

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA

Vitor Coutinho Andrade

O impacto do controle de fatores metabólicos e a ocorrência de eventos cardiovasculares em pacientes com doença coronariana crônica multiarterial e diabetes mellitus tipo 2

São Paulo

2026

Vitor Coutinho Andrade

O impacto do controle de fatores metabólicos e a ocorrência de eventos cardiovasculares em pacientes com doença coronariana crônica multiarterial e diabetes mellitus tipo 2

Versão original

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Dr. Paulo Cury Rezende

São Paulo

2026

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Andrade, Vitor Coutinho

O impacto do controle de fatores metabólicos e a ocorrência de eventos cardiovasculares em pacientes com doença coronariana crônica multiarterial e diabetes mellitus tipo 2 / Vitor Coutinho Andrade; Paulo Cury Rezende, orientador. -- São Paulo, 2026.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2026.

1.Doença da artéria coronariana 2.Diabetes mellitus tipo 2
3.Eventos cardíacos I.Rezende, Paulo Cury, orient. II.Título

USP/FM/DBD-038/26

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Dedicatória

Ao grupo MASS, espaço de formação científica e aprendizado contínuo, no qual fui acolhido desde o primeiro dia. Sob a liderança do Professor Dr. Whady Hueb e atuação constante do Professor Dr. Paulo Cury Rezende, aprendi que o rigor metodológico, a dúvida sistemática e a experimentação cuidadosa devem sempre se sobrepor a crenças, achismos e convicções pessoais. Estendo minha gratidão a toda a equipe que, ao longo deste percurso, contribuiu para o funcionamento do grupo: Eliana Lima, Marcela da Silva, Myrthes Takiuti, Laura Caringe e Danielle Nasser.

Ao meu orientador, Professor Dr. Paulo Cury Rezende, exemplo de caráter íntegro, generosidade intelectual e compromisso com a ciência. O exemplo arrasta e, cada conversa, cada discussão e cada orientação, por menores que parecessem, carregavam sempre uma lição que levarei comigo para além da vida acadêmica.

À minha esposa, Marcella, por todo o companheirismo e parceria ao longo desta jornada. Por sonhar este sonho comigo e compartilhar do mesmo ideal de que a educação transforma pessoas e, por consequência, o mundo.

Às minhas filhas, Giovanna e Isabella, por serem a razão de eu acordar todos os dias buscando ser uma pessoa melhor. Vocês dão sentido a tudo.

Aos meus pais, Alba e Tadeu, por todo o amor e por uma criação pautada na construção do caráter e no valor do estudo.

Às minhas irmãs, Thais e Júlia, pelo apoio constante e por vibrarem comigo a cada conquista.

Por fim, a todos os amigos que, direta ou indiretamente, fizeram parte desta trajetória. Cada um de vocês é responsável por uma parte do que sou hoje.

Sumário

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO.....	13
1.1 Controle glicêmico e desfechos cardiovasculares.....	16
1.2 Triglicérides e desfechos cardiovasculares.....	17
1.3 LDL e desfechos cardiovasculares.....	18
2 HIPÓTESE.....	20
3 OBJETIVO.....	20
4 MÉTODO.....	21
4.1 Análise estatística.....	23
5 RESULTADOS.....	24
5.1 Características iniciais da população.....	28
5.2 Eventos cardiovasculares.....	30
5.3 Eventos cardiovasculares e controle metabólico.....	31
6 DISCUSSÃO.....	34
7 CONCLUSÃO.....	39
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATC Angioplastia transluminal coronariana

AVC Acidente vascular cerebral

CRM Cirurgia de revascularização do miocárdio

DAC Doença arterial coronariana

DM-2 Diabetes mellitus tipo 2

FEVE Fração de ejeção ventricular esquerda

HDL Lipoproteína de alta densidade

HbA1c Hemoglobina glicada

HR Hazard ratio

IAM Infarto agudo do miocárdio

IC Intervalo de confiança

LDL Lipoproteína de baixa densidade

MASS Medicine, Angioplasty, or Surgery Study

TM Tratamento medicamentoso

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características iniciais dos pacientes incluídos e excluídos no estudo	21
Tabela 2. Distribuição dos pacientes de acordo com fatores metabólicos controlados e não controlados.....	28
Tabela 3. Características iniciais da população estudada estratificada pelo número de fatores metabólicos controlados.....	30
Tabela 4. Comparação entre a ocorrência de desfechos cardiovasculares combinados de acordo com o número de fatores metabólicos controlados – análise não-ajustada.....	32
Tabela 5. Comparação entre a ocorrência de desfechos cardiovasculares combinados de acordo com o número de fatores metabólicos controlados – análise ajustada.....	33

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção dos pacientes.....27

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevida livre de eventos.....33

RESUMO

Andrade VC. O impacto do controle de fatores metabólicos e a ocorrência de eventos cardiovasculares em pacientes com doença coronariana crônica multiarterial e diabetes mellitus tipo 2 [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2026.

Introdução: O impacto em longo prazo do controle metabólico nos desfechos cardiovasculares em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) e doença arterial coronariana (DAC) estável permanece incerto. Embora alguns estudos sugiram benefícios de intervenções multifatoriais, os dados que avaliam estritamente o controle de parâmetros metabólicos são limitados. **Métodos:** Trata-se de estudo de coorte estruturado a partir de um banco de dados específico. Foram incluídos pacientes com DAC multiarterial estável e DM-2. Um fator metabólico foi considerado controlado se o valor médio de todas as medições disponíveis de cada paciente permanecesse dentro da faixa alvo: lipoproteínas de baixa densidade (LDL) <100 mg/dL, hemoglobina glicada (HbA1c) <7,5% e triglicerídeos <150 mg/dL. Os pacientes foram então classificados em quatro grupos de acordo com o número de parâmetros metabólicos sob controle: todos os três, dois, um ou nenhum. O desfecho do presente estudo foi a ocorrência do primeiro desfecho combinado composto por morte por todas as causas, infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) e revascularização miocárdica não planejada no início do seguimento. Modelos de regressão de Cox multivariados foram calculados ajustando-se para fatores de confusão, incluindo idade, sexo, tabagismo, fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE), número de vasos coronarianos com lesões obstrutivas e tratamento inicial da DAC (tratamento medicamentoso, cirurgia de revascularização do miocárdio ou angioplastia coronariana percutânea). **Resultados:** De 884 pacientes avaliados com DAC multiarterial estável e DM-2 entre 1995 e 2010, 718 foram selecionados (idade média [DP], 61 [8] anos; 254 mulheres [35,3%]). Estes pacientes foram acompanhados durante 8 (\pm 3,4) anos e 199 (27,8%) apresentaram os 3 fatores metabólicos controlados, 260 (36,2%) apresentaram 2 fatores controlados, 175 (24,3%)

apresentaram um fator controlado e 84 (11,7%) nenhum fator controlado. O grupo com todos os fatores controlados era mais velho e mais frequentemente do sexo masculino. Observou-se uma associação dose-resposta, com taxas de eventos progressivamente maiores à medida que menos fatores metabólicos eram controlados. Pacientes sem nenhum fator controlado apresentaram um risco de eventos quase três vezes maior em comparação com aqueles com todos os fatores dentro dos níveis-alvo (HR 2,87, IC 95% 1,81-4,54, $p < 0,01$) na análise ajustada. **Conclusão:** Nesse estudo, o controle inadequado de fatores metabólicos em pacientes com DAC estável e DM-2 foi associado a um maior risco de eventos cardiovasculares durante o acompanhamento em longo prazo.

