

## O QUE O CARDIOLOGISTA DEVE SABER SOBRE DIABETES: INVESTIR NO CAPITAL VASCULAR

# Rastreio de doença coronária no diabético assintomático. Como e em quem?

Pedro Matos

Cardiologista da APDP e Hospital CUF Infante Santo, Lisboa, Portugal

### PALAVRAS-CHAVE

Rastreio de doença coronária (DC) na diabetes;  
Doença renal;  
Neuropatia autonómica;  
Score cálcio;  
Cintigrafia

**Resumo** O rastreio de doença coronária (DC) no diabético assintomático encerra algumas controvérsias sobre os indivíduos que precisam de ser rastreados e os métodos que devemos utilizar de forma mais racional para o fazer.

Os critérios e parâmetros que podem ajudar a refinar o risco global de uma população, já em si mesma de risco elevado, mudaram com um conhecimento progressivo do impacto relativo de cada um dos marcadores de risco e da aplicação de tabelas e estudos epidemiológicos ao mundo real, sendo provável que o risco calculado nos tradicionais factores de risco tenha vindo a ser sobrestimado durante anos.

O artigo pretende realçar o valor de novos marcadores de risco na avaliação global das pessoas com diabetes e identificar os melhores testes diagnósticos para conseguir seleccionar aqueles que podem vir a beneficiar de estratégias de revascularização ou objectivos terapêuticos mais agressivos, mesmo quando ainda não apresentam sintomas.

Nesse sentido, salientamos a presença de doença renal e neuropatia autonómica cardiovascular ou a existência de doença aterosclerótica noutros territórios, como factores que podem aumentar exponencialmente o risco de eventos nos diabéticos.

Para racionalizar os métodos de diagnóstico propomos também uma abordagem sequencial que combine informação anatómica e funcional e a potencialidade do uso do score de cálcio coronário como «filtro» para recorrermos a testes mais caros, de menor acessibilidade, com o objectivo de optimizarmos o custo-benefício do rastreio.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

### KEYWORDS

Coronary artery disease screening in diabetes;  
Renal disease;  
Autonomic neuropathy;

**Screening for coronary artery disease (CAD) in asymptomatic diabetics. How to and in whom to screen?**

**Abstract** Screening for coronary artery disease (CAD) in the asymptomatic diabetic patient is controversial with respect to both patient selection and rational choice of screening methods. Epidemiological studies in the real world and improved knowledge on risk markers have changed the criteria that help refine global risk stratification in a patient population that is per se high

Correio electrónico: pedmmatos@gmail.com

0870-2551/\$ - see front matter © 2013 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Calcium score;  
Scintigraphy

risk. Over the past years, it is likely that we have been overestimating the risk when using the classical risk factors.

This review highlights the role of novel risk markers in the global assessment of diabetic patients, and identifies the best diagnostic approaches to select those patients who might benefit most from revascularization procedures or more aggressive treatment goals, despite the absence of symptoms.

Factors such as the presence of kidney disease, cardiovascular autonomic neuropathy or atherosclerotic disease in other arterial territories, may exponentially increase the risk of poor outcomes in diabetic patients.

With the aim of rationalizing the use of diagnostic procedures, we propose a sequential approach that combines anatomic and functional data with the coronary calcium score. This approach may serve as a filter to select patients for further assessment with more expensive and less available tests so as to optimize the cost-benefit ratio of screening.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introdução

A diabetes é uma doença em expansão no século XXI. As pessoas com diabetes têm frequentemente patologias associadas e outros factores de risco concomitantes. A doença cardiovascular (DCV) é, entre as manifestações tardias da doença, a principal causa de morte, assim como uma das principais responsáveis pelos custos associados à diabetes.

