



CIÊNCIA E HUMANISMO

SÉRIE **INCOR** DE CARDIOLOGIA

Editor da Série

Roberto Kalil Filho



DIABETES E DOENÇA CARDIOVASCULAR

Editor

Luiz Antonio Raio Granja

 **Atheneu**



Diabetes e Doença Cardiovascular



SAL
SERVIÇO DE ATENDIMENTO
AO LEITOR
Tel.: 08000267753

www.atheneu.com.br



(21) 99165-8788 [Facebook.com/editoraatheneu](https://www.facebook.com/editoraatheneu) [Twitter.com/editoraatheneu](https://twitter.com/editoraatheneu) [Youtube.com/atheneueditora](https://www.youtube.com/atheneueditora)

DIABETES E DOENÇA CARDIOVASCULAR

Editor da Série

Roberto Kalil Filho

Professor-Titular da Disciplina de Cardiologia do Departamento de Cardiopneumologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Diretor Geral do Centro de Cardiologia do Hospital Sirio-Libanês.

Diretor da Divisão de Cardiologia Clínica do

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da FMUSP

Chefe do Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP

Presidente do Conselho Diretor do InCor-HCFMUSP.

Editor do Volume

Luiz Antonio Raio Granja

Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Área de Atuação em Endocrinologia, Metabologia, Diabetologia.

Especialista em Endocrinologia e Metabologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM).

Médico Coordenador-Pesquisador da Unidade de Aterosclerose do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da FMUSP.



Atheneu

Rio de Janeiro • São Paulo

2023

EDITORA ATHENEU

São Paulo — Rua Maria Paula, 123, 18º andar
Tel.: (11) 2858-8750
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

Rio de Janeiro — Rua Bambina, 74
Tel.: (21) 3094-1295
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

Produção editorial: Efe Pê Editoração Ltda.

Capa: Paulo Verardo

Produção gráfica: Equipe Atheneu

Especificações gráficas: *papel offset 75g, papel cartão 250 g,
lombada quadrada, reserva de verniz*

O conteúdo dos capítulos é de
responsabilidade dos autores.

**CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ**

D525

Diabetes e doença cardiovascular / editor Luiz Antonio Raio Granja ; editor da série
Roberto Kalil Filho. - 1. ed. - Rio de Janeiro : Atheneu, 2023.
24 cm. (InCor de cardiologia)

Inclui bibliografia e índice
ISBN 978-65-5586-684-1

1. Diabetes - Complicações e sequelas. 2. Cardiologia. 3. Sistema cardiovascular -
Doenças - Fatores de risco. I. Granja, Luiz Antonio Raio. II. Kalil Filho, Roberto. III.
Série.

23-83448

CDD: 616.1071
CDU: 616.1



Meri Gleice Rodrigues de Souza - Bibliotecária - CRB-7/6439

13/04/2023 13/04/2023

Granja LAR, Kalil Filho R.

Diabetes e Doença Cardiovascular – Série InCor de Cardiologia

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU – Rio de Janeiro, São Paulo, 2023.

Sobre os Colaboradores



Alexandre Soares

Médico, PhD, atuando no Laboratório de Biologia Vascular e Aterosclerose da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM Unicamp-Campinas) e do Departamento de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (UnB).

Alfredo José Mansur

Médico pela Universidade de São Paulo (USP). Residência Médica em Medicina Interna e Cardiologia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Doutor em Cardiologia pela USP. Professor Livre-Docente em Cardiologia da USP. Diretor de Corpo Clínico e Diretor da Unidade Clínica de Ambulatório Geral do Instituto do Coração (InCor) do HCFMUSP. Dedicado à assistência, ao ensino e à pesquisa em Medicina, com ênfase em Cardiologia, atuando principalmente nos seguintes temas: Endocardite Infecciosa, Insuficiência Cardíaca, Avaliação da Saúde Cardiovascular em Pacientes Ambulatoriais.

Allan Garms Marson

Médico pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Residência em Cirurgia Geral e Cirurgia do Aparelho Digestivo na FMUSP. Médico Assistente do Hospital das Clínicas (HC) da FMUSP. Médico do Hospital Israelita Albert Einstein e do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP).

Ana Paula Chacra

Médica pela Faculdade de Medicina de Sorocaba da Pontifícia Universidade Católica (PUC-Sorocaba). Médica Assistente do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo (InCor-HCFMUSP). Experiência na área de Medicina, com ênfase em Cardiologia, atuando principalmente nos seguintes temas: Dislipidemias, Hipercolesterolemia Familiar, Síndrome Metabólica, Doença Arterial Coronária e Emulsões Lipídicas.

Andrei Carvalho Sposito

Médico, PhD, atuando no Laboratório de Biologia Vascular e Aterosclerose da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM Unicamp-Campinas).

Antonio Carlos Pereira Barreto

Médico pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Mestre pela FMUSP. Doutor pela FMUSP. Professor Livre-Docente da FMUSP. Professor Associado do Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP. Médico do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas (HC) da FMUSP. Diretor do Serviço de Prevenção e Reabilitação Cardiovascular do InCor-HCFMUSP, atuando na área de Cardiologia, com ênfase em: Insuficiência Cardíaca, Miocardiopatias, Hipertensão Arterial, Doenças Cardiovasculares.

Antonio de Pádua Mansur

Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico Assistente da Unidade Clínica de Coronariopatias Crônicas do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas (HC) da FMUSP. Coordenador do Núcleo de Estudos e Pesquisas no Coração da Mulher do InCor-HCFMUSP.

Antonio S. de Santis

Médico pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Doutor em Ciências da Saúde pela Universidade de São Paulo (USP). Médico Assistente do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP). Coordenador da Pós-Graduação em Medicina de Urgência e Emergência do Hospital Israelita Albert Einstein. Experiência na área de Medicina, com ênfase em Cardiologia.