Palavras-chave: Doença da artéria coronariana. Diabetes mellitus tipo 2. Eventos cardíacos.

ABSTRACT

Andrade VC. The impact of metabolic control on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and chronic multivessel coronary artery disease [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2026.

Introduction: The long-term impact of metabolic control on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and stable coronary artery disease (CAD) remains uncertain. While some studies suggest benefits from multifactorial interventions, data specifically evaluating sustained control of key metabolic parameters are limited. **Methods:** This is a cohort study based on a specific database. Patients with stable CAD and T2DM were included. A metabolic factor was considered controlled if the patient's mean value across all available measurements remained within the target range: low-density lipoproteins (LDL) <100 mg/dL, glycated hemoglobin (HbA1c) <7.5%, and triglycerides <150 mg/dL. Patients were then classified into four groups according to the number of metabolic parameters under control: all three, two, one, or none. The primary outcome was a composite of first-occurrence of all-cause death, myocardial infarction, stroke, and unplanned revascularization. Multivariate Cox regression models were calculated adjusting for confounding factors, including age, sex, smoking, ejection fraction, number of diseased coronary vessels, and initial treatment of CAD (medical therapy, coronary artery bypass surgery, or transluminal coronary angioplasty). **Results:** Of 884 patients evaluated with stable CAD and T2DM between 1995 and 2010, 718 were included (mean [SD] age, 61 [8] years; 254 female [35.3%]). These patients were followed during 8 (\pm 3.4) years, 199 (27.8%) had all 3 metabolic factors controlled, 260 (36.2%) had 2 factors controlled, 175 (24.3%) one factor controlled, and 84 (11.7%) no factor controlled. The group with all factors controlled was older and more frequently male. A dose-response association was observed, with progressively higher event rates as fewer metabolic factors were controlled. Patients with no controlled factors had nearly threefold the risk of events compared to those with all within target levels (HR 2.87, 95% CI 1.81-4.54, $p < 0,01$) in adjusted analysis.

Conclusion: In patients with stable CAD and T2DM, inadequate control of metabolic factors was associated with higher risk of cardiovascular events over long-term follow-up.

Keywords: Coronary artery disease. Type 2 diabetes mellitus. Cardiac events.

1 Introdução

De acordo com estimativas, mais de 90% dos eventos relacionados a doença arterial coronariana (DAC) ocorreram em indivíduos com pelo menos um fator, que inclui, entre outros, elevação dos níveis séricos das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e glicose¹. Postula-se que nove fatores potencialmente modificáveis foram responsáveis por mais de 90% do risco atribuível à população que apresentou um primeiro evento de infarto agudo do miocárdio (IAM)². Nesse sentido, apesar de fatores genéticos estarem implicados na patogênese da DAC, diversos fatores ambientais parecem apresentar influências significativas, tanto em sua ocorrência quanto nas suas complicações. Por outro lado, a ocorrência de eventos cardiovasculares em pacientes portadores de DAC, com ou sem diabetes mellitus tipo 2 (DM-2), apresenta evolução de caráter imprevisível pelo cardiologista clínico, e o impacto do controle dos fatores ambientais nessa evolução ainda é pouco esclarecido.

Dentre esses fatores, o DM-2 merece discussão visto seu aumento na incidência nas últimas décadas³. A *International Diabetes Federation*⁴ relata que 10,5% da população mundial adulta entre 20 e 79 anos tem DM-2, ou seja, cerca de 540 milhões de pessoas. Suas projeções estimam que até 2045 aproximadamente 783 milhões de pessoas serão portadoras de DM-2, um aumento de 46%. Os principais contribuintes para o aumento do DM-2 incluem fatores ambientais como a urbanização, envelhecimento populacional, redução dos níveis de atividade física e aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade. Estes fatores podem contribuir para um maior descontrole metabólico, aumentando também a incidência de hipercolesterolemia.

Da mesma forma, observa-se um aumento expressivo do número de pacientes portadores de DM-2 em ensaios clínicos sobre DAC. Os clássicos estudos *European Coronary Surgery Study*⁵ e o *CASS (Coronary Artery Surgery Study)*⁶, publicados em 1979 e 1983 comparando estratégias de tratamento na DAC observaram 6,0% e 8,7% de pacientes portadores de DM-2 em suas amostras, respectivamente. Recentemente, o estudo *ISCHEMIA*⁷, o maior ensaio clínico de coronariopatia crônica em termos populacionais, observou em sua amostra 41,8%, sendo relevante avaliarmos a evolução da DAC e formas de redução de desfechos nesta subpopulação com DM-2.

Estima-se que o controle de fatores de risco tem contribuído para a redução das taxas de eventos cardiovasculares nos Estados Unidos⁸. O “*Estudo Steno-2*”⁹⁻¹⁰ foi um estudo randomizado que comparou os efeitos do tratamento convencional sobre a hiperglicemia, hipertensão arterial e hipercolesterolemia com um esquema de controle intensivo sobre estes fatores de risco modificáveis em pacientes portadores de DM-2 com microalbuminúria. Os pacientes alocados para tratamento intensivo recebiam além das medicações específicas para suas doenças, inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (independente dos níveis pressóricos) e ácido acetilsalicílico como profilaxia primária. Este grupo tinha como metas Hemoglobina glicada (HbA1c) < 6,5%, nível sérico de colesterol total em jejum < 175mg/dL e de triglicérides < 150mg/dL, além de pressão arterial sistólica < 130mmHg e diastólica < 80mmHg. Os autores observaram, no grupo em tratamento intensivo, uma redução de cerca de 50% dos eventos cardiovasculares em um seguimento de sete anos e na mortalidade após acompanhamento de treze anos. Este estudo sugere que com o controle de múltiplos fatores de risco presentes no paciente portador de DM-2 é possível

reduzir eventos cardiovasculares. No entanto, ainda existe uma escassez de estudos que abordaram o efeito isolado do controle de variáveis estritamente metabólicas em pacientes portadores de coronariopatia e DM-2.

Nesta linha de pesquisa, O estudo *“Comprehensive Cardiovascular Risk Factor Control Improves Survival The BARI 2D Trial”*¹¹ encontrou em pacientes com DAC documentada e DM-2, que o controle simultâneo de múltiplos fatores, que incluíam abstinência ao hábito tabágico, pressão arterial sistólica < 130mmHg, pressão arterial diastólica < 80mmHg e níveis séricos de colesterol total subtraído do colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) – não-HDL < 130mg/dL, triglicérides < 150mg/dL e HbA1c < 7,0%. se relacionou a redução em morbidade e mortalidade. Os autores observaram um aumento de mortalidade geral (HR 2,1 IC 95% 1,2-3,7 p = 0,0069) e eventos combinados que incluíam mortalidade geral, IAM e acidente vascular cerebral (AVC) (HR 1,7 IC 95% 1,1-2,6 p = 0,0199) no grupo com 0 a 2 fatores controlados quando comparados ao grupo com todos os fatores controlados. Observaram que os fatores de risco significativos para morte incluíam tabagismo, níveis elevados de não-HDL, pressão arterial sistólica muito baixa e HbA1c elevado. Porém, apesar de todos os pacientes serem portadores de coronariopatia documentada por cineangiocoronariografia, este estudo incluiu tanto variáveis metabólicas (não-HDL, Triglicérides e HbA1c), quanto variáveis não metabólicas (controle da pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e tabagismo), em conjunto. Considerar fatores metabólicos e não-metabólicos com influências semelhantes na ocorrência de eventos cardiovasculares pode resultar em limitações metodológicas.