A prevalência de DC na diabetes é cerca do dobro da população em geral, podendo subir para 4 vezes no sexo feminino. A diabetes tem sido considerada como equivalente de risco coronário por vários autores<sup>1,2</sup>, embora hoje se saiba que esse conceito pode não ter a mesma reprodutibilidade no mundo real<sup>3,4</sup>. No entanto, a ideia de que a diabetes pode ser mais uma doença vascular do que metabólica, implica termos que investir no capital vascular, como é o lema deste curso.

Muitos diabéticos em Portugal estão por diagnosticar (cerca de 45% do total) e a prevalência de hiperglicemia intermédia atinge 26% da população<sup>5</sup> e isso significa que essas pessoas não beneficiam das estratégias de prevenção e objectivos terapêuticos definidos para este grupo de risco acrescido.

Quando queremos diagnosticar DC nas pessoas com diabetes, temos que pensar se vale a pena fazê-lo por regra ou se, por ser uma população de alto-risco que justifica sempre tratamento agressivo dos factores de risco, esse objectivo é irrelevante em termos de modificação da abordagem terapêutica. As questões que se colocam são portanto várias. Primeiro, porque rastrear, depois em quem fazê-lo, por fim que métodos diagnósticos poderão ter uma boa relação custo-eficácia.

## Porquê rastrear?

Se os diabéticos são à partida considerados como alto-risco, a razão para detectar DC oculta passa por identificar sub-grupos de risco acrescido, o que poderíamos denominar de muito alto-risco. Nestes os objectivos terapêuticos seriam mais exigentes e as atitudes diferentes, nomeadamente com recurso à revascularização.

Nas pessoas com diabetes, a mortalidade e morbilidade a médio/longo prazo depois de um evento CV major é substancialmente maior, razão pela qual se torna mais

premente diagnosticar DC oculta e definir o seu risco potencial antes da ocorrência de um primeiro evento<sup>1,2</sup>.

Estudos recentes, como o BARI 2D<sup>6</sup> ou o FREEDOM<sup>7</sup>, tiveram como objectivo saber de que forma estratégias de intervenção diferentes tinham impacto distinto no prognóstico de diabéticos com DC documentada. Para tal, compararam terapêutica médica otimizada com revascularização coronária, não havendo diferença entre as duas estratégias, excepto nos doentes com isquemia extensa, onde a revascularização parece ter benefício acrescido, em particular através da cirurgia.

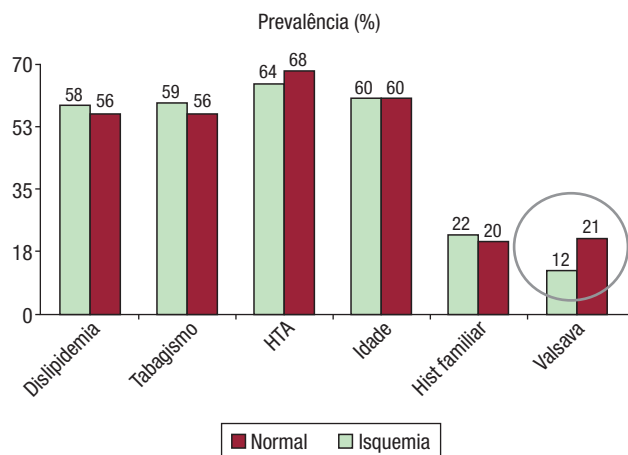
Portanto, o que importa é identificar doentes que podem ter isquemia miocárdica grave e marcadores de risco passíveis de aumentar o risco de eventos.

## Quem rastrear?

Há 15 anos atrás, a American Diabetes Association definiu, num painel de consenso<sup>8</sup>, um conjunto de indicações para detecção de DC oculta nas pessoas com diabetes. Entre elas estavam a presença de sintomas (típicos ou não), um ECG anómalo, doença vascular periférica ou carotídea e 2 ou mais factores de risco associados, nos quais se incluía a micro ou macroalbuminúria.

Desde então, surgiu evidência científica questionando algumas destas indicações e apontando outros marcadores que poderão desempenhar um papel na selecção de doentes onde o rastreio tenha uma boa relação custo-eficácia.