Carlos Alexandre Wainrober Segre

Doutor em Ciências na Área de Saúde pela Universidade de São Paulo (USP). Professor Colaborador do Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP). Médico Assistente da Unidade Clínica Aterosclerose do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas (HC) da FMUSP.

Cesar Higa Nomura

Diretor do Serviço de Radiologia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP). Superintendente de Medicina Diagnóstica do Hospital Sírio-Libanês.

Cristiano Roberto Grimaldi Barcellos

Médico pela Faculdade de Ciências Médicas de Santos (FCMS). Residência em Clínica Médica no Hospital Professor Edmundo Vasconcelos (São Paulo). Residência em Endocrinologia e Metabologia na Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP). Especialista em Endocrinologia e Metabologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Doutor em Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Professor do Curso de Medicina da PUC-SP.

Desiderio Favarato

Doutor em Medicina pela Universidade de São Paulo (USP). Médico Assistente da Unidade Clínica Aterosclerose do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (InCor-HCFMUSP).

Elaine dos Reis Coutinho

Professora da disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina do Centro de Ciências da Vida da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas).

Fábio Antonio Gaiotto

Médico pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Residência Médica em Cirurgia Geral no Hospital das Clínicas (HC) da FMUSP. Residência Médica em Cirurgia Cardiovascular no Instituto do Coração (InCor) do HCFMUSP. Preceptor Médico-Acadêmica em Cirurgia Cardiovascular no InCor-HCFMUSP. Doutor em Ciências Médicas na FMUSP. Pós-Doutorado no Departamento de Cardiopneumologia pela FMUSP. Médico Assistente da disciplina de Cirurgia Cardiovascular no InCor-HCFMUSP. Cirurgião Cardiovascular responsável pelo transplante cardíaco dos adultos do Hospital Israelita Albert Einstein.

Fábio Fernandes

Médico Assistente do Grupo Miocardiopatias do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP). Professor Livre-Docente de Cardiologia da FMUSP.

Germano Emílio Conceição Souza

Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Responsável Técnico em Transplante Cardíaco do Hospital Alemão Oswaldo Cruz. Coordenador do Serviço de Cardiologia do Hospital Regional de São José dos Campos. Membro da Comissão Julgadora do Título de Especialista em Cardiologia (CJTEC) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC).

Giordana Maluf da Silva

Especialista em Endocrinologia e Metabologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Colaboradora do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Gustavo Arruda Braga

Médico pela Universidade Federal do Paraná (UFPR). Residência em Clínica Médica no Hospital de Clínicas da UFPR. Residência em Cardiologia no Instituto Nacional de Cardiologia (INC). Residência em Transplante Cardíaco/Insuficiência Cardíaca no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP). Médico da Unidade de Pronto Atendimento do Hospital Israelita Albert Einstein. Médico Cardiologista do Centro de Obesidade e Diabetes do Hospital Alemão Oswaldo Cruz. Médico do Núcleo de Insuficiência Cardíaca e Transplante Cardíaco do Hospital Alemão Oswaldo Cruz. Instrutor do Curso de Suporte Avançado de Vida em Cardiologia (ACLS) em Centro Certificado pela American Heart Association (AHA). MBA de Gestão em Saúde.

Hilton Telles Libanori

Cirurgião do Aparelho Digestivo. Médico pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Residência em Cirurgia Geral e Cirurgia do Aparelho Digestivo no Hospital das Clínicas (HC) da FMUSP. Doutor em Cirurgia Gastroenterológica pela FMUSP. Cirurgião do Corpo Clínico do Hospital Israelita Albert Einstein. Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva (CBCD) e da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM).

Jeane M. Tsutsui

CEO Grupo Fleury. Professora Livre-Docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

João Carlos Ramos-Dias

Professor Titular da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP). Responsável pelo Ambulatório de Neuroendocrinologia e pelo Ambulatório de Crescimento da disciplina de Endocrinologia no Conjunto Hospitalar de Sorocaba.

João César Nunes Sbrano

Médico Supervisor do Setor de Ecocardiografia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP).

João Henrique Rissato

Médico Pesquisador do Grupo de Miocardiopatias do Instituto Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP). Pós-Graduando em Cardiologia pela FMUSP.

Joaquim Barreto

Médico, atuando no Laboratório de Biologia Vascular e Aterosclerose da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM Unicamp).

José Antonio Franchini Ramires

Professor Titular de Cardiologia. Professor Sênior de Cardiologia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP).

José Augusto Monteiro

Diretor Técnico na Alliance Gestão de Segurança e Saúde no Trabalho Ltda. Médico Assistente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

José Carlos Nicolau

Diretor da Unidade Clínica de Coronariopatia Aguda e Supervisor da Residência em Cardiologia do Instituto Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP). Professor Associado nível 3 da FMUSP.

José de Arimateia Batista Araujo-Filho

Doutor em Radiologia pela Universidade de São Paulo (USP). Visiting Scholar do Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Nova Iorque, EUA. Médico Radiologista do Hospital Sírio-Libanês.

José Francisco Kerr Saraiva

Professor Titular da disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina do Centro de Ciências da Vida da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas).

Karla Fabiana Brasil Gomes

Doutora em Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Especialista em Endocrinologia e Metabologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Colaboradora do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas (HC) da FMUSP.

Layara Fernanda Lipari Denardi

Médica pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Residência em Clínica Médica no Hospital das Clínicas (HC) da FMUSP. Residência em Cardiologia no Instituto do Coração (InCor) do HCFMUSP. Preceptora de Cardiologia no InCor-HCFMUSP, Especialista em Doenças Valvares e Endocardite. Pesquisadora Voluntária na Unidade Clínica das Valvopatias do InCor-HCFMUSP. Médica da Unidade de Check-up do Hospital Israelita Albert Einstein. Plantonista da UTI Cardiológica do Hospital Nove de Julho.

Lucas Figueiredo Cardoso

Médico pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Residência Médica em Cirurgia Geral no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Residência Médica em Cirurgia Cardiovascular no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP). Preceptor da Residência Médica de Cirurgia Cardiovascular do InCor-HCFMUSP.