Recentemente tem-se observado que indivíduos que apresentam maior oscilação dos níveis de parâmetros como a glicemia¹², o colesterol¹³⁻¹⁵, o peso corporal¹⁶ e a pressão arterial¹⁷, apresentam piores desfechos cardiovasculares. Tais achados sugerem que o controle longitudinal de parâmetros biológicos, inclusive dos parâmetros metabólicos, pode estar associado a melhores desfechos clínicos.

1.1 Controle glicêmico e desfechos cardiovasculares

Em portadores de DM-2, a hiperglicemia crônica está relacionada ao desenvolvimento de doença microvascular. Entretanto, a sua relação com complicações macrovasculares é menos clara.

Embora análises epidemiológicas sugiram uma correlação entre taxas mais altas de doença cardiovascular e hiperglicemia crônica¹⁸⁻²⁰, a maioria dos ensaios clínicos randomizados não encontrou um efeito benéfico do controle intensivo da hiperglicemia na ocorrência de eventos macrovasculares em pacientes com DM-2²¹⁻²³.

Além disso, é imperativo ponderar não apenas os riscos inerentes à hiperglicemia crônica, mas também contrabalancear os riscos agudos decorrentes da hipoglicemia. O controle glicêmico muito rigoroso pode estar associado a aumento de mortalidade²⁴ e do risco de hipoglicemia, que por sua vez pode estar associado a níveis elevados de troponina, um marcador de dano miocárdico²⁵. Uma coorte retrospectiva²⁶ com 47.970 portadores de DM-2, após acompanhamento médio de 4,5 anos, observou uma maior mortalidade por

todas as causas nos indivíduos com valores mais baixos de HbA1c (<6,7%) quando comparados àqueles com níveis entre 7,0 e 7,9%.

No entanto, um recente estudo realizado por *Rezende e col.*¹² com pacientes portadores de DM-2 e DAC multiarterial avaliou a associação de valores longitudinais da HbA1c com eventos cardiovasculares. Após ajustes estatísticos para diversos fatores de confusão, observou-se que o aumento de 1 ponto no valor longitudinal da HbA1c foi associado a um risco 22% maior de desfecho cardiovascular combinado (morte por qualquer causa, IAM ou AVC não fatal). Esses resultados apoiam a ideia de que o controle glicêmico pode ter uma associação prognóstica com eventos cardiovasculares.

1.2 Triglicérides e desfechos cardiovasculares

O risco cardiovascular associado aos baixos níveis de HDL diminui após o ajuste para triglicérides, sugerindo que as lipoproteínas ricas em triglicérides possam ter contribuição significativa para a patogênese da doença cardiovascular aterosclerótica²⁷.

Porém, a associação dos níveis de triglicérides com doença cardiovascular permanece incerta. Embora alguns estudos sugiram um aumento de risco cardiovascular naqueles pacientes com elevação de triglicérides em comparação àqueles com níveis normais dessa partícula²⁸⁻³⁰, existem questionamentos se esses níveis mais elevados estão realmente associados ao maior risco de eventos cardiovasculares ou são apenas consequências de outros fatores de risco cardíacos, como o sobrepeso, DM-2 e elevação de colesterol³¹⁻

Da mesma forma, estudos clínicos que avaliaram potenciais benefícios de se reduzir os triglicérides com o uso de medicamentos trouxeram resultados divergentes quando avaliados desfechos cardiovasculares. No estudo *REDUCE-IT*³³, com a suplementação com *icosapent ethyl* 4 gramas por dia versus óleo mineral observou-se uma redução do risco do desfecho primário combinado de morte cardiovascular, IAM não fatal, AVC não fatal, revascularização coronariana ou angina instável em 25% (HR 0,75, IC 95% 0,68- 0,83) após acompanhamento médio de 4,9 anos. Porém questiona-se a plausibilidade destes resultados, visto que houve modestas reduções dos níveis de triglicérides para justificar a magnitude de benefício observada. Favorece este questionamento grandes estudos clínicos randomizados posteriores que falharam em demonstrar tal benefício com medicações para redução de triglicérides³⁴⁻³⁵.

1.3 LDL e desfechos cardiovasculares

De acordo com evidências atualmente aceitas, acredita-se que o LDL desempenha um papel na patogênese e progressão da doença aterosclerótica³⁶. Estudos sugerem associação consistente entre níveis de LDL e eventos cardiovasculares e, tanto os estudos genéticos quanto os estudos randomizados de intervenção sugerem que a redução da concentração de partículas de LDL no plasma pode estar associada a redução do risco de eventos cardiovasculares, proporcional à redução absoluta no LDL e à duração cumulativa da exposição ao LDL mais baixo³⁷. Uma análise de randomização mendeliana³⁸ mostrou que

níveis muito baixos de LDL ao longo da vida estão associados a um risco menor de doença cardiovascular.

Uma metanálise³⁹ de ensaios randomizados comparando terapia intensiva com moderada de estatinas que incluiu pacientes com DAC crônica e síndrome coronariana aguda (n = 41.778) observou que a terapia intensiva reduziu IAM não fatal e AVC não fatal, mas não houve redução estatisticamente significativa para mortalidade por todas as causas ou mortalidade cardiovascular. A ausência de redução na mortalidade foi observada no subgrupo com DAC crônica, visto que na análise de subgrupo de pacientes com síndrome coronariana aguda, a terapia intensiva reduziu mortalidade cardiovascular e geral.

Apesar de sugerir que uma redução mais intensa em comparação com uma redução menos intensa de LDL foi associada a menores riscos de mortalidade total e cardiovascular, outra metanálise⁴⁰ de 34 estudos randomizados (n = 270.788), com predomínio de população em prevenção secundária, encontrou que essa associação não estava presente quando o nível basal de LDL era inferior a 100mg/dL, sugerindo que o maior benefício da terapia para redução desta partícula de colesterol ocorra em pacientes com níveis anteriores ao início do tratamento mais elevados.

Além disso, estudos mais recentes têm avaliado a variabilidade intra-individual das partículas de colesterol e relacionado a taxas de eventos cardiovasculares. Tais estudos têm sugerido piores desfechos nos grupos de pacientes com maior variabilidade destes parâmetros¹³⁻¹⁵. Tais achados reforçam que o controle metabólico longitudinal, sequencial, e não apenas a

análise de medidas isoladas, podem revelar efeitos prognósticos em longo prazo mais fidedignos.

Em síntese, a crescente incidência de DM-2, inclusive na subpopulação de portadores de coronariopatia, reforça a urgência de estratégias preventivas focadas em redução de morbimortalidade. Embora estudos indiquem benefícios na redução de eventos cardiovasculares com tratamento intensivo de múltiplos fatores de risco, a lacuna específica sobre o controle metabólico persiste. Dessa forma, o presente estudo visa analisar a associação entre fatores metabólicos e desfechos cardiovasculares em pacientes com DM-2 e DAC. Ao adotar uma perspectiva longitudinal, buscamos aprofundar a compreensão do impacto desses fatores no curso da doença, contribuindo para estratégias terapêuticas mais precisas e possivelmente mais eficazes.

