *screening*. Mas, assim como o DIAD, esse estudo obteve uma baixa taxa de eventos - menos de 2% anualmente, bem abaixo dos 16% de eventos antecipados para o cálculo do poder do estudo. Essa diferença talvez reflita a excelente terapia medicamentosa à qual os pacientes estavam submetidos, com aproximadamente 75% dos pacientes apresentando LDL colesterol menor do que 100 mg/dL.

De acordo com a diretriz de 2013, da *American College of Cardiology/American Heart Association*, todos os diabéticos deveriam ser tratados com estatinas de moderada ou alta pottência[131]. Porém, a terapia com estatinas não é isenta de riscos[132-135], e é aceitável presumir que indivíduos sem DAC provavelmente não se beneficiarão suficientemente do uso de estatinas, apesar de que mais estudos são necessários nesta área. Especificamente, uma importante questão que os estudos DIAD e FACTOR-64 não respondeu foi o fato de ser ou não possível suspender terapias medicamentosas preventivas em pacientes com testes de *screening* negativo para DAC. No presente estudo, aproximadamente 50% dos pacientes tiveram CCTA normal (sem DAC), podendo, assim, teoricamente, escolher focar apenas em mudanças no estilo de vida em vez de terapia medicamentosa. Contudo, mais estudos são necessários até que se possa tomar esse tipo de decisão.

Apesar da reduzida exposição radioativa, pode-se observar a existência de algumas limitações do emprego rotineiro da CCTA: alto custo, necessidade de adestramento técnico e, principalmente, uso de contraste com potencial nefrotóxico para o rastreamento diagnóstico rotineiro da presença da DAC em pacientes diabéticos assintomáticos.

7 CONCLUSÕES

Ao avaliar os resultados obtidos por meio da análise da população de diabéticos tipo 2, assintomáticos sob o ponto de vista cardiovascular, pode-se concluir o seguinte:

- Quando foi utilizada a CCTA como o teste de referência, o escore de cálcio foi o teste de maior acurácia em detectar DAC em sua fase assintomática (subclínica), quando comparado com a ultrassonografia de carótidas ou com o teste ergométrico;
- Dos pacientes do presente estudo, 56% não possuem DAC pela CCTA, fato que confirma a heterogeneidade do risco cardiovascular nesse grupo de pacientes.
- Uma proporção significativa dos pacientes sem DAC possuía aterosclerose carotídea (32,7%), achado este que nos revela a necessidade de investigação adicional para entendermos se isso representa risco adicional e se alguma intervenção é necessária para diminuir esse risco.

8 REFERÊNCIAS

1. Sharma A, Coles A, Sekaran NK, Pagidipati NJ, Lu MT, Mark DB, Lee KL, Al-Khalidi HR, Hoffmann U, Douglas PS. Stress testing versus ct angiography in patients with diabetes and suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):893-902.

2. Kahn CR. Diabetes: a strategic plan for the 21st century. *Diabetes Metab Res Rev*. 1999;15(2):152-5.

3. Maahs DM, Daniels SR, de Ferranti SD, Dichek HL, Flynn J, Goldstein BI, Kelly AS, Nadeau KJ, Martyn-Nemeth P, Osganian SK, Quinn L, Shah AS, Urbina E; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council for High Blood Pressure Research, and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. Cardiovascular disease risk factors in youth with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;130(17):1532-58.

4. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002;287(19):2570-81.

5. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21(9):1414-31.

6. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, Cavan D, Shaw JE, Makaroff LE. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;128:40-50.

7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Diabetes Statistics Report, 2017 [internet]. 2017 [acesso em 2018 dez 12]. Disponível em: https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf.

8. Economic consequences of diabetes mellitus in the U.S. in 1997. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 1998;21(2):296-309.

9. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Muñoz D, Smith SC Jr, Virani SS, Williams KA Sr, Yeboah J, Ziaeian B. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2019 Mar 17:CIR0000000000000678.

10. Lessa I. Relative mortality trends for diabetes mellitus in the Brazilian state capitals, 1950-1985. *Bol Oficina Sanit Panam*. 1992;113(3):212-7.

11. Torquato MT, Montenegro Júnior RM, Viana LA, de Souza RA, Lanna CM, Lucas JC, Bidurin C, Foss MC. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 years in Ribeirão Preto (São Paulo), Brazil. *Sao Paulo Med J*. 2003;121(6):224-30.

12. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigitel Brasil 2011: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2012.:132 p.: il. – (Série G. Estatística e Informação em Saúde).

13. Implications of the diabetes control and complications trial. American Diabetes Association. *Diabetes*. 1993;42(11):1555-8.

14. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854-65.

15. Bonow RO, Bohannon N, Hazzard W. Risk stratification in coronary artery disease and special populations. *Am J Med*. 1996;101(4A):4A17S-22S.

16. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2006;29(Suppl 1):S43-8.

17. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM. Diabetes mellitus, impaired fasting glucose, atherosclerotic risk factors, and prevalence of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2000;86(9):897-902.

18. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H. Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall study. *Lancet*. 1980;1(8183):1373-6.

19. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyörälä K, Pyörälä M, Forhan A, Eschwège E. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care*. 1998;21(3):360-7.

20. Pyörälä M, Miettinen H, Laakso M, Pyörälä K. Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Circulation*. 1998;98(5):398-404.

21. Barthelemy O, Le Feuvre C, Timsit J. Silent myocardial ischemia screening in patients with diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(2):285-93.

22. Bertoluci MC, Moreira RO, Faludi A, Izar MC, Schaan BD, Valerio CM, Bertolami MC, Chacra AP, Malachias MVB, Vencio S, Saraiva JFK, Betti R, Turatti L, Fonseca FAH, Bianco HT, Sulzbach M, Bertolami A, Salles JEN, Hohl A, Trujilho F, Lima EG, Miname MH, Zanella MT, Lamounier R, Sá JR, Amodeo C, Pires AC, Santos RD. Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM). *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:53.

23. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med*. 2004;141(6):413-20.

24. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2003;46(1):3-19.

25. Younis N, Sharma R, Soran H, Charlton-Menys V, Elseweidy M, Durrington PN. Glycation as an atherogenic modification of LDL. *Curr Opin Lipidol*. 2008;19(4):378-84.

26. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes from population to man to mechanisms: the Kelly West Award Lecture 2008. *Diabetes Care*. 2010;33(2):442-9.

27. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414(6865):813-20.

28. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Bandyopadhyay A. The potential influence of inflammation and insulin resistance on the pathogenesis and treatment of atherosclerosis-related complications in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2422-9.

29. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006;113(15):1888-904.

30. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa 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.

31. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004;141(6):421-31.

32. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, Howard BV, Kirkman MS, Kosiborod M, Reaven P, Sherwin RS; American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 2009;32(1):187-92.

33. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72.

34. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(5):816-23.

35. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet*. 1999;353(9153):617-22.

36. Tavares CA, Rassi CH, Fahel MG, Wajchenberg BL, Rochitte CE, Lerario AC. Relationship between glycemic control and coronary artery disease severity, prevalence and plaque characteristics by computed tomography coronary angiography in asymptomatic type 2 diabetic patients. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32(10):1577-85.

37. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2011. *Diabetes Care*. 2011;34(Suppl 1):S11-61.

38. Adler AI, Neil HA, Manley SE, Holman RR, Turner RC. Hyperglycemia and hyperinsulinemia at diagnosis of diabetes and their association with subsequent cardiovascular disease in the United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS 47). *Am Heart J*. 1999;138(5 Pt 1):S353-9.

39. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Wittlin SD, Heller GV, Filipchuk N, Engel S, Ratner RE, Iskandrian AE; Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1954-61.

40. Kharlip J, Naglieri R, Mitchell BD, Ryan KA, Donner TW. Screening for silent coronary heart disease in type 2 diabetes: clinical application of American Diabetes Association guidelines. *Diabetes Care*. 2006;29(3):692-4.

41. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(1):65-71.

42. Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ; ADA. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(10):2729-36.

43 Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, Brindis RG, Douglas PS. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med*. 2010;362(10):886-95.

44. Djaberi R, Beishuizen ED, Pereira AM, Rabelink TJ, Smit JW, Tamsma JT, Huisman MV, Jukema JW. Non-invasive cardiac imaging techniques and vascular tools for the assessment of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2008;51(9):1581-93.

45. Crawford MH, Mendoza CA, O'Rourke RA, White DH, Boucher CA, Gorwit J. Limitations of continuous ambulatory electrocardiogram monitoring for detecting coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 1978;89(1):1-5.