Luciano Moreira Baracioli

Médico Assistente da Unidade Clínica de Coronariopatia Aguda do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP). Professor Médico Colaborador do Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP.

Luis Cuadrado Martin

Médico pela Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp). Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica pela Unesp. Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica na Unesp. Residência Médica na Unesp. Professor Adjunto da Unesp. Médico da Fundação para Desenvolvimento Médico e Hospitalar. Membro da Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH). Membro do corpo editorial da *Brazilian Journal of Nephrology*. Membro do corpo editorial da *Revista Brasileira de Hipertensão*. Experiência na área de Medicina, com ênfase em Clínica Médica.

Luiz Antônio Machado César

Professor Associado de Cardiologia da Universidade de São Paulo (USP). Diretor da Unidade de Coronariopatia Crônica do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (InCor-HCFMUSP). Membro do Conselho de Departamento e da Comissão de Avaliação de Docentes do Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP.

Luiz Aparecido Bortolotto

Diretor da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP). Professor Livre-Docente do Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP.

Maria Elizabeth Rossi da Silva

Chefe da Unidade de Diabetes do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Responsável pelo Laboratório de Carboidratos e Radioimunoensaios da FMUSP.

Nilson Tavares Poppi

Professor Titular no Módulo Interação Clínica do curso de Medicina do Centro Universitário São Camilo. Médico Assistente da Unidade Clínica de Coronariopatias Crônicas do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP).

Paulo Rizzo Genestreti

Doutor em Ciências (Programa de Cardiologia) pelo Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP). Especialista em Endocrinologia, Residência Médica (CNRM-MEC) no Hospital Naval Marcílio Dias (RJ). Coordenador da Equipe de Endocrinologia do Grupo Hospitalar LeForte-DASA, do Hospital São Luiz – Rede DOr e da Telemedicina Hospitalar do Grupo Hapvida-NDI.

Raul Dias dos Santos

Diretor da Unidade Clínica de Lípidos do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP). Professor Associado da FMUSP.

Roberto Jorge S. Franco

Médico pela Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp). Doutor em Medicina (Nefrologia) pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Pós-Doutorado na área de Hipertensão Arterial na Boston University School of Medicine sob chefia do Dr. Haralambos Gavras. Professor Titular de Nefrologia da Unesp. Nefrologista e Membro das Sociedades Brasileiras de Nefrologia (SBN), Cardiologia (SBC) e Hipertensão (SBH). Presidente da SBH (2015-2016). Experiência na área de Medicina, com ênfase em Nefrologia, atuando principalmente nos seguintes temas: Hipertensão Arterial, Insuficiência Renal, Hipertensão Clínica e Experimental. Orientador da Pós-Graduação do Departamento de Clínica Médica para mestrado e doutorado, tendo orientado até o momento 18 alunos, 9 de cada nível. Larga experiência em estudos clínicos, como Investigador Principal, atualmente, faz parte dos investigadores dos estudos brasileiros patrocinados pelo Ministério da Saúde, PREVER e ReHOT.

Rosa Ferreira dos Santos

Médica Coordenadora da Liga de Síndrome Metabólica da disciplina de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Médica da Unidade de Diabetes do HCFMUSP.

Samuel Padovani Steffen

Médico da Divisão de Cirurgia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP).

Walid El Andere

Doutor pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP). Mestre pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Área de atuação em Endocrinologia e Metabologia. Pesquisador no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (InCor-HCFMUSP). Especialista pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) e Associação Médica Brasileira (AMB).

Wilson Mathias Junior

Professor Livre-Docente na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Diretor da Unidade de Ecocardiografia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas (HC) da FMUSP. Professor Titular de Cardiologia, junto ao Departamento de Cardiopneumologia, da FMUSP.

Agradecimentos



Prezados colegas médicos e colaboradores, é com enorme prazer e gratidão que me dirijo a todos vocês neste momento especial, na conclusão de nossa obra *Diabetes e Doença Cardiovascular*. Como editor, sinto-me honrado com a colaboração de profissionais tão talentosos e dedicados, que empenharam seus conhecimentos e experiências para a elaboração dos diversos capítulos que compõem esta obra.

O livro que temos em mãos é resultado do árduo trabalho e da dedicação incansável de cada um de vocês. Ao compartilharem suas representações e vivências clínicas, vocês enriqueceram o conteúdo do livro e chegaram a uma referência valiosa para médicos, estudantes e profissionais de saúde que atuam no campo do diabetes e das doenças cardiovasculares.

A cada capítulo, os autores apresentaram informações e conhecimentos de forma clara e objetiva. Este livro é um marco na Medicina e na literatura científica, e sua qualidade é reflexo direto da competência e *expertise* dos profissionais que se uniram em prol deste projeto.

Ao encerrar esta mensagem, quero reiterar minha consideração e respeito por todos os colegas que tornaram este projeto possível. Que este livro seja apenas o começo de uma série de colaborações futuras, em benefício do avanço científico e da melhoria da qualidade de vida de nossos pacientes.

Com sinceros agradecimentos,

Luiz Antonio Raio Granja



Apresentação



Diabetes *mellitus* (DM) é uma das afecções mais comuns não infecciosas e a quarta causa de morte nos países desenvolvidos. Em 2020, calculou-se que 9,3% dos adultos entre 20 e 79 anos, ou seja, 463 milhões de pessoas já viviam com diabetes. Além disso, 1,1 milhão de crianças e adolescentes com menos de 20 anos apresentam diabetes tipo 1. Há uma década, em 2010, a projeção global do IDF para diabetes, em 2025, era de 438 milhões.¹