A associação da diabetes aos outros tradicionais factores de risco major aumenta o risco de eventos CV. No estudo DIAD<sup>9</sup>, no entanto, estes factores não são discriminativos da presença de isquemia oculta, nem da sua gravidade. Neste estudo de referência, detectou-se isquemia por cintigrafia em cerca de 20% dos doentes, mas os defeitos de perfusão graves eram apenas uma franja muito pequena da totalidade dos resultados positivos. Quando se analisou a prevalência dos diversos indicadores nos isquémicos e não isquémicos, apenas a presença de neuropatia autonómica (avaliada pela manobra de Valsava) era mais prevalente nos indivíduos com isquemia. Os restantes factores de risco, foram semelhantes nos dois grupos (Fig. 1). Estes achados sugerem a necessidade de considerar indicadores alternativos para uma estratificação de risco CV mais correcta das pessoas com diabetes.



**Figura 1** Estudo DIAD. Factores de Risco clássicos não identificaram isquémia. Apenas a neuropatia autonómica CV (Valsava anormal) o conseguiu fazer.

O interesse em usar tabelas de risco próprias para a diabetes, para se conseguir reclassificar o risco, tem sido equacionado. No entanto, as tabelas existentes são poucas e de divulgação restrita, pelo que o seu uso na prática clínica tem sido muito limitado. A este facto acresce ainda que os poucos estudos que tentaram validar estas tabelas mostraram resultados desapontadores, quase todos mostrando uma hiperestimação do risco.

Na população do estudo EPIC- Norfolk, as tabelas do UKPDS e de Framingham foram aplicadas<sup>10</sup>, ambas hiperestimando o risco de eventos CV, com resultados menos favoráveis para a do UKPDS. No estudo Hoorn<sup>11</sup>, onde para além das duas tabelas atrás referidas se analisou também o SCORE, todas apresentaram um desempenho apenas moderado, um pouco melhor para o SCORE e o UKPDS.

Novas tabelas, mais reproduzíveis do risco real, são portanto necessárias. A selecção dos marcadores, parâmetros e outros indicadores a incluir, é uma tarefa complexa que exige um esforço conjunto das sociedades científicas.

Uma breve referência, ao rastreo de DC nos doentes que têm algum tipo de sintomatologia. A mensagem principal não é nova. Ouvir os nossos doentes. Perceber a sintomatologia, especialmente quando ela não é linear, o que é frequente na diabetes. Descodificar alguns sinais de alarme, como podem ser, por exemplo, a fibrilhação auricular paroxística ou a dispneia intermitente ou a fadiga, em especial em esforço.

No centro do nosso tema está o grupo dos verdadeiramente assintomáticos. Um grupo muito maior, onde esta problemática do rastreo é mais controversa e tem tido inúmeras cambiantes de perspectiva nos últimos anos.

Entre os marcadores que podem tornar a selecção para realizar testes adicionais mais racional e adequada, estão a neuropatia autonómica e a doença renal.

A neuropatia autonómica CV é uma complicação frequente na diabetes<sup>12</sup>. Ocorre em 40-60% dos casos, consoante a duração da doença e depende do controlo metabólico. Quando presente, está relacionada com um aumento significativo da mortalidade, por acréscimo da morte súbita e dos eventos CV major<sup>13</sup>. É, para além disso,

relativamente silenciosa, podendo ser difícil de detectar até fases mais avançadas.

O diagnóstico desta manifestação tardia da diabetes é logisticamente complexo, já que os testes à cabeceira do doente para análise da variação de FC (Ewing) não são simples de executar. Existem no entanto alguns programas informáticos que poderão ser aplicados para o efeito. Alternativamente, poderemos usar o Holter para definir parâmetros específicos, validados na literatura. A avaliação da variabilidade da TA com a posição é mais exequível.