46. Chiariello M, Indolfi C, Cotecchia MR, Sifola C, Romano M, Condorelli M. Asymptomatic transient ST changes during ambulatory ECG monitoring in diabetic patients. *Am Heart J*. 1985;110(3):529-34.

47. Aronow WS, Mercando AD, Epstein S. Prevalence of silent myocardial ischemia detected by 24-hour ambulatory electrocardiography, and its association with new coronary events at 40-month follow-up in elderly diabetic and nondiabetic patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1992;69(5):555-6.

48. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, McArthur D, Froelicher V. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation*. 1989;80(1):87-98.

49. Paillole C, Ruiz J, Juliard JM, Leblanc H, Gourgon R, Passa P. Detection of coronary artery disease in diabetic patients. *Diabetologia*. 1995;38(6):726-31.

50. Bacci S, Villella M, Villella A, Langialonga T, Grilli M, Rauseo A, Mastroianno S, De Cosmo S, Fanelli R, Trischitta V. Screening for silent myocardial ischaemia in type 2 diabetic patients with additional atherogenic risk factors: applicability and accuracy of the exercise stress test. *Eur J Endocrinol*. 2002;147(5):649-54.

51. Janand-Delenne B, Savin B, Habib G, Bory M, Vague P, Lassmann-Vague V. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes: who to screen. *Diabetes Care*. 1999;22(9):1396-400.

52. Vanzetto G, Ormezzano O, Fagret D, Comet M, Denis B, Machecourt J. Long-Term additive prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging over clinical and exercise stress test in low to intermediate risk patients study in 1137 patients with 6-year follow-up. *Circulation*. 1999;100(14):1521-7.

53. Faglia E, Favales F, Calia P, Paleari F, Segalini G, Gamba PL, Rocca A, Musacchio N, Mastropasqua A, Testori G, Rampini P, Moratti F, Braga A, Morabito A; Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (Mi SAD). Cardiac events in 735 type 2 diabetic patients who underwent screening for unknown asymptomatic coronary heart disease: 5-year follow-up report from the Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD). *Diabetes Care*. 2002;25(11):2032-6.

54. Elhendy A, van Domburg RT, Poldermans D, Bax JJ, Nierop PR, Geleijnse ML, Roelandt JR. Safety and feasibility of dobutamine-atropine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease in diabetic patients unable to perform an exercise stress test. *Diabetes Care*. 1998;21(11):1797-802.

55. Toole JF, Chambless LE, Heiss G, Tyroler HA, Paton CC. Prevalence of stroke and transient ischemic attacks in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Ann Epidemiol*. 1993;3(5):500-3.

56. Chambless LE, Shahar E, Sharrett AR, Heiss G, Wijnberg L, Paton CC, Sorlie P, Toole JF. Association of transient ischemic attack/stroke symptoms assessed by standardized questionnaire and algorithm with cerebrovascular risk factors and carotid artery wall thickness. The ARIC Study, 1987-1989. *Am J Epidemiol*. 1996;144(9):857-66.

57. Lee CD, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL; Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109(7):855-60.

58. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997;146(6):483-94.

59. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997;96(5):1432-7.

60. Touboul PJ, Hernández-Hernández R, Küçükoğlu S, Woo KS, Vicaut E, Labreuche J, Migom C, Silva H, Vinueza R; PARC-AALA Investigators. Carotid artery intima media thickness, plaque and Framingham cardiovascular score in Asia, Africa/Middle East and Latin America: the PARC-AALA study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2007;23(5):557-67.

61. Leoncini G, Sacchi G, Ravera M, Viazzi F, Ratto E, Vettoretti S, Parodi D, Bezante GP, Del Sette M, Deferrari G, Pontremoli R. Microalbuminuria is an integrated marker of subclinical organ damage in primary hypertension. *J Hum Hypertens*. 2002;16(6):399-404.

62. Bigazzi R, Bianchi S, Nenci R, Baldari D, Baldari G, Campese VM. Increased thickness of the carotid artery in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J Hum Hypertens*. 1995;9(10):827-33.

63. Vaudo G, Schillaci G, Evangelista F, Pasqualini L, Verdecchia P, Mannarino E. Arterial wall thickening at different sites and its association with left ventricular hypertrophy in newly diagnosed essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2000;13(4 Pt 1):324-31.