O DM compreende um grupo heterogêneo de alterações metabólicas que cursam com hiperglicemia e afetam o metabolismo de lipídios, proteínas e, principalmente, dos hidratos de carbono. Trata-se de uma deficiência relativa ou absoluta da secreção de insulina associada ou não a uma ação menor de insulina em seus órgãos-alvo, o que resulta em hiperglicemia. Com base na apresentação clínica e na etiopatogenia, o DM apresenta, entre outras, as duas formas clínicas espontâneas predominantes: o DM tipo 1 e o DM tipo 2. O DM tipo 1 ocorre especialmente em jovens, caracterizando-se por deficiência de secreção de insulina consequente à destruição imunológica da célula betapancreática, com a velocidade de destruição da célula betavariável. Já o DM tipo 2 ocorre frequentemente em indivíduos obesos, após a quarta década de vida, e se observam graus variáveis da secreção de insulina, geralmente associada a uma resistência periférica maior à ação do hormônio.²

O DM é uma doença crônica grave, porque se associa tanto ao desenvolvimento de alterações metabólicas agudas como ao desenvolvimento de complicações crônicas responsáveis pela grande mortalidade e morbidade da doença. As complicações crônicas têm como base fisiológica alterações neurológicas (neuropatia) e vasculares: microangiopáticas (retinopatia e nefropatia) e macroangiopáticas (doença coronariana e alterações vasculares periféricas), caracterizadas pela aterosclerose, fenômenos tromboembólicos e suas consequências.

A relação entre hiperglicemia e desenvolvimento das complicações crônicas do DM já foi estabelecida inequivocamente^{3,5,6,7,8}, estando também relacionada ao aumento da permeabilidade capilar^{8,9} e à disfunção das células endoteliais^{5,8-12}. A lesão endotelial tem sido implicada na gênese da micro e da macroangiopatia diabética^{4,5,10,12,13}. Embora a doença microvascular seja também comum em pacientes com DM do tipo 2, a doença macrovascular, particularmente a coronariana, é a maior complicação, e mais de 50% dos pacientes portadores de DM do tipo 2 morrem de doença aterosclerótica coronariana.^{20,21}

A doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) – definida como doença cardíaca coronária (DAC), doença cerebrovascular ou doença arterial periférica presumivelmente de origem aterosclerótica – é a principal causa de morbidade e mortalidade em indivíduos com diabetes e resulta em cerca de US\$ 37,3 bilhões em gastos cardiovasculares por ano associados ao diabetes¹⁷. Condições comuns que coexistem com diabetes tipo 2 (p. ex., hipertensão e dislipidemia) são fatores de risco claros para DCVA, e o próprio diabetes confere risco independente. Numerosos estudos mostraram a eficácia do controle de fatores de risco cardiovascular individuais na prevenção ou retardamento da DCVA em pessoas com diabetes. Além disso, grandes benefícios são observados quando vários fatores de risco cardiovascular são abordados simultaneamente. Sob o paradigma atual de modificação agressiva de fatores de risco em pacientes com diabetes, há evidências de que as medidas de risco de DAC em 10 anos entre adultos norte-americanos com diabetes melhoraram significativamente na última década¹⁸ e que a morbidade e mortalidade diminuíram^{19,20}.

A insuficiência cardíaca é outra causa importante de morbidade e mortalidade por doença cardiovascular. Estudos recentes demonstraram que as taxas de hospitalização por insuficiência cardíaca (ajustadas por idade e sexo) foram duas vezes maiores em pacientes com diabetes em comparação com aqueles sem a doença.^{21,22} Pessoas com diabetes podem ter insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) ou com fração de ejeção reduzida (ICFEr). A hipertensão é frequentemente um precursor da insuficiência cardíaca de qualquer tipo, e a ASCVD pode coexistir com qualquer um dos tipos de diabetes,²³ enquanto o infarto do miocárdio (IM) prévio é frequentemente um fator importante na ICFeR. As taxas de hospitalização por insuficiência cardíaca melhoraram em estudos recentes, incluindo pacientes com diabetes tipo 2, a maioria dos quais também tinha DCVA, com inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2).^{24,25} Para prevenção e tratamento tanto da DCVA quanto da insuficiência cardíaca, os fatores de risco cardiovascular devem ser avaliados sistematicamente pelo menos uma vez por ano em todos os pacientes com diabetes. Esses fatores de risco incluem tempo de diabetes, obesidade/sobrepeso, hipertensão, dislipidemia, tabagismo, história familiar de doença coronariana prematura, doença renal crônica e presença de albuminúria. Os fatores de risco modificáveis devem ser tratados conforme descrito nessas diretrizes. Notavelmente, a maioria das evidências que apoiam as intervenções para reduzir o risco cardiovascular no diabetes vem de ensaios de pacientes com diabetes tipo 2. Poucos estudos foram projetados especificamente para avaliar o impacto das estratégias de redução do risco cardiovascular em pacientes com diabetes tipo 1.

O diabetes é uma doença crônica complexa que requer cuidados médicos contínuos com estratégias multifatoriais de redução de risco, além do controle glicêmico. A educação e o apoio contínuos para o autogerenciamento do diabetes são fundamentais para prevenir complicações agudas e reduzir o risco de complicações a longo prazo. Existem evidências significativas que apoiam uma série de intervenções para melhorar os resultados do diabetes e suas comorbidades. Portanto, é recomendada uma abordagem abrangente para a redução do risco de complicações relacionadas ao diabetes. A terapia que inclui várias abordagens de cuidados baseados em evidências proporcionará redução complementar nos riscos de complicações microvasculares, renais, neurológicas e cardiovasculares. O manejo da glicemia, da pressão arterial e dos lipídios e a incorporação de terapias específicas com benefícios cardiovasculares e renais (conforme apropriado individualmente) são considerados elementos fundamentais na redução do risco global de diabetes e suas complicações.

Em vista disso, neste texto pretendemos demonstrar a intimidade existente entre DM e doença cardiovascular, que otimiza a identificação e possibilita estratégias intervencionais justificáveis nos pacientes de alto risco, buscando reduzir a morbiletalidade.