2 Hipótese

O controle metabólico ao longo do tempo está associado a redução de eventos cardiovasculares em pacientes portadores de DAC e DM-2.

3 Objetivo

Avaliar a associação do controle de fatores metabólicos como os níveis de LDL, triglicérides e HbA1c, com a ocorrência de eventos cardiovasculares em pacientes com DAC estável e DM-2 em seguimento de longo prazo.

4 Métodos

Trata-se de análise retrospectiva de banco de dados específicos da unidade de pesquisa clínica MASS (Medicine, Angioplasty or Surgery Study), do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Foram analisados os níveis de LDL, triglicérides e HbA1c dosados no sangue dos pacientes em jejum de pelo menos 12 horas, mensurados em consultas regulares anualmente, realizadas pela mesma equipe de assistência multidisciplinar. Esses dados foram relacionados à ocorrência de eventos cardiovasculares.

Todos os pacientes incluídos possuíam DM-2 e DAC confirmada por cineangiocoronariografia. Além disso, apresentavam sinais clínicos de isquemia miocárdica (angina) ou isquemia documentada por meio de testes funcionais provocativos (teste ergométrico, cintilografia miocárdica ou ecocardiografia sob estresse).

Todos os pacientes incluídos apresentam pelo menos duas aferições de cada variável analisada (LDL, triglicérides e HbA1c) previamente à ocorrência do desfecho, definido nesse estudo por morte por todas as causas, IAM não fatal, AVC não fatal, ou necessidade de nova revascularização miocárdica – seja por angioplastia transluminal coronariana (ATC) ou por cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM).

Foram excluídos os pacientes sem DM-2, bem como pacientes com DM-2 que apresentavam fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) menor ou igual a 0,35, creatinina sérica superior ou igual a 2,0 mg/dl, perda do seguimento,

ou dosagem de qualquer uma das variáveis analisadas no sangue inferior a três mensurações.

Foi definido como controle metabólico adequado pacientes que apresentaram, em média, níveis de LDL inferior a 100 mg/dl; Triglicérides inferior a 150 mg/dl; HbA1c inferior a 7,5%.

Eventos cardiovasculares foram documentados a partir da data da inclusão do paciente no registro. Os desfechos foram incluídos prospectivamente no banco de dados e foram registrados a partir da informação do paciente ou dos familiares, em caso de óbito. A mortalidade e suas causas foram confirmadas por resumos de internação, atestados de óbitos, informações de familiares e pelo sistema nacional de cadastro da Receita Federal (<http://serviços.receita.fazenda.gov.br/serviços/cpf.consultasituacao/consultapublica.asp>). O diagnóstico de IAM foi considerado a partir do relato do paciente de história clínica típica de uma síndrome coronariana aguda associada às alterações eletrocardiográficas ou laboratoriais compatíveis. O diagnóstico de AVC foi considerado a partir do relato e/ou observação de novo déficit neurológico focal persistente associado ou não a exames de imagem compatíveis. Todos os procedimentos de revascularização miocárdica (ATC ou CRM) após um mês do início do seguimento e não programados inicialmente, em decorrência de piora dos sintomas anginosos (piora da classe funcional de angina foi graduada conforme classificação da Canadian Cardiovascular Society – CCS)⁴¹ ou evento coronariano agudo, foram registrados e analisados.

O desfecho do estudo foi considerado como o primeiro desfecho combinado de morte por qualquer causa, IAM não fatal, AVC não fatal ou intervenções coronarianas (angioplastia ou cirurgia) não planejadas inicialmente.

4.1 Análise Estatística

As variáveis foram apresentadas inicialmente de forma descritiva. As variáveis quantitativas foram apresentadas como médias e desvios padrão, ou medianas e intervalos interquartis, conforme sua distribuição. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas e relativas.

As variáveis quantitativas foram analisadas pelo teste Shapiro-Wilk para avaliação de sua distribuição e foram comparados pelos testes ANOVA e de Kruskal-Wallis. As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste qui-quadrado, teste exato de Fisher ou razão de verossimilhança.

Quatro grupos foram estabelecidos com base no número de fatores controlados (todos fatores controlados; dois fatores controlados; um fator controlado; nenhum fator controlado), onde os indivíduos foram classificados como detentores de controle metabólico adequado se apresentassem, em média, níveis de LDL abaixo de 100 mg/dl, triglicérides inferiores a 150 mg/dl e HbA1c abaixo de 7,5%.

As medições das variáveis LDL, triglicérides e HbA1c foram truncadas até o momento da ocorrência do primeiro desfecho clínico.

As taxas de eventos foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier e as diferenças entre os quatro grupos foram comparadas pelo teste de log-rank.

O modelo de riscos proporcionais de Cox foi usado para modelar o momento da ocorrência do evento composto nos quatro grupos do estudo e primeiramente foi calculado de maneira não ajustada e depois ajustada para as covariáveis clínicas basais (idade, sexo, FEVE, tabagismo, número de vasos coronarianos acometidos e tratamento inicial da DAC). Estas variáveis foram

inicialmente testadas para colinearidade antes de serem incluídas no modelo de Cox.

Também foram realizadas análises de sensibilidade, analisando modelos distintos. Os testes de análise de variância foram utilizados para comparar os resultados dos modelos.

Os testes foram bicaudados e valores de $p < 0,05$ foram considerados como estatisticamente significantes. As análises foram realizadas utilizando-se o programa R (2016, *R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria*, URL <https://www.R-project.org>).

5 Resultados

Entre os anos de 1995 e 2009 o Registro MASS incluiu 884 pacientes com DM-2, DAC multiarterial e FEVE preservada. Destes, 152 pacientes (17,1%) foram excluídos por apresentarem menos de três medições de acompanhamento de LDL, HbA1c ou triglicerídeos. Além disso, 11 pacientes (1,2%) apresentaram pelo menos um intervalo entre medições laboratoriais consecutivas desses marcadores superior a 5 anos, e 3 pacientes (0,3%) foram excluídos devido a dados incompletos de acompanhamento clínico.

Para avaliar o potencial de viés de seleção introduzido por essas exclusões, comparamos as características clínicas e demográficas basais dos pacientes incluídos ($n = 718$) e excluídos ($n = 166$). Os resultados estão detalhados na Tabela 1. Como demonstrado na tabela, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em termos de idade (61 ± 8 vs. 61 ± 9 anos, $p = 0,53$), sexo (65% vs. 67% masculino, $p = 0,45$), prevalência de

hipertensão (72% vs. 77%, $p = 0,62$), DAC multiarterial (61% vs. 66%, $p = 0,58$) ou FEVE ($65\% \pm 8$ vs. $64 \pm 12\%$, $p = 0,22$). Notavelmente, a distribuição das estratégias de tratamento inicial – terapia medicamentosa, ATC ou CRM – foi semelhante entre os grupos ($p = 0,23$). Uma proporção ligeiramente maior de fumantes atuais (17% vs. 19%, $p < 0,01$) e níveis médios de creatinina mais elevados ($1,0 \pm 0,2$ vs. $1,1 \pm 0,3$ mg/dL, $p = 0,02$) foram observados entre os pacientes excluídos. No entanto, essas diferenças foram de pequena magnitude.