Quanto à doença renal, tem sido tradicionalmente associada a um aumento substancial de mortalidade e eventos nas pessoas com diabetes. Para lá da albuminúria, já descrita no painel de consenso de 1998 e que, na diabetes tipo 2, é vista mais como um marcador de lesão vascular do que de progressão para insuficiência renal terminal, graus mais avançados de insuficiência renal implicam um risco CV muito elevado<sup>14</sup>.

A doença aterosclerótica noutros territórios é um poderoso marcador de risco para a presença de DC oculta, quer se trate de doença vascular periférica (DVP) ou de doença carotídea obstrutiva. Inúmeras evidências correlacionam o risco CV com diferentes graus de DVP, mas há 2 aspectos que importa realçar quando falamos desta complicação. O primeiro é característica silenciosa da doença. Só um em cada dez doentes com DVP tem claudicação intermitente. O uso do índice tornozelo-braquial (ABI) tem sido recomendado para detectar mais precocemente a DVP, identificando doentes em risco potencial acrescido de eventos CV. O segundo ponto tem precisamente a ver com o valor do ABI nos diabéticos. Face a uma maior prevalência de doença extensa e difusa, de calcificação da parede arterial, a incompressibilidade é frequente nesta população. Portanto, a utilidade e valor informativo do ABI nas pessoas com diabetes é menos clara.

Mais consensuais são as restantes indicações então sugeridas, como um ECG anómalo (com evidência de seqüela de EAM ou com BCRE) ou a necessidade de iniciar um programa de exercício.

## Como rastrear?

Como orientar o rastreo e que métodos utilizar é o desafio que se coloca na prática clínica, depois de identificarmos os indivíduos que dele poderão beneficiar. Tradicionalmente, a metodologia usada tem recorrido aos testes de isquemia, que permitem fornecer informação diagnóstica e também prognóstica.

A prova de esforço é um teste largamente validado, de baixo custo, acessibilidade alargada e facilmente exequível. Para além do diagnóstico de isquemia, oferece ainda informação adicional sobre a capacidade funcional do doente, dados importantes para estratificação prognóstica.

Infelizmente, nas pessoas com diabetes, a técnica apresenta limitações. Muitos diabéticos não conseguem atingir o limiar de FC diagnóstica por desequilíbrio, doença vascular periférica, patologia osteo-articular ou fadiga muscular. A presença de alterações no ECG basal podem também dificultar ou impossibilitar a interpretação das alterações em esforço. No sexo feminino, a probabilidade de não conseguir concluir a prova aumenta, pelo que deveremos avaliar a capacidade individual de cumprir

tarefas diárias habituais antes de efectuar uma prova de esforço. Podem ainda usar-se questionários específicos, como o DASI<sup>15</sup>, para definir de forma mais precisa a capacidade funcional do doente a ser testado. As mulheres que não consigam fazer 5 METS devem ser avaliadas com recurso a um método de imagem.

As alterações do segmento ST-T são mais relevantes nos homens, enquanto nas mulheres a capacidade funcional e a dificuldade de normalização da FC após o esforço têm maior capacidade discriminativa.

Face a muitas destas limitações, o recurso a técnicas de imagem tem tido uma aplicabilidade crescente. A mais frequentemente utilizada é a cintigrafia. Os resultados com este método apontam para uma excelente sensibilidade (91-96%) e moderada especificidade (75-82%). Um teste negativo é bastante tranquilizador, traduzindo baixa probabilidade de eventos a médio prazo. A validade de um teste negativo é, no entanto, mais curta do que na população não diabética<sup>16</sup>.

O uso da ecocardiografia, quer usando o esforço, quer com prova de sobrecarga (dobutamina ou dipiridamol), tem sensibilidade e especificidade semelhantes à cintigrafia, mas acessibilidade mais limitada, normalmente restrita a centros com unidades de cardiologia mais diferenciadas.