Luiz Antonio Raio Granja

Referências

1. IDF (ATLAS 2019).
2. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26(Suppl 1):S5-20.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14):977-86.
4. Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocr Rev* 2001; 22(1):36-52.
5. King GL. The role of hyperglycaemia and hyperinsulinaemia in causing vascular dysfunction in diabetes. *Ann Med*. 1996; 28(5):427-32.

6. Haller H, Drab M, Luft FC. The role of hyperglycemia and hyperinsulinemia in the pathogenesis of diabetic angiopathy. *Clin Nephrol* 1996; 46(4):246-55.
7. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333(2):89-94.
8. Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998; 47(6):859-66.
9. Valensi P, Behar A, Attalah M, Cohen-Boulakia F, Paries J, Attali JR. Increased capillary filtration of albumin in diabetic patients--relation with gender, hypertension, microangiopathy, and neuropathy. *Metabolism* 1998; 47(5):503-7.
10. Stehouver CDA, Lambert J, Donker AJM, van Hinsbergh VWM. Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. *Cardiovasc Res* 1997; 34:55-68.
11. Willians B. Factors regulating the expression of vascular permeability/vascular endothelial growth factor by human vascular tissue. *Diabetologia* 1997; 40:S118-20.
12. Cosentino F, Lüscher TF. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32(Suppl 3):S54-61.
13. Yue DK, McLennan SV, Turtle JR. Pathogenesis of diabetic microangiopathy: the roles of endothelial cell and basement membrane abnormalities. *Diabet Med* 1992; 9(3):218-23.
14. Pyyrälä K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 1987; 3(2):463-524.
15. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyyrälä 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.
16. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22(2):233-.
17. Associação Americana de Diabetes Custos econômicos do diabetes nos EUA em 2017. *Cuidados com diabetes* 2018; 41:917-28.
18. Gaede P, Lund-Anderson H, Parvin HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 580-1.
19. Bus JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al.; Associação Americana do Coração; Associação Americana de Diabetes. Prevenção primária de doenças cardiovasculares em pessoas com diabetes mellitus: uma declaração científica da American Heart Association e da American Diabetes Association. *Cuidados com diabetes* 2007;30:162-72.
20. Gaede P, Lund-Andersen H, Aparar HH, Pedersen O. Efeito de uma intervenção multifatorial na mortalidade em diabetes tipo 2. *N Engl J Med* 2008; 358:580-91.
21. Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr et al.; Investigadores do Registro REACH. Impacto do diabetes mellitus na hospitalização por insuficiência cardíaca, eventos cardiovasculares e morte: resultados em 4 anos do Registro de Redução de Aterotrombose para Saúde Continuada (REACH). *Circulação* 2015; 132:923-31.
22. McAllister DA, Leitura SH, Kerssens J et al. Incidência de internação por insuficiência cardíaca e letalidade entre 3,25 milhões de pessoas com e sem diabetes mellitus. *Circulação* 2018; 138:2774-86.
23. Lam CSP, Voors AA, de Boer RA, Solomon SD, van Veldhuisen DJ. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies. *Eur Heart J*. (2018) 39:2780–92. 10.1093/eurheartj/ehy301.
24. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada: dos mecanismos às terapias. *Eur Cor J* 2018; 39:2780-92.
25. Zinman B, Waner C, Lachin JM, et al.; Investigadores de RESULTADOS EMPA-REG. Empagliflozina, desfechos cardiovasculares e mortalidade no diabetes tipo 2. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-28.



Prefácio



“... a vida é doce, apesar de tudo que ocorre com os anos; o Diabetes, apesar da glicose em excesso é salgada para o coração e vasos, trazendo muitas complicações...”

Ramires JAF, 2022

Há cerca de 20 anos, numa reunião entre cardiologistas e diabetologistas, discutíamos pontos em comum entre as duas especialidades. Nesse dia, Bernardo Leo Wajchenberg e eu, vislumbrávamos sobre o quanto existia em comum entre o coração, os vasos e outros órgãos-alvo. Cerca de 35% dos cardiopatas possuem diabetes como fator de risco isolado e/ou associado e, paralelamente, 30% a 40% dos pacientes diabéticos apresentam ou morrem com cardiopatia. Portanto, muito teríamos que discutir e levar avante para o ensino e a pesquisa visando à proteção dos pacientes. Nesse dia, nasceu em nosso meio a cardio-diabetologia com muitas ideias.

Alguns anos depois, o Prof. Bernardo Leo Wajchenberg aposentou-se como Professor Titular de Endocrinologia da FMUSP e combinamos que ele viria para o InCor, com a concordância do Prof. Éder Quintão, então Professor Titular de Endocrinologia da FMUSP. Assim, iniciou-se o embrião desse novo ramo de duas especialidades: Cardiologia e Endócrino-Diabetologia.

Com a vinda do Beleleo (forma carinhosa como era chamado) para o InCor vieram com ele os Drs. Granja, Betti e Lerário, se formando, assim, um grupo que desenvolvia trabalhos científicos e orientações terapêuticas dos nossos pacientes, além de participar de protocolos internacionais de grande repercussão, como BARI 2D e FREEDOM.

Alguns anos depois, infelizmente, mais uma vez, reinou voz de discordância da vinda do tema diabetes para cá e o grupo deixou de existir. Mas, a semente continuou, e ainda hoje mantemos estudos e pesquisas sobre diabetes no InCor. Do grupo original permaneceu o Granja, responsável pelo tema diabetes e Editor deste volume.

Para externar essa experiência da cardio-diabetologia, Granja contou com a colaboração de vários colegas experientes e estudiosos sobre o tema. Ao todo são 22 capítulos que revelam a importância do tema e que, certamente, contribuirão para a prática clínica dos colegas leitores e, em especial, para os pacientes diabéticos e/ou cardiopatas que necessitam do melhor tratamento possível na atualidade.