64. Cuspidi C, Lonati L, Macca G, Sampieri L, Fusi V, Severgnini B, Salerno M, Michev I, Rocanova JI, Leonetti G, Zanchetti A. Cardiovascular risk stratification in hypertensive patients: impact of echocardiography and carotid ultrasonography. *J Hypertens*. 2001;19(3):375-80.

65. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, Crouse JR 3rd, Friedman L, Fuster V, Herrington DM, Kuller LH, Ridker PM, Roberts WC, Stanford W, Stone N, Swan HJ, Taubert KA, Wexler L. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation*. 2000;101(1):E16-22.

66. Torres FS, Moreira CM, Vianna FF, Gus M. Medida da espessura das camadas íntima e média das artérias carótidas para avaliação do risco cardiovascular. Rev Bras Hipertens. 2007;14(3):167-71.

67. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(4):827-32.

68. Bild DE, Bluemke DA, Burke GL, Detrano R, Diez Roux AV, Folsom AR, Greenland P, Jacob DR Jr, Kronmal R, Liu K, Nelson JC, O'Leary D, Saad MF, Shea S, Szklo M, Tracy RP. Multi-ethnic study of atherosclerosis: objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2002;156(9):871-81.

69. Elkeles RS, Godsland IF, Feher MD, Rubens MB, Roughton M, Nugara F, Humphries SE, Richmond W, Flather MD; PREDICT Study Group. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PREDICT study. *Eur Heart J*. 2008;29(18):2244-51.

70. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(9):1663-9.

71. Qu W, Le TT, Azen SP, Xiang M, Wong ND, Doherty TM, Detrano RC. Value of coronary artery calcium scanning by computed tomography for predicting coronary heart disease in diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2003;26(3):905-10.

72. Glagov S, Bassiouny HS, Sakaguchi Y, Goudet CA, Vito RP. Mechanical determinants of plaque modeling, remodeling and disruption. *Atherosclerosis*. 1997;131(Suppl):S13-4.

73. Nissen SE. Who is at risk for atherosclerotic disease? Lessons from intravascular ultrasound. *Am J Med*. 2002;112(Suppl 8A):27S-33S.

74. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, Santamore WP. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation*. 1988;78(5 Pt 1):1157-66.

75. Rana JS, Dunning A, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng VY, Chinnaiyan K, Chow BJ, Cury R, Delago A, Feuchtner G, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Karlsberg RP, Kim YJ, Leipsic J, Labounty TM, Lin FY, Maffei E, Raff G, Villines TC, Shaw LJ, Berman DS, Min JK. Differences in prevalence, extent, severity, and prognosis of coronary artery disease among patients with and without diabetes undergoing coronary computed tomography angiography: results from 10,110 individuals from the CONFIRM (coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes): an international multicenter registry. *Diabetes Care*. 2012;35(8):1787-94.

76. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald - Tratado de doenças cardiovasculares. 9th ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013:1101-11.

77. Anand DV, Lim E, Lahiri A, Bax JJ. The role of non-invasive imaging in the risk stratification of asymptomatic diabetic subjects. *Eur Heart J*. 2006;27(8):905-12.

78. Burgstahler C, Beck T, Reimann A, Kuettner A, Kopp AF, Heuschmid M, Claussen CD, Schroeder S. Diagnostic accuracy of multislice computed tomography for the detection of coronary artery disease in diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2007;21(2):69-74.

79. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, Paul N, Clouse ME, Shapiro EP, Hoe J, Lardo AC, Bush DE, de Roos A, Cox C, Brinker J, Lima JA. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med*. 2008;359(22):2324-36.

80. Hoffmann U, Moselewski F, Nieman K, Jang IK, Ferencik M, Rahman AM, Cury RC, Abbara S, Joneidi-Jafari H, Achenbach S, Brady TJ. Noninvasive assessment of plaque morphology and composition in culprit and stable lesions in acute coronary syndrome and stable lesions in stable angina by multidetector computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8):1655-62.

81. Achenbach S, Moselewski F, Ropers D, Ferencik M, Hoffmann U, MacNeill B, Pohle K, Baum U, Anders K, Jang IK, Daniel WG, Brady TJ. Detection of calcified and noncalcified coronary atherosclerotic plaque by contrast-enhanced, submillimeter multidetector spiral computed tomography: a segment-based comparison with intravascular ultrasound. *Circulation*. 2004;109(1):14-7.

82. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, Anno H, Inoue K, Hara T, Naruse H, Ishii J, Hishida H, Wong ND, Virmani R, Kondo T, Ozaki Y, Narula J. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1):49-57.

83. Shapiro E, Motoyama S, Virmani R, Narula J. Imaging of vulnerable atherosclerotic plaques. In: Budoff MJ, Narula J, Achenbach S, eds. Atlas of cardiovascular computed tomography. 1 ed. New York: Current Medicine Group; 2007:119-23.

84. Falk E. Morphologic features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 1989;63(10):114E-120E.

85. Scholte AJ, Schuijf JD, Kharagjitsingh AV, Jukema JW, Pundziute G, van der Wall EE, Bax JJ. Prevalence of coronary artery disease and plaque morphology assessed by multi-slice computed tomography coronary angiography and calcium scoring in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Heart*. 2008;94(3):290-5.

86. Schuijf JD, Bax JJ, Jukema JW, Lamb HJ, Vliegen HW, Salm LP, de Roos A, van der Wall EE. Noninvasive angiography and assessment of left ventricular function using multislice computed tomography in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2905-10.

87. Sun J, Zhang Z, Lu B, Yu W, Yang Y, Zhou Y, Wang Y, Fan Z. Identification and quantification of coronary atherosclerotic plaques: a comparison of 64-MDCT and intravascular ultrasound. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190(3):748-54.

88. Pundziute G, Schuijf JD, Jukema JW, Boersma E, Scholte AJ, Kroft LJ, van der Wall EE, Bax JJ. Noninvasive assessment of plaque characteristics with multislice computed tomography coronary angiography in symptomatic diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1113-9.

89. Ibebuogu UN, Nasir K, Gopal A, Ahmadi N, Mao SS, Young E, Honoris L, Nuguri VK, Lee RS, Usman N, Rostami B, Pal R, Flores F, Budoff MJ. Comparison of atherosclerotic plaque burden and composition between diabetic and non diabetic patients by non invasive CT angiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2009;25(7):717-23.

90. Kwon YS, Jang JS, Lee CW, Kim DK, Kim U, Seol SH, Kim DI, Jo YW, Jin HY, Seo JS, Yang TH, Kim DK, Kim DS. Comparison of plaque composition in diabetic and non-diabetic patients with coronary artery disease using multislice ct angiography. *Korean Circ J*. 2010;40(11):581-6.

91. Pundziute G, Schuijf JD, Jukema JW, van Werkhoven JM, Nucifora G, Decramer I, Sarno G, Vanhoenacker PK, Reiber JH, Wijns W, Bax JJ. Type 2 diabetes is associated with more advanced coronary atherosclerosis on multislice computed tomography and virtual histology intravascular ultrasound. *J Nucl Cardiol*. 2009;16(3):376-83.

92. Choi E-K, Chun EJ, Choi S-I, Chang SA, Choi SH, Lim S, Rivera JJ, Nasir K, Blumenthal RS, Jang HC, Chang HJ. Assessment of subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus with single photon emission computed tomography and coronary computed tomography angiography. *Am J Cardiol*. 2009;104(7):890-6.

93. Muhlestein JB, Lappé DL, Lima JA, Rosen BD, May HT, Knight S, Bluemke DA, Towner SR, Le V, Bair TL, Vavere AL, Anderson JL. Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(21):2234-43.

94. Moss AJ, Williams MC, Newby DE, Nicol ED. The updated NICE guidelines: cardiac CT as the first-line test for coronary artery disease. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2017;10(5):15.

95. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.

96. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2503-15.

97. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421

98. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(5 Suppl 1):1-26.

99. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation*. 1975;51(4 Suppl):5-40.

100. Leipsic J, Abbara S, Achenbach S, Cury R, Earls JP, Mancini GJ, Nieman K, Pontone G, Raff GL. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2014;8(5):342-58.

101. Rosner B. Fundamentals of biostatistics - 2dn ed. Boston: PWS Publishers; 1986.

102. Meijboom WB, Meijs MF, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, Nieman K, van Werkhoven JM, Pundziute G, Weustink AC, de Vos AM, Pugliese F, Rensing B, Jukema JW, Bax JJ, Prokop M, Doevendans PA, Hunink MG, Krestin GP, de Feyter PJ. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(25):2135-44.