Mais recentemente, outras técnicas de imagem, como a ressonância magnética (RM) têm surgido como alternativa à cintigrafia. Estudos multicêntricos compararam ambas as técnicas, com resultados favoráveis à RM<sup>17</sup>. No tempo presente, a acessibilidade continua a ser um dos principais obstáculos ao uso mais alargado da RM de perfusão, embora se perspetive um crescimento progressivo desta nova técnica de imagem, assim como um maior número de centros que ofereçam esta alternativa diagnóstica.

Tal como já referimos, o BARI 2D<sup>6</sup> veio confirmar para a diabetes o que já havia sido sugerido pelo COURAGE para os doentes com DC crónica estabilizada. Que a terapêutica médica optimizada não é pior que a revascularização percutânea. A revascularização cirúrgica pode ter alguma vantagem, em casos seleccionados, como os doentes com isquemia grave ou extensa<sup>18</sup>. Estes resultados reproduziram num estudo de maior dimensão o que o DIAD 2<sup>19</sup> já havia referido quando publicou o seguimento ao longo de 5 anos dos doentes incluídos no DIAD. Eventos só foram mais frequentes quando se identificou isquemia significativa (Fig. 2).

Parece, por isso, mais ou menos lógico que o objectivo determinante no rastreio de diabéticos assintomáticos é identificar quem poderá ter uma probabilidade acrescida de ter isquemia silenciosa grave, já que será nesses que a revascularização pode trazer benefícios adicionais.

Neste contexto, o uso de marcadores de doença aterosclerótica tem vindo a ser equacionado para funcionar como filtro, como *gatekeeper*, de testes funcionais, em particular de testes de imagem, mais onerosos e menos disponíveis, de forma a racionalizar o custo-benefício do rastreio. O mais testado com este objectivo tem sido o *score* de cálcio coronário (SCC).

Inúmeros estudos têm validado o SCC como preditor de mortalidade e eventos<sup>20,21</sup>. Os estudos em diabéticos são menos frequentes e têm menos doentes. Mas para além das pequenas séries, o PREDICT<sup>22</sup> mostrou uma clara relação de risco entre os diferentes *scores* e os eventos CV, em especial para os 2 quintis superiores (valores superiores a 400 e

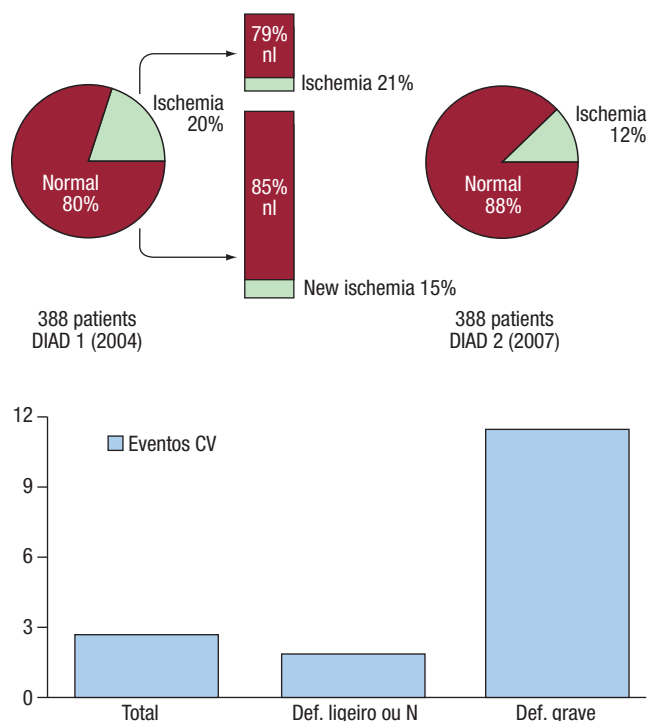


Figura 2 Estudo DIAD 2. Doentes com isquemia tiveram evolução clínica estável e só os que tinham defeitos de perfusão graves tiveram mais eventos CV.