Jose Antonio Franchini Ramires

*Professor Titular de Cardiologia
do Instituto do Coração do Hospital
das Clínicas da Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo*



Sumário



Capítulo 1

Diabetes e Aterosclerose – Fisiopatologia da Aterosclerose
do Paciente Diabético1
José Antonio Franchini Ramires

Capítulo 2

Evento Coronariano Agudo no Paciente Diabético7
Paulo Rizzo Genestreti ■ Luciano Moreira Baracioli ■ José Carlos Nicolau

Capítulo 3

Diabetes e Insuficiência Coronária Crônica.....21
Luiz Antônio Machado César ■ Nilson Tavares Poppi

Capítulo 4

Mortalidade do Diabético com Doença Cardiovascular29
Joaquim Barreto ■ Alexandre Soares ■ Andrei Carvalho Sposito

Capítulo 5

Análise Crítica dos Desenhos dos Estudos de Diabetes
e Doença Cardiovascular41
Desiderio Favarato ■ Carlos Alexandre Wainrober Segre

Capítulo 6

Diabetes e Miocardiopatia63
■ Fábio Fernandes ■ João Henrique Rissato

Capítulo 7

Diabetes e Insuficiência Cardíaca71
Antonio Carlos Pereira Barreto ■ Alfredo José Mansur

Capítulo 8

Diabetes e Hipertensão83
Luiz Aparecido Bortolotto

Capítulo 9

Diabetes Tipo 1 e Doença Cardiovascular93
Karla Fabiana Brasil Gomes ■ Giordana Maluf da Silva
■ Maria Elizabeth Rossi da Silva ■ Rosa Ferreira dos Santos

Capítulo 10	
Diabetes, Doença Cardiovascular e Gordura Ectópica	101
Cristiano Roberto Grimaldi Barcellos ■ João Carlos Ramos-Dias	
Capítulo 11	
Hipoglicemia e Risco Cardiovascular.....	113
Elaine do Reis Coutinho ■ José Francisco Kerr Saraiva	
Capítulo 12	
Diabetes – Rim – Coração	119
Roberto Jorge S. Franco ■ Luis Cuadrado Martin	
Capítulo 13	
Diabetes e Lípides	133
Raul Dias dos Santos ■ Ana Paula Chacra	
Capítulo 14	
Diabetes e Doença Vascular Periférica	149
José Augusto Monteiro	
Capítulo 15	
Papel da Ecodopplercardiografia na Avaliação do Idoso e do Diabético.....	179
Jeane M. Tsutsui ■ João César Nunes Sbrano ■ Wilson Mathias Junior	
Capítulo 16	
Diabetes, Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética.....	195
José de Arimateia Batista Araujo-Filho ■ Cesar Higa Nomura	
Capítulo 17	
Diabetes e Transplante Cardíaco	203
Germano Emílio Conceição Souza ■ Gustavo Arruda Braga	
Capítulo 18	
Cirurgia Cardíaca nos Pacientes Diabéticos.....	213
Fábio Antonio Gaiotto ■ Lucas Figueiredo Cardoso ■ Samuel Padovani Steffen	
Capítulo 19	
Cirurgia Metabólica no Paciente Diabético e Doenças Cardiovasculares	223
Hilton Telles Libanori ■ Allan Garms Marson	
Capítulo 20	
Diabetes e Doenças Cardiovasculares na Mulher.....	233
Antonio de Pádua Mansur	

Capítulo 21

Valvopatias Cardíacas e Diabetes *Mellitus*.....243

Layara Fernanda Lipari Denardi ■ Antonio S. de Santis

Capítulo 22

Estudos de Diabetes *Mellitus* e Doenças Cardiovasculares.....247

Walid El Andere

Índice Remissivo.....271

Diabetes e Aterosclerose – Fisiopatologia da Aterosclerose do Paciente Diabético

José Antonio Franchini Ramires

Introdução

A aterosclerose é uma doença que afeta todo ser humano. Alguns morrem das complicações ocasionadas pela aterosclerose (infarto do miocárdio, acidente cérebro vascular, doença vascular periférica) e outros, morrem com a aterosclerose, mas de doenças de outras causas.

Contudo, ninguém morre sem aterosclerose.

Uma explicação lógica para seu aparecimento/desenvolvimento pode ser pela extensão e interligação do sistema vascular com todos os órgãos e tecidos do corpo humano. O sistema circulatório macrovascular (transporte de sangue e micronutrientes) e o microvascular (irrigação e nutrição teciduais), tem uma área maior que dois campos de futebol. Por isso, qualquer órgão acometido com processo inflamatório, infeccioso ou imunológico lançará na circulação citocinas, quimiocinas e mobilização de células inflamatórias que circularão por todo o organismo mantendo contato e agredindo o endotélio vascular.

Essa agressão resultará em disfunção endotelial (DE), modificando a capacidade de produção e liberação de óxido nítrico (NO) e prostaciclina (PGI₂), dois compostos fundamentais para a proteção da integridade da parede vascular.

Doença milenar

A primeira descrição da aterosclerose ocorreu a mais de 3.500 anos¹, além de múmias egípcias com placas ateroscleróticas datadas de 1580 a.C.².

Além dessas descrições, ao longo dos séculos várias outras ocorreram: Hipócrates (460-370 a.C.)³, Erasístrato (300 a.C.)⁴ e outros.

Aterogênese

A primeira hipótese da aterogênese foi proposta por Karl Rokitansky⁵, após observar a presença de cristais de colesterol, células espumosas e necrose em placas arteriais. Rudolf Virshov⁶, contrapondo-se a Rokitansky, admitiu que a aterosclerose seria decorrente de três fatores: 1) alteração da parede vascular; 2) alteração do fluxo sanguíneo (estase); e 3) alteração dos constituintes do sangue (hipercoagulabilidade). Nessa época, ele comparou a rotura da placa com um abscesso.