Tabela 1. Características iniciais dos pacientes incluídos e excluídos

	Incluídos	Excluídos	Valor de P
	n = 718	n = 166	
Perfil Demográfico			
Idade	61 (± 8)	61 (± 9)	0,53
Masculino	464 (65%)	112 (67%)	0,45
Tabagismo atual	122 (17%)	32 (19%)	< 0,01
Valores laboratoriais			
Creatinina	1.0 (± 0.2)	1.1 (± 0.3)	0,02
Antecedentes			
Hipertensão	516 (72%)	115 (77%)	0,62

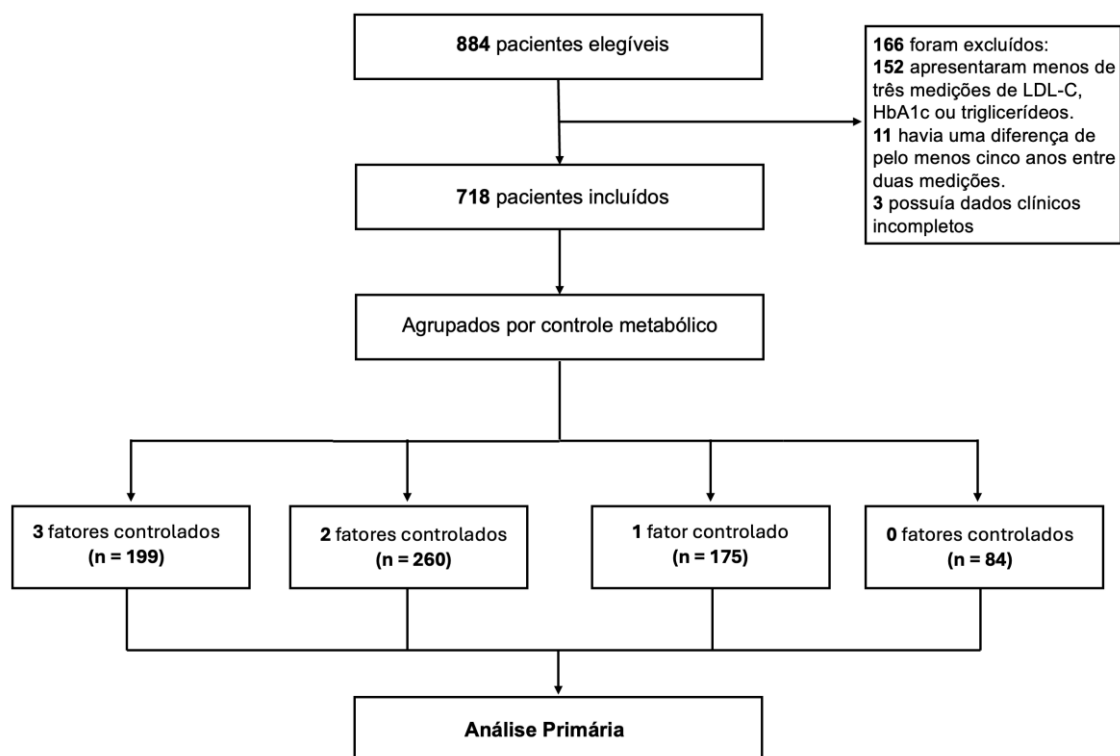
DAC	437 (61%)	109 (66%)	0,58
multiarterial			
FEVE	65 (\pm 8)	64 (\pm 12)	0,22
Tratamento			0,23
TM	211 (29%)	51 (31%)	
ATC	186 (26%)	33 (20%)	
CRM	319 (45%)	82 (49%)	

* Os valores laboratoriais estão representados em mg/dl.

Abreviações: DAC: Doença Arterial Coronariana; FEVE: Fração de Ejeção Ventricular Esquerda; TM: Tratamento Medicamentoso; ATC: Angioplastia Transluminal Coronariana; CRM: Cirurgia de Revascularização do Miocárdio.

A população final do estudo compreendeu 718 pacientes, que foram acompanhados por um período médio (DP) de 8,0 (\pm 3,4) anos. Esses pacientes foram agrupados com base no número de fatores metabólicos dentro da faixa alvo para análises posteriores. Destes, 199 (27,8%) apresentavam os três fatores metabólicos controlados. O número de pacientes com dois, um ou nenhum fator controlado foi de 260 (36,2%), 175 (24,3%) e 84 (11,7%), respectivamente (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma da seleção dos pacientes



No total, foram registradas 5.562 medições de LDL, com uma média de 7,7 ($\pm 2,7$) medições por paciente. Adicionalmente, foram obtidas 4.974 medições de HbA1c, com uma média de 6,9 ($\pm 2,4$) medições por paciente, e 5.252 medições de triglicerídeos, com uma média de 7,3 ($\pm 2,7$) por paciente.

Adicionalmente, realizamos uma análise descritiva de quais parâmetros metabólicos foram controlados nos subgrupos de pacientes com um ou dois fatores controlados. Esses dados são apresentados na Tabela 2. No grupo com apenas um fator controlado (n = 175), o LDL foi o parâmetro controlado em 46% dos pacientes, seguido por HbA1c (30%) e triglicerídeos (24%). Entre os pacientes com dois fatores controlados (n = 260), o parâmetro não controlado foi a HbA1c em 47%, os triglicerídeos em 31% e o LDL em 22%. Esses achados indicam que o LDL foi mantido com mais frequência dentro da faixa-alvo durante

o acompanhamento, enquanto o controle glicêmico e de triglicerídeos foi alcançado com menos consistência.

Tabela 2. Distribuição dos pacientes de acordo com fatores metabólicos controlados e não controlados

Grupo	Fator(es) Controlado(s)	Fator(es) não controlado(s)	n
Dois fatores controlados	LDL + HbA1c	Triglicérides	82
	LDL + Triglicérides	HbA1c	121
	HbA1c + Triglicérides	LDL	57
	Total		260
Um fator controlado	LDL	HbA1c + Triglicérides	80
	HbA1c	LDL + Triglicérides	52
	Triglicérides	LDL + HbA1c	43
	Total		175

Abreviações: LDL = colesterol de lipoproteína de baixa densidade; HbA1c = hemoglobina glicada

5.1 Características iniciais da população

A população do estudo apresentava média de idade de 61 anos ($\pm 8,5$), sendo observado uma maior média da idade no grupo com todos os fatores controlados (63 anos versus 57 anos no grupo com nenhum fator controlado). A

maioria da população é do sexo masculino (64,5%), notando-se um predomínio de homens no grupo com fatores mais bem controlados (74% versus 54% no grupo com nenhum fator controlado). A proporção de tabagistas no grupo com todos os fatores controlados foi de 7% contra 30% no grupo com nenhum fator controlado, sendo observado um aumento gradual do número de tabagistas proporcionalmente ao número de fatores descontrolados. A função renal é preservada em todos os grupos. Os níveis basais médios de HDL encontravam-se similares entre os grupos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre pacientes portadores de hipertensão arterial, presença de DAC multiarterial, tratamento inicial da DAC e FEVE entre os grupos. As características iniciais da população estudada encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3. Características iniciais da população estudada

	Grupo A¹ n = 199	Grupo B² n = 260	Grupo C³ n = 175	Grupo D⁴ n = 84	Valor de p
Perfil demográfico					
Idade	63 (± 8)	62 (± 7)	59 (± 9)	57 (± 8)	p < 0,001
Masculino	148 (74%)	170 (65%)	100 (57%)	46 (54%)	p < 0,001
Tabagismo atual	14 (7%)	41 (17%)	43 (26%)	24 (30%)	p < 0,001
Valores laboratoriais*					
Creatinina	1,00 (± 0,2)	1,01 (± 0,3)	1,01 (± 0,3)	1,03 (± 0,3)	p = 0,53
LDL	107 (± 36)	112 (± 39)	129 (± 37)	145 (± 37)	p = 0,03