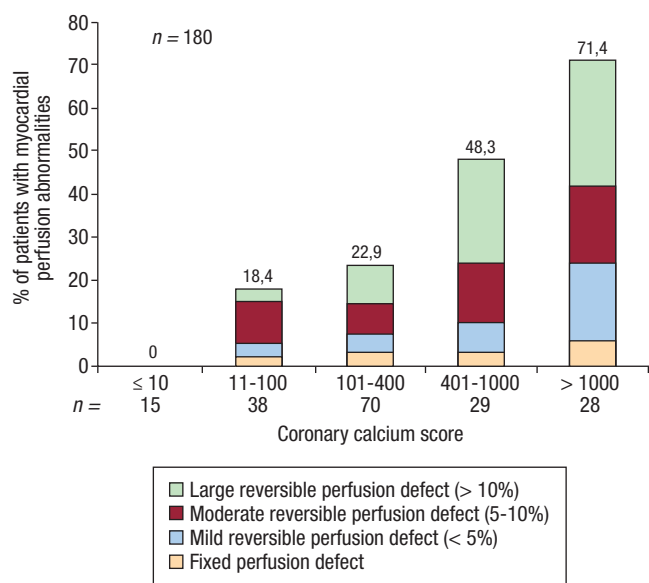


Figura 3 Associação do *score* cálcio com os defeitos de perfusão. Defeitos mais graves estão associados a *scores* mais elevados (> 400 e > 1.000).

1000). Outros estudos mostraram também uma associação entre os SCC acima de 400 e a taxa de defeitos graves de perfusão por cintigrafia<sup>23</sup> (Fig. 3). Portanto, num eventual fluxograma diagnóstico de doença coronária oculta o SCC pode vir a desempenhar um papel de reclassificação após

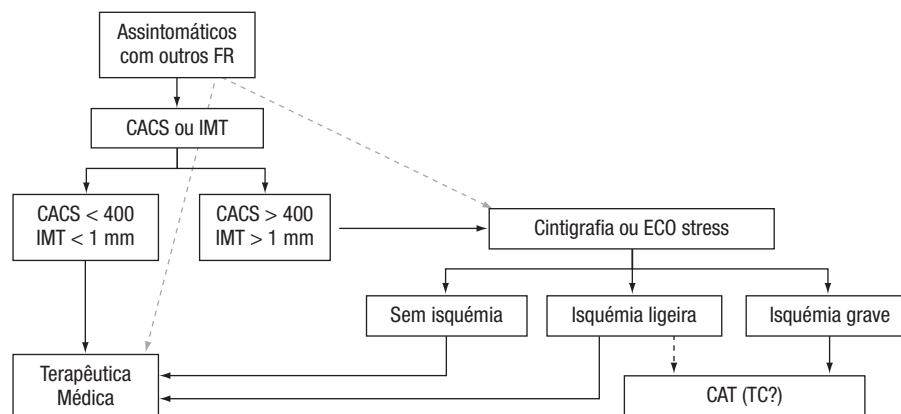


Figura 4 Proposta de fluxograma diagnóstico em diabéticos assintomáticos. *Score* de cálcio como *gatekeeper* para testes de isquemia.

uma estratificação inicial baseada nos factores e indicadores de risco clínicos (Fig. 4).

Alguma investigação tem sido também conduzida usando o IMT das carótidas, mais simples, acessível e barato, mas os dados disponíveis são menos consensuais e pouco discriminativos na diabetes.

### Considerações finais

O rastreio de DC oculta nos diabéticos assintomáticos continua uma questão controversa. Não restam muitas dúvidas que o rastreio sistemático não se justifica nos tempos actuais. Por se tratar de uma população de alto-risco o tratamento agressivo dos factores de risco e a aplicação de objectivos terapêuticos mais exigentes deve ser aplicado a todos os doentes. Por isso, efectuar testes adicionais neste contexto pode não servir para nada em termos de estratégia de intervenção. A razão para irmos mais longe, passa por identificar subgrupos de risco acrescido.