103. Hulten E, Bittencourt MS, O'Leary D, Shah R, Ghoshhajra B, Christman MP, Montana P, Steigner M, Truong QA, Nasir K, Rybicki F, Hainer J, Brady TJ, Di Carli MF, Hoffmann U, Abbara S, Blankstein R. Cardiometabolic risk is associated with atherosclerotic burden and prognosis: results from the partners coronary computed tomography angiography registry. *Diabetes Care*. 2014;37(2):555-64.

104. Van Werkhoven JM, Cademartiri F, Seitun S, Maffei E, Palumbo A, Martini C, Tarantini G, Kroft LJ, de Roos A, Weustink AC, Jukema JW, Ardissino D, Mollet NR, Schuijf JD, Bax JJ. Diabetes: prognostic value of CT coronary angiography--comparison with a nondiabetic population. *Radiology*. 2010;256(1):83-92.

105. Bittencourt MS, Hulten E, Ghoshhajra B, O'Leary D, Christman MP, Montana P, Truong QA, Steigner M, Murthy VL, Rybicki FJ, Nasir K, Gowdak LH, Hainer J, Brady TJ, Di Carli MF, Hoffmann U, Abbara S, Blankstein R. Prognostic value of nonobstructive and obstructive coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography to identify cardiovascular events. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(2):282-91.

106. Bittencourt MS, Blaha MJ, Blankstein R, Budoff M, Vargas JD, Blumenthal RS, Agatston AS, Nasir K. Polypill therapy, subclinical atherosclerosis, and cardiovascular events – implications for the use of preventive pharmacotherapy: multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(5):434-43.

107. Silverman MG, Blaha MJ, Budoff MJ, Rivera JJ, Raggi P, Shaw LJ, Berman D, Callister T, Rumberger JA, Rana JS, Blumenthal RS, Nasir K. Potential implications of coronary artery calcium testing for guiding aspirin use among asymptomatic individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(3):624-6.

108. Hadamitzky M, Hein F, Meyer T, Bischoff B, Martinoff S, Schömig A, Hausleiter J. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography in diabetic patients without known coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1358-63.

109. Leem J, Hee Koh E, Jeong E, Jang JE, Lee SW, Kang JW, Lim TH, Lee WJ, Kim MS, Park JY, Lee KU. Prevalence of angiographically defined obstructive coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes according to the coronary calcium score. *Intern Med*. 2012;51(21):3017-23.

110. Schroeder B, Francis G, Leipsic J, Heilbron B, John Mancini GB, Taylor CM. Early atherosclerosis detection in asymptomatic patients: a comparison of carotid ultrasound, coronary artery calcium score, and coronary computed tomography angiography. *Can J Cardiol*. 2013;29(12):1687-94.

111. Hulten E, Bittencourt MS, Ghoshhajra B, O'Leary D, Christman MP, Blaha MJ, Truong Q, Nelson K, Montana P, Steigner M, Rybicki F, Hainer J, Brady TJ, Hoffmann U, Di Carli MF, Nasir K, Abbara S, Blankstein R. Incremental prognostic value of coronary artery calcium score versus CT angiography among symptomatic patients without known coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2014;233(1):190-5.

112. Kim MK, Baek KH, Song KH, Kwon HS, Lee JM, Kang MI, Yoon KH, Cha BY, Son HY, Lee KW Exercise treadmill test in detecting asymptomatic coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J*. 2011;35(1):34-40.

113. Koistinen MJ, Huikuri HV, Pirttiaho H, Linnaluoto MK, Takkunen JT. Evaluation of exercise electrocardiography and thallium tomographic imaging in detecting asymptomatic coronary artery disease in diabetic patients. *Br Heart J*. 1990;63(1):7-11.

114. Gheydari ME, Jamali M, Hajsheikholeslami F, Yazdani S, Jamali M. Value of exercise tolerance testing in evaluation of diabetic patients presented with atypical chest discomfort. *Int J Endocrinol Metab*. 2013;11(1):11-5.

115. Christman MP, Bittencourt MS, Hulten E, Saksena E, Hainer J, Skali H, Kwong RY, Forman DE, Dorbala S, O'Gara PT, Di Carli MF, Blankstein R. The yield of downstream tests after exercise treadmill testing: a prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Apr 8;63(13):1264-74.