HDL	41 (± 10)	41 (± 10)	39 (± 10)	38 (± 7)	p = 0,056
Triglicérides	134 (± 55)	160 (± 90)	225 (± 119)	265 (± 128)	p < 0,001
Hb glicada (%)	6,8 (± 1,0)	8,1 (± 1,9)	8,8 (± 2,0)	9,1 (± 1,6)	p < 0,001

Antecedentes

Hipertensão	149 (74%)	175 (73%)	130 (77%)	62 (76%)	p = 0,78
DAC multiarterial	114 (67%)	152 (67%)	115 (70%)	56 (70%)	p = 0,83
FEVE (%)	63 (± 8)	64 (± 8)	65 (± 7)	67 (± 7)	p = 0,29

Tratamento

p = 0,45

TM	60 (30%)	87 (33%)	45 (26%)	19 (23%)
ATC	49 (25%)	64 (25%)	47 (27%)	26 (31%)
CRM	89 (45%)	108 (42%)	83 (47%)	39 (46%)

* Os valores laboratoriais estão representados em mg/dl.

¹ = todos os fatores controlados; ² = dois fatores controlados; ³ = um fator controlado; ⁴ = nenhum fator controlado

Abreviações: Hb glicada: Hemoglobina glicada; DAC: Doença Arterial Coronariana; FEVE: Fração de Ejeção Ventricular Esquerda; TM: Tratamento Medicamentoso; ATC: Angioplastia Transluminal Coronariana; CRM: Cirurgia de Revascularização do Miocárdio.

5.2 Eventos cardiovasculares

Dos 718 pacientes, 118 (16,4%) faleceram durante o período de acompanhamento, sendo 48 óbitos (40,7%) atribuídos a causas cardiovasculares e 70 (59,3%) a causas não cardiovasculares. A taxa anual de mortalidade por todas as causas foi de 2,0%, enquanto a taxa anual de mortalidade cardiovascular foi de 0,83%. Ocorreram IAM não fatal em 58

pacientes (8,0%) e 24 pacientes (3,3%) sofreram AVC. Um total de 93 pacientes (12,9%) foram submetidos a revascularização miocárdica não planejada, sendo 39 (5,4%) submetidos a CRM e 54 (7,5%) a ATC.

O desfecho composto de óbito, IAM, AVC ou revascularização não planejada foi observado em 293 pacientes (40,8%). Notavelmente, 71 desses eventos ocorreram no grupo com todos os fatores de risco controlados (representando 35,7% da coorte total desse grupo), enquanto 45 eventos ocorreram no grupo com todos os fatores não controlados (53,6% desse subgrupo).

5.3 Eventos cardiovasculares e controle metabólico

No modelo de regressão de Cox, tanto a análise não-ajustada quanto a análise ajustada para diversos parâmetros (idade, sexo, FEVE, tabagismo, número de vasos coronarianos acometidos e tratamento inicial da DAC) resultaram em risco aumentado para eventos cardiovasculares com o aumento do número de fatores descontrolados.

Os indivíduos que apresentaram todos os fatores não controlados apresentaram um aumento de 88% no risco do desfecho composto (morte por todas as causas, IAM não fatal, AVC não fatal e revascularização adicional) quando comparados aos indivíduos que apresentaram todos os fatores controlados após análise não-ajustada (Tabela 4) - HR 1,88 (IC 95% 1,29 – 1,74, $p < 0,01$). Em análise multivariada, esse risco elevou-se para 187% (Tabela 5) - HR 2,87 (IC 95% 1,81 – 4,54, $p < 0,01$).

Tabela 4. Comparação da Ocorrência de Desfechos Cardiovasculares Combinados de acordo com o número de fatores controlados – análise não-ajustada

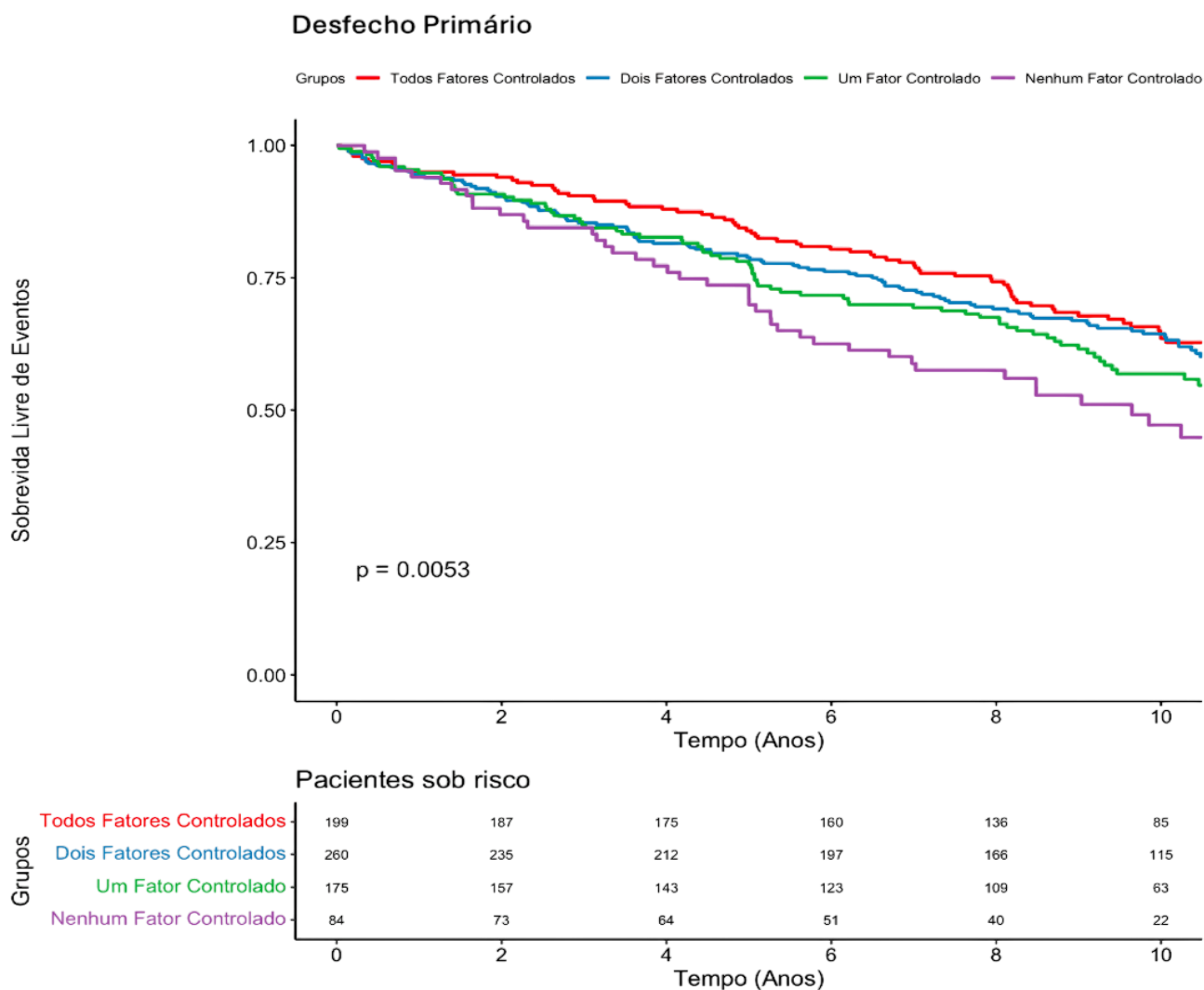
Grupo	Eventos	HR	IC 95%	Valor de p
Todos fatores controlados	71 (35,7%)	1,00 (referência)	(referência)	
Dois fatores controlados	101 (38,8%)	1,13	0,83 – 1,53	0,41
Um fator controlado	76 (43,4%)	1,34	0,97 – 1,86	0,07
Nenhum fator controlado	45 (53,6%)	1,88	1,29 – 2,74	< 0,01