Visão atual

Atualmente admite-se que a integridade do endotélio seja um aspecto fundamental para proteção vascular. O endotélio está envolvido com: homeostase vascular, regulação do tônus vascular, proliferação de célula muscular lisa vascular, migração de leucócito transendotelial, trombose e trombólise^{7,8}. Assim, a DE pode ser definida como alteração do equilíbrio, parcial ou total, entre vasoconstrição/vasodilatação, fatores que promovem/bloqueiem o crescimento, fatores pró-anticoagulantes e fatores pró-antiaterogênicos⁹. Por esse motivo, a DE tem papel basal no desenvolvimento da aterosclerose e comprometimento dos grandes vasos. No diabetes *mellitus* (DM), essa disfunção é responsável pelo desenvolvimento das complicações microvasculares¹⁰.

De acordo com a presença da DE, observa-se o envolvimento celular de diferentes classes de leucócitos; células mononucleares; monócitos, fagócitos mononucleares, macrófagos, linfócitos (T, Th1, Th2, CD4, CD8, B, células plasmáticas), polimorfonucleares (granulócitos e eosinófilos) e mastócitos.

A base molecular para explicar a interação e adesão, entre células mononucleares e células endoteliais, envolve a expressão de moléculas de adesão na superfície endotelial, promovendo a atração e ligação dos leucócitos.

As principais moléculas de adesão são: membros da superfamília de IgG (ICAM-1 e VCAM-1), (selectinas, p-selectina) e (integrinas, alfa-5 e beta-3).

As citocinas, mediadores proteicos inflamatórios e de imunidade, presentes na placa aterosclerótica, como fatores de necrose tumoral (TNF), podem induzir a expressão de moléculas de adesão leucocitária na superfície endotelial^{11,12}.

Um aspecto clínico a ser ressaltado é que na presença de fatores sistêmicos como: hipertensão arterial, hipercolesterolemia (LDL, VLDL, IDL, TG, quilomícron e Lp(a)) e fibrinogênio sérico elevado, podem exercer seu efeito ao longo de toda a circulação arterial.

No entanto, existem localizações mais predisponíveis: regiões de grande impacto pressórico (aorta ascendente, torácica e abdominal), regiões de grande desgaste energético (artérias coronárias), bifurcações, locais de maior estresse arterial e alto fluxo.

O LDL parece exercer seu papel na aterogênese como a via final comum para todos os fatores de risco cardiovascular. Outro ponto importante é que, independentemente do nível sérico do LDL ou de outras lipoproteínas aterogênicas, o acúmulo local e permanência da lipoproteína num segmento arterial promove alteração local na composição dos proteoglicanos. Neste caso, as partículas de LDL se ligariam, preferencialmente, a certas classes de proteoglicanos como heparan sulfato, elaborados pelas células musculares lisas e células endoteliais¹³. A alteração da síntese de proteoglicanos em regiões de hemodinâmica arterial alterada ou liberação de mediadores inflamatórios localizados em pontos arteriais, podem promover retenção de lipoproteínas, em especial o LDL, na região subendotelial da íntima¹⁴. Portanto, tanto com colesterol elevado como em níveis normais, há possibilidade de se desenvolver uma placa aterosclerótica. A apo B-100 ligada ao LDL contém sítios específicos para ligação aos proteoglicanos.

As partículas de LDL ligadas aos proteoglicanos tem grande suscetibilidade à oxidação e assim influenciam na expressão gênica da produção de moléculas de adesão^{15,16}.

Durante a aterogênese vários antígenos podem participar da estimulação aos linfócitos T: lipoproteínas modificadas (LDL oxidada ou outras lipoproteínas oxidadas, Lp(a)), proteínas de liberação de calor (Heat Shock Protein – HSP 65,60); outros antígenos (crípticos ou antígenos induzidos) e agentes infecciosos (herpes vírus humano, citomegalovírus, clamídia, pneumonia, micoplasma pneumonia, arqueia, helicobacter)^{17,19}.

No diabetes, além dos fatores expostos, existem fatores intrínsecos à doença, como:

a) Dependentes da menor produção ou ação insulínica:

- Maior produção de endotelina.
- Menor produção de membrana basal.
- Aumento do inibidor do plasminogênio.
- Redução da síntese proteica.
- Maior proliferação celular.

b) Efeitos adversos da hiperglicemia:

- Ativação da via dos polióis.
- Aumento dos produtos da glicação.
- Ativação da cascata de diacilglicerol-proteína.
- Aumento do estresse oxidativo.

Deste modo, todos esses fatores no diabetes podem exercer efeitos endoteliais, levando à DE e estimulando o aparecimento ou a evolução da placa aterosclerótica. Associadamente, o diabetes pode estimular o sistema renina angiotensina local tecidual, estimulando as alterações aterogênicas, como: maior estresse arterial, liberação de fatores autócrinos e parácrinos, aumento de migração e crescimento celular e aumento de expressão gênica para inibidor 1 do plasminogênio, aumento de fator tecidual, aumento de citocinas e de proteases e proteínas de matriz extracelular.

Se por um lado, a obstrução vascular é a maior expressão da aterosclerose; por outro, existem duas formas menos discutidas, mas quando presentes são de grande importância.

A primeira é a lesão dependente do grande aumento da espessura da parede arterial, difusa ao longo do trajeto da artéria. Nessa condição, a avaliação da luz arterial aparenta ser normal em todo o trajeto, sem obstrução, mas seu diâmetro pode estar reduzido de forma significativa, aparentando ser normal (Figura 1.1).

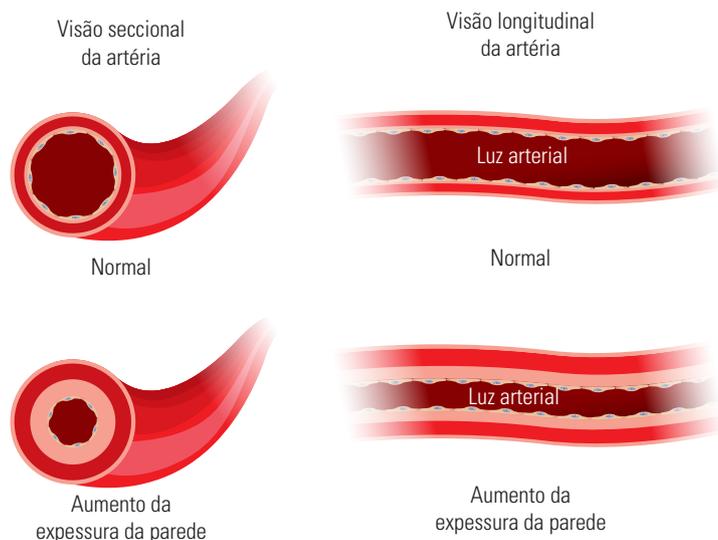


Figura 1.1 Alteração da luz arterial pelo aumento na espessura da parede arterial.