Embora alguns dos marcadores de risco definidos pela ADA em 1998 façam ainda parte dos critérios para seleccionar esses subgrupos, admite-se que outros, nomeadamente os factores de risco clássicos, possam não ser suficientemente discriminativos. Factores emergentes têm sido a neuropatia autonómica CV, a doença renal, associadas ainda à idade e duração da diabetes.

A questão dos testes a utilizar, tendo em conta uma relação custo-benefício favorável, merece uma reflexão. O que se pretende é racionalizar o uso sequencial das técnicas e identificar os indivíduos que possam ter risco adicional, na prática os que têm isquemia grave ou extensa. Para tal, o uso do SCC poderá vir a ser utilizado como elemento de reclassificação de risco e ajudar a definir quem justificará um teste de isquemia.

A escolha do teste dependerá das características individuais do doente e da previsibilidade de interpretação em cada caso. Se a prova de esforço pode ser o exame de primeira linha nos doentes mais novos, que conseguem fazer exercício e sem alterações significativas no ECG de base, os testes de imagens serão mais aconselhados nos que não preenchem estes requisitos. A cintigrafia tem sido

a técnica mais usada, mas admite-se que a RM de perfusão, como um método mais preciso e sem radiação, possa vir a desempenhar um papel mais relevante no futuro próximo.

### Conflito de interesses

O autor declara não haver conflito de interesses.

### Bibliografia

- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. 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;339:229-34.
- Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) registry. *Circulation*. 2000;102:1014-9.
- Lee CD, Folsom AR, Pankow JS, et al. Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109:855-60.
- Bulugahapitiya U, Siyambalapatiya S, Sithole J, et al. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2009;26:142-8.
- Diabetes Factos e Números Portugal 2011: Relatório Annual do Observatório Nacional da Diabetes; 2012.
- A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease - The BARI 2D Study Group. *N Engl J Med*. 2009;360:2503-15.
- Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al; for the FREEDOM Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367:2375-84.
- American Diabetes Association. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. February 1998, Miami, Florida. *Diabetes Care*. 1998;21:1551-9.
- Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care*. 2004;27:1954-61.
- Simmons RK, Coleman RL, Price HC, et al. Performance of the UK Prospective Diabetes Study Risk Engine and the Framingham

- Risk Equations in Estimating Cardiovascular Disease in the EPIC Norfolk Cohort. *Diabetes Care*. 2009;32:708-13.
11. Van der Haijden A, Oortegon MM, Niessen LW, et al. Prediction of Coronary heart disease risk in a general, pre-diabetic, and diabetic population during 10 years of follow-up: accuracy of the Framingham, SCORE, and UKPDS Risk Functions. The Hoorn Study. *Diabetes Care*. 2009;32:2094-8.
  12. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, et al. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*. 1985;8:491-8.
  13. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, et al. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26:1553-79.
  14. Levey AS, De Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2011;80:17-28.
  15. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, et al. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). *Am J Cardiol*. 1989;64:651-4.
  16. Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, et al. Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. *Circulation*. 2002;105:32-40.
  17. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet*. 2012;379:453-60.
  18. Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, et al. Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:43-9.
  19. Young LH, Wackers FJT, Chyun DA, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes - The DIAD 2 Study. *JAMA*. 2009;301:1547-55.
  20. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, et al. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1663-9.
  21. Agarwal S, Cox AJ, Herrington DM, et al. Coronary calcium score predicts cardiovascular mortality in diabetes (Diabetes Heart Study). *Diabetes Care*. 2012;doi:10.2337/dc12-1548.
  22. Elkeles RS, Feher MD, Flather MD, et al. The association of coronary calcium score and conventional cardiovascular risk factors in type 2 diabetic subjects asymptomatic for coronary heart disease (the PREDICT Study). *Diabet Med*. 2004;21:1129-34.
  23. Anand DV, Lim E, Hopkins D, et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J*. 2006;27:713-21.