Tabela 5. Comparação da Ocorrência de Desfechos Cardiovasculares Combinados de acordo com o número de fatores controlados – análise ajustada

Grupo	Eventos	HR	IC 95%	Valor de p
Todos fatores controlados	71 (35,7%)	1,00 (referência)	(referência)	
Dois fatores controlados	101 (38,8%)	1,17	0,81 – 1,68	0,39
Um fator controlado	76 (43,4%)	1,64	1,12 – 2,40	0,01
Nenhum fator controlado	45 (53,6%)	2,87	1,81 – 4,54	< 0,01

A análise das curvas de Kaplan-Meier para a probabilidade de sobrevivência livre de eventos ao longo do tempo revelou um distanciamento entre as curvas a partir do segundo ano de acompanhamento. Este fenômeno é atribuído à incidência mais elevada de eventos cardiovasculares em indivíduos com um maior número de fatores não controlados. Observa-se uma clara tendência de aumento na frequência de eventos à medida que os números desses fatores não controlados se elevam. Importante destacar que essa disparidade persiste ao longo de todo o período de seguimento, conforme ilustrado na Figura 2.

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para Estimativa de Sobrevida Livre de Eventos



6 Discussão

Este estudo observou uma associação significativa entre o número de fatores metabólicos não controlados e um risco aumentado de eventos cardiovasculares em pacientes com DAC estável e DM-2 durante um acompanhamento de longo prazo. A análise foi ajustada para características

basais importantes, incluindo idade, sexo, tabagismo, FEVE, extensão da DAC e tratamento inicial da DAC. Os resultados observados após o ajuste multivariado destacam a natureza independente das descobertas. Além disso, a homogeneidade desta população com DAC crônica em relação a características clínicas significativas que podem influenciar os desfechos clínicos também fortalece as conclusões do estudo.

Os eventos cardiovasculares avaliados neste estudo incluíram um composto de morte, IAM não fatal, AVC não fatal e revascularização miocárdica não planejada, que acreditamos serem desfechos que podem ser associados à progressão da aterosclerose. O controle inadequado do LDL, da HbA1c e dos triglicérides poderia, teoricamente, contribuir para a instabilidade da placa, aumentando a probabilidade de eventos ateroscleróticos agudos. Apesar da mortalidade geral relativamente baixa nesta população de alto risco (DAC e DM-2), a presença de fatores metabólicos não controlados aumentou significativamente o risco de eventos adversos, ressaltando a importância do controle metabólico ideal.

Observamos uma clara relação dose-resposta, com menos fatores controlados levando a uma frequência progressivamente maior de desfechos adversos. Especificamente, pacientes sem fatores controlados apresentaram quase três vezes maior risco para a ocorrência de eventos cardiovasculares em comparação com aqueles com todos os fatores controlados.

A robustez de nossos achados é reforçada por diversos aspectos do desenho do estudo. Apesar da natureza retrospectiva, a coorte foi acompanhada sistematicamente a cada seis meses, com coleta detalhada de dados sobre fatores metabólicos. Isso minimizou a perda de seguimento e garantiu uma alta

frequência de coleta de dados para cada parâmetro metabólico. O pequeno número de pacientes com todos os fatores não controlados destaca o rigor no manejo desses parâmetros, fortalecendo a validade de nossos resultados.

Além disso, um ponto forte deste estudo é a homogeneidade dos fatores que poderiam ter confundido os resultados – como a FEVE, a função renal, a extensão da DAC e a estratégia de tratamento inicial. Esses fatores estavam bem equilibrados entre os grupos, garantindo que as diferenças nos desfechos fossem provavelmente atribuíveis ao grau de controle metabólico, e não a outras variáveis clínicas.

Nossos resultados são consistentes com o estudo “Controle Abrangente de Fatores de Risco Cardiovascular Melhora a Sobrevida: O Estudo BARI 2D”¹¹, que observou que o controle abrangente de fatores de risco também esteve associado a melhora na sobrevida em pacientes com DAC estável e DM-2. No entanto, enquanto os autores do BARI 2D incluíram fatores metabólicos e não metabólicos, como cessação do tabagismo e controle da pressão arterial, nosso estudo focou exclusivamente em parâmetros metabólicos.

Poderia se argumentar que as associações observadas neste estudo foram impulsionadas principalmente pelo controle do LDL, dado seu papel bem estabelecido no risco cardiovascular. Contudo, nossa análise exploratória não corrobora essa interpretação. Ao analisarmos a contribuição relativa de cada componente metabólico, constatamos que o LDL foi o parâmetro mais frequentemente mantido dentro da faixa-alvo. Apesar disso, pacientes com controle isolado do LDL, mesmo apresentando controle glicêmico e de triglicérides inadequado, ainda exibiram risco cardiovascular significativamente elevado. Esses achados sugerem que o benefício prognóstico não deriva do

controle de um único parâmetro isoladamente, mas sim do controle simultâneo e sustentado de múltiplos fatores metabólicos. Em outras palavras, um perfil metabólico abrangente pode proporcionar maior proteção do que a otimização de qualquer componente isolado, reforçando a importância do manejo integrado dos fatores de risco em pacientes com DAC estável e DM-2.

É importante ressaltar que reconhecemos que os valores de corte utilizados para definir “controle” para LDL e HbA1c (<100 mg/dL e <7,5%, respectivamente) são mais permissivos do que as recomendações atuais baseadas em evidências para pacientes com DAC e DM-2. As diretrizes mais atuais recomendam uma meta de LDL <55 mg/dL para pacientes de muito alto risco⁴² e uma meta de HbA1c tipicamente <7,0%⁴³. No entanto, nossa decisão de usar valores de corte históricos foi intencional, visando refletir as metas de tratamento válidas durante o período de recrutamento do estudo (1995–2010) e evitar viés de classificação retrospectiva. De acordo com os critérios atuais, alguns pacientes categorizados como “controlados” em nossa análise provavelmente seriam considerados “não controlados”, o que pode ter levado a uma subestimação dos benefícios de um controle metabólico mais intensivo.

Contudo, apesar dos avanços na terapia farmacológica, dados de mundo real mostram que uma proporção substancial de pacientes de alto risco ainda não atinge as metas atuais de LDL e HbA1c, mesmo hoje. Assim, nossas descobertas permanecem relevantes para a prática clínica contemporânea, particularmente em contextos em que o controle metabólico ideal é difícil de se alcançar. Isso reforça a importância de buscar um melhor controle dos fatores de risco, independentemente de metas mais ambiciosas serem atingidas.