Os mecanismos envolvidos são vários, predominando a proliferação celular e maior produção de matriz celular e hiperplasia de músculo liso.

Outro fator que pode ser importante é o aumento da gordura perivascular, em todo o trajeto da artéria, mesmo em situações de processos agudos.

A segunda forma, é a dilatação da parede arterial formando ectasia e/ou aneurisma parietal²⁰. A ectasia²¹ é uma dilatação difusa (mais extensa) isolada ou múltipla e o aneurisma uma dilatação focal, também, isolada ou múltipla. O achado angiográfico da ectasia tem baixa prevalência variando de 0,3% a 5%.

Nesta forma, a complicação mais comum é a trombose arterial e em casos mais graves, menos comuns, a rotura da parede que produz hemorragias, geralmente fatais.

No aneurisma há destruição das três túnicas da parede arterial, produzida por processo inflamatório intenso e, em nossos achados a processo infeccioso concomitante.

Finalmente, vale a pena ressaltar que as placas ricas em colesterol, onde ocorre intenso processo inflamatório, são denominadas de placa em risco de rotura, independentemente de seu tamanho e grau de obstrução. Histologicamente, apresentam capa fibrótica fina e sensível a rotura pela ação da metaloproteinase 9.

As placas fibróticas, com baixíssimo teor de colesterol, são mais resistentes a roturas e o grau da obstrução produzida será o responsável pela manifestação clínica.

As placas calcificadas, cuja calcificação é parcial ou pontual, pode ser de risco pela atividade inflamatória permanente.

No entanto, o grau de calcificação arterial, mensurado pelo escore de cálcio não é sinônimo de obstrução, mas, de risco de aterosclerose, refletindo a sensibilidade e a suscetibilidade arterial às agressões de fatores tóxicos, inflamatórios e/ou infecciosos sobre o endotélio arterial. Vale lembrar que medicamentos como a estatina ao reduzirem ou reverterem o processo inflamatório, induzem a maior formação de colágeno intraplaca e, conseqüentemente, pode aumentar a calcificação com a estabilização da placa.

Referências

1. Davies MJ, Woolf N. Atherosclerosis: what is it and why does it occur? *Br Heart J*. 1993;69(1 Suppl): S3-11.
2. Ruffer MA. On arterial lesions found in Egyptian Mummies. *J Pathol Bacteriol*, 1911; 15:453.
3. Graul EH. *Environologie – Fakten und spekylationen*. Medicef, 1985; 1:1-24.
4. Kohn H. Zur Geschichte der Angina pectoris. *Zsahr Klin Med*, 1927; 106.
5. Rokitsansky C. *Pathologischen Anatomie Pumbeaebeitete Aufl., Bd I*. Wien: Braumiller und Siedel, 1855.
6. Virchow R. *Prebische Medicinal – Zeitung XV*; 1846:137-246.
7. Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med*, 1990; 323:27-36.
8. Lüscher TF Barton M *Biology of the endothelium*. *Clin Cardiol*, 1997; 20(11 Suppl 2): II-3-10.
9. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol*, 1997;30(2):325-33.
10. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 1993; 362(6423):801-9.

11. Cybulsky MI, Gimbrone MA. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science*, 1991;15;251(4995):788-91.
12. Poston RN, Haskard DO, Coucher JR, Gall NP, Johnson-Tidey RR. Expression of intercellular adhesion molecule-1 in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol*, 1992; 140:665-73.
13. Wight TN. The extracellular matrix and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 1995; 6(5):326-34.
14. Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hultén LM, Wiklund O et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature* 2002; 417(6890):750-4.
15. Lundstam U, Hurt-Camejo E, Olsson G, Sartipy P, Camejo G et al. Proteoglycans contribution to association of Lp(a) and LDL with smooth muscle cell extracellular matrix. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999; 19(5):1162-7.
16. Witztum JL, Berliner JA. Oxidized phospholipids and isoprostanes in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 1998; 9(5):441-8.
17. Higuchi ML, Sambiasi N, Palomino S, Gutierrez P, Demarchi LM et al. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in ruptured atherosclerotic plaques. *Braz J Med Biol Res*, 2000; 33(9):1023-6.
18. Higuchi ML, Castelli JB, Aiello VD, Palomino S, Reis MM et al. Great amount of *C. pneumoniae* in ruptured plaque vessel segments at autopsy. A comparative study with stable plaques. *Arq Bras Cardiol*, 2000; 74(2):149-51.
19. Ramires JA, Higuchi ML. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* are associated to inflammation and rupture of the atherosclerotic coronary plaques. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55 (1):2-9.
20. Esposito L, Di Maio M, Silverio A, Cancro FP, Bellino M et al. Treatment and Outcome of Patients With Coronary Artery Ectasia: Current Evidence and Novel Opportunities for an Old Dilemma. *Front Cardiovasc Med*, 2022; 8:805727.
21. Fontes RD, Hueb WA, Moraes CF, Ramires JA, Arie S et al. Aneurysm of the coronary arteries. *Arq Bras Cardiol*, 1986; 47(5):317-22.
22. Góis J, Higuchi ML, Reis M, Diament J, Sousa J et al. Infectious agents, inflammation, and growth factors: how do they interact in the progression or stabilization of mild human atherosclerotic lesions? *Ann Vasc Surg*, 2006; 20(5):638-45.