116. Djaberi R, Schuijf JD, de Koning EJ, Rabelink TJ, Smit JW, Kroft LJ, Pereira AM, Scholte AJ, Spaans M, Romijn JA, de Roos A, van der Wall EE, Jukema JW, Bax JJ. Usefulness of carotid intima-media thickness in patients with diabetes mellitus as a predictor of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2009;104(8):1041-6.

117. Guaricci AI, Arcadi T, Brunetti ND, Maffei E, Montrone D, Martini C, De Luca M, De Rosa F, Cocco D, Midiri M, Cademartiri F, Macarini L, Di Biase M, Pontone G. Carotid intima media thickness and coronary atherosclerosis linkage in symptomatic intermediate risk patients evaluated by coronary computed tomography angiography. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):988-93.

118. Brolin EB, Agewall S, Brismar TB, Caidahl K, Tornvall P, Cederlund K. Neither endothelial function nor carotid artery intima-media thickness predicts coronary computed tomography angiography plaque burden in clinically healthy subjects: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:63.

119. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, Engström G, Evans GW, de Graaf J, Grobbee DE, Hedblad B, Hofman A, Holewijn S, Ikeda A, Kavousi M, Kitagawa K, Kitamura A, Koffijberg H, Lonn EM, Lorenz MW, Mathiesen EB, Nijpels G, Okazaki S, O'Leary DH, Polak JF, Price JF, Robertson C, Rembold CM, Rosvall M, Rundek T, Salonen JT, Sitzer M, Stehouwer CD, Witteman JC, Moons KG, Bots ML. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308(8):796-803.

120. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999;340(1):14-22.

121. van den Oord SC, Sijbrands EJ, ten Kate GL, van Klaveren D, van Domburg RT, van der Steen AF, Schinkel AF. Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2013;228(1):1-11.

122. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS; American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):93-111.

123. Gepner AD, Young R, Delaney JA, Tattersall MC, Blaha MJ, Post WS, Gottesman RF, Kronmal R, Budoff MJ, Burke GL, Folsom AR, Liu K, Kaufman J, Stein JH. Comparison of coronary artery calcium presence, carotid plaque presence, and carotid intima-media thickness for cardiovascular disease prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(1). pii: e002262.

124. Mathiesen EB, Johnsen SH, Wilsgaard T, Bønaa KH, Løchen ML, Njølstad I. Carotid plaque area and intima-media thickness in prediction of first-ever ischemic stroke: a 10-year follow-up of 6584 men and women: the Tromso Study. *Stroke*. 2011;42(4):972-8.

125. Kissela BM, Khoury J, Kleindorfer D, Woo D, Schneider A, Alwell K, Miller R, Ewing I, Moomaw CJ, Szaflarski JP, Gebel J, Shukla R, Broderick JP. Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Diabetes Care*. 2005;28(2):355-9.

126. Cohen GI, Aboufakher R, Bess R, Frank J, Othman M, Doan D, Mesiha N, Rosman HS, Szpunar S. Relationship between carotid disease on ultrasound and coronary disease on CT angiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(11):1160-7.

127. Lee EJ, Kim HJ, Bae JM, Kim JC, Han HJ, Park CS, Park NH, Kim MS, Ryu JA. Relevance of common carotid intima-media thickness and carotid plaque as risk factors for ischemic stroke in patients with type 2 diabetes mellitus. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(5):916-9.

128. Rundek T, Arif H, Boden-Albala B, Elkind MS, Paik MC, Sacco RL. Carotid plaque, a subclinical precursor of vascular events: the Northern Manhattan Study. *Neurology*. 2008;70(14):1200-7.

129. Bittencourt MS, Hajjar LA. Insulin therapy in insulin resistance: could it be part of a lethal pathway? *Atherosclerosis*. 2015;240(2):400-1.

130. Barmpouletos D, Stavens G, Ahlberg AW, Katten DM, O'Sullivan DM, Heller GV. Duration and type of therapy for diabetes: impact on cardiac risk stratification with stress electrocardiographic-gated SPECT myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol*. 2010;17(6):1041-9.

131. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889-934.

132. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, Krumholz HM. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation*. 2006;114(25):2788-97.

133. Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataronis GR. Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Ther*. 2006;28(1):26-35.

134. Corrao G, Ibrahim B, Nicotra F, Soranna D, Merlino L, Catapano AL, Tragni E, Casula M, Grassi G, Mancia G. Statins and the risk of diabetes: evidence from a large population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2225-32.

135. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375(9716):735-42.