Além disso, o ponto de corte escolhido para a HbA1c <7,5% reflete um equilíbrio entre o controle glicêmico rigoroso e o risco de hipoglicemia nessa população de alto risco. Estudos anteriores²⁴⁻²⁵ mostraram uma possível relação em "curva J" entre HbA1c e desfechos cardiovasculares, onde níveis altos e baixos estiveram associados a eventos adversos. Nossa escolha de 7,5% atenua, em certo grau, o risco de hipoglicemia, ao mesmo tempo que identifica aqueles com controle glicêmico adequado. Da mesma forma, apesar das metas de LDL mais baixas na prática atual, o LDL elevado continua sendo um preditor crítico de eventos cardiovasculares, reforçando a importância do seu controle.

Este estudo apresenta limitações. Embora o grupo de pesquisa tenha realizado um acompanhamento rigoroso, a natureza retrospectiva da análise impõe limitações inerentes. Além disso, embora o estudo identifique a associação entre o controle metabólico e desfechos adversos, as causas subjacentes do controle metabólico inadequado não foram avaliadas. É possível que pacientes com fatores não controlados apresentassem menor adesão ao tratamento ou, mais plausivelmente, uma disfunção metabólica mais grave e resistente. Essas questões estavam além do escopo da presente análise.

Outra limitação importante é a ausência de informações detalhadas sobre as terapias farmacológicas utilizadas durante o acompanhamento, o que impediu o ajuste para potenciais fatores de confusão relacionados ao tratamento. Reconhecemos que diferentes classes de medicamentos, como estatinas de alta intensidade, inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2) e agonistas do receptor de peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), podem estar relacionados a efeitos prognósticos positivos independente dos alvos metabólicos atingidos. No entanto, o objetivo deste estudo não foi avaliar a

eficácia de terapias específicas, mas sim avaliar se o controle metabólico em longo prazo por si – independentemente da abordagem terapêutica – estava associado a desfechos cardiovasculares. Esse conceito permanece clinicamente relevante mesmo na era contemporânea de terapias cardiometabólicas avançadas. Conforme destacado, nossos resultados devem, portanto, ser interpretados como associações observacionais, e não como evidência de uma relação causal.

Além disso, o longo período de recrutamento do estudo (1995–2010) abrange uma era de evolução substancial na farmacoterapia cardiovascular e nas recomendações das diretrizes. É provável que alguns pacientes tenham recebido tratamentos mais contemporâneos do que outros, o que pode ter impactado nos desfechos clínicos. Embora todos os participantes tenham sido acompanhados no mesmo centro acadêmico, seguindo protocolos institucionais padronizados, a ausência de dados de tratamento dependentes do tempo limita nossa capacidade de ajustar para esse potencial fator de confusão.

Apesar dessas limitações, nosso estudo sugere que, em pacientes com DAC estável e DM-2, o controle metabólico em longo prazo está associado a melhores desfechos cardiovasculares.

7 Conclusão

Neste estudo, o controle inadequado de fatores metabólicos foi associado de forma independente à ocorrência de maiores taxas de eventos cardiovasculares em pacientes com DAC e DM-2 em seguimento de longo prazo.

8 Referências bibliográficas

1. Vasan RS, Sullivan LM, Wilson PW, et al. Relative importance of borderline and elevated levels of coronary heart disease risk factors. *Ann Intern Med*. 2005;142(6):393.
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937.
3. Reed J, Bain S, Kanamarlapudi V. A Review of current trends with type 2 diabetes epidemiology, aetiology, pathogenesis, treatments and future perspectives. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2021;14:3567-3602.
4. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 10th edn*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021.
5. Coronary-artery bypass surgery in stable angina pectoris: Survival at two years. European Coronary Surgery Study Group. *Lancet*. 1979 Apr 28;1(8122):889-93.
6. Coronary Artery Surgery Study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery: survival data. *Circulation* 1983;68:939-50.
7. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020; 382:1395-1407.
8. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007;356:2388–98.
9. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580–91.

10. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383–93.
11. Bittner V, Bertollet M, Barraza Felix R, et al. Comprehensive Cardiovascular Risk Factor Control Improves Survival: The BARI 2D Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(7):765.
12. Rezende PC, Hlatky MA, Hueb, W, et al. Association of Longitudinal Values of Glycated Hemoglobin With Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes and Multivessel Coronary Artery Disease. *JAMA Network Open*, v. 3, p. e1919666, 2020.
13. Boey E, Gay GMW, Poh KK, et al. Visit-to-visit variability in LDL- and HDL-cholesterol is associated with adverse events after ST-segment elevation myocardial infarction: A 5-year follow-up study. *Atherosclerosis* 2016; 244:86-92.
14. Lee EY, Yang Y, Kim HS, et al. Effect of visit-to-visit LDL-, HDL-, and non-HDL-cholesterol variability on mortality and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention. *Atherosclerosis* 2018; 279:1-9.
15. Bangalore S, Breazna A, Demicco D, et al. Visit-to-Visit Low-Density Lipoprotein Cholesterol Variability and Risk of Cardiovascular Outcomes: Insights From the TNT Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:1539-48.
16. Oh TJ, Moon JH, Choi SH, et al. Body-Weight Fluctuation and Incident Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease, and Mortality: A 16-Year Prospective Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(3):639-646.
17. Stevens S, Wood S, Koshiaris C, et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 354:i4098.

18. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, et al. 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.
19. Selvin E, Coresh J, Golden SH, et al. Glycemic control, atherosclerosis, and risk factors for cardiovascular disease in individuals with diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care.* 2005;28(8):1965.
20. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2004;141(6):421.
21. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352(9131):837-853.
22. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560-2572.
23. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360(2):129-139.
24. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet.* 2010;376(9739):419.
25. Rezende PC, Everett BM, Brooks MM, et al. Hypoglycemia and elevated troponin in patients with diabetes and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(15):1778-1786.

26. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2010;375(9713):481-489.
27. Mackey RH, Greenland P, Goff DC Jr, et al. High-density lipoprotein cholesterol and particle concentrations, carotid atherosclerosis, and coronary events: MESA (multi-ethnic study of atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(6):508. Epub 2012 Jul 11.
28. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014; 384(9943):626-635.
29. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 427–36.
30. Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, et al. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J* 2013; 34:1826–33.
31. Hokanson JE, Austin MA. Plasma Triglyceride Level is a Risk Factor for Cardiovascular Disease Independent of High-Density Lipoprotein Cholesterol Level: A Metaanalysis of Population-Based Prospective Studies. *Journal of Cardiovascular Risk* 1996; 3:213.
32. Danesh J. Major Lipids, Apolipoproteins, and Risk of Vascular Disease: The Emerging Risk Factors Collaboration. *JAMA* 2009; 302(18):1993-2000.
33. Bhatt DL, Steg G, Miller M, et al., on behalf of the REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction With Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22.
34. Nichols SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high

cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA*. 2020; 324:2268–2280.

35. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, et al., PROMINENT Investigators. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 2022; 387:1923-1934.

36. Skálén K, Gustafsson M, Rydberg EK, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature*. 2002;417(6890):750.

37. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459.

38. Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(25):2631.

39. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1409-1415.

40. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, et al. Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018;319(15):1566.

41. Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Can J Cardiol* 2002; 18(4):371-9.

42. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. Published online August 29, 2025.

43. Pititto B, Dias M, Moura F, Lamounier R, Calliari S, Bertoluci M. Metas no tratamento do diabetes. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2023).