

Doença Arterial Coronária e Diabetes: do Tratamento Farmacológico aos Procedimentos de Revascularização

Marinella Patrizia Centemero¹, Juliano Caetano Cherobin¹, Karina Vasconcelos Ferreira De Conti¹, Louis Nakayama Ohe¹, Nicki Mallmann¹, Alexandre Abizaid¹, Michael E. Farkouh², Valentin Fuster²

RESUMO

O diabetes melito é atualmente considerado uma das doenças de maior prevalência no mundo ocidental, constituindo-se em verdadeira epidemia nas sociedades urbanizadas. Sua importância relaciona-se não apenas à incidência crescente, mas também ao vínculo intrínseco com a doença aterosclerótica, acarretando grande impacto na morbidade e mortalidade mundiais. A manifestação mais importante do comprometimento macrovascular causado pelo diabetes é a doença arterial coronária, em razão do processo precoce e acelerado de aterosclerose, o qual acarreta aumento da morbidade e da mortalidade nesses pacientes. O objetivo deste artigo de revisão é analisar a doença arterial coronária no paciente diabético, abordando os diversos aspectos envolvidos na associação dessas duas afecções: epidemiologia, fisiopatologia, peculiaridades clínicas e angiográficas, e seu manejo em relação ao tratamento farmacológico e aos procedimentos de revascularização, percutâneo e cirúrgico.

DESCRIPTORIOS: Diabetes mellitus. Doença da artéria coronariana. Revascularização miocárdica. Ponte de artéria coronária. Angioplastia transluminal percutânea coronária.

ABSTRACT

Coronary Artery Disease and Diabetes: from Drug Therapy to Revascularization Procedures

Diabetes mellitus is currently considered one of the most prevalent diseases in the western world and is a true epidemic in urbanized societies. Its importance is related not only to its increasing incidence, but also to its intrinsic relationship with atherosclerotic disease with a major impact on morbidity and mortality rates worldwide. The most important manifestation of the macrovascular involvement produced by diabetes is coronary artery disease due to the early and accelerated atherosclerosis process, which increases morbidity and mortality in these patients. The objective of this review is to analyze coronary artery disease in diabetic patients, approaching the different aspects involved in the association of these two pathologies: epidemiology, pathophysiology, clinical and angiographic characteristics and their management in relation to drug therapy and percutaneous and surgical revascularization procedures.

DESCRIPTORS: Diabetes mellitus. Coronary artery disease. Myocardial revascularization. Coronary artery bypass. Angioplasty, transluminal, percutaneous coronary.

O diabetes melito é atualmente considerado uma das doenças de maior prevalência no mundo ocidental, constituindo-se em verdadeira epidemia nas sociedades urbanizadas. Sua importância relaciona-se não apenas à incidência crescente, mas também ao vínculo intrínseco com a doença aterosclerótica, acarretando grande impacto na morbidade e mortalidade mundiais. Estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) revelam que pode ocorrer

aumento da prevalência mundial dessa enfermidade da ordem de 114% nos próximos 20 anos, levando ao surgimento de 330 milhões de novos pacientes¹. O Brasil segue essa tendência mundial, perfilando-se entre os dez países com maior número absoluto de indivíduos portadores de diabetes melito².

Esse crescimento acelerado deve-se, em parte, ao envelhecimento populacional e, também, às modificações nos hábitos de vida, que, por sua vez, elevam a prevalência da obesidade e do sedentarismo. A OMS calcula que aproximadamente 2,9 milhões de mortes a cada ano estejam relacionadas ao diabetes melito, o que corresponderia a 5,2% da mortalidade geral^{3,4}. Nesse contexto, é necessário lembrar que uma das principais causas de mortalidade relacionadas ao diabetes melito é a doença cardiovascular, especialmente a doença arterial coronária, responsável por grande

¹ Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – São Paulo, SP, Brasil.

² The Mount Sinai School of Medicine, Cardiovascular Institute – New York, NY, Estados Unidos.

Correspondência: Marinella Centemero. Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – Ibirapuera – São Paulo, SP, Brasil – CEP 04012-180
E-mail: mpcentemero@yahoo.com.br

Recebido em: 11/5/2009 • Aceito em: 2/8/2009

parte dos óbitos entre os adultos (60% a 80%). A presença do diabetes melito é considerada fator de risco cardiovascular independente tanto em homens quanto em mulheres, elevando em cerca de duas a quatro vezes a probabilidade de desenvolver eventos maiores, comparativamente àqueles indivíduos sem diabetes melito⁵⁻⁸.

Seu impacto econômico, portanto, é considerável. Nos Estados Unidos, estima-se que o paciente diabético apresente custo médico anual quatro vezes maior que um não-diabético⁹. No Brasil, as estimativas do custo direto causado pela doença giram em torno de US\$ 3,9 bilhões/ano¹⁰.

IMPORTÂNCIA E IMPACTO DA PRESENÇA DE DIABETES MELITO NA FISIOPATOLOGIA DA ATEROSCLEROSE CORONÁRIA

A manifestação mais importante do comprometimento macrovascular causado pelo diabetes melito é a doença arterial coronária, em decorrência do processo precoce e acelerado de aterosclerose que acomete os diabéticos, o qual acarreta aumento da morbidade e da mortalidade nesses pacientes^{11,12}.

Um estudo interessante publicado por Virmani et al.¹³ analisou as características morfológicas da árvore coronária em pacientes portadores ou não de diabetes melito e que sofreram morte súbita. Evidenciou-se que os diabéticos apresentavam porcentual superior de infartos cicatrizados, placas ateroscleróticas com centro necrótico maior, menor quantidade de colágeno, aumento da lipoproteína de baixa densidade (LDL) oxidada e do teor lipídico, além de infiltrados linfocitário e macrocítico mais intensos e aterosclerose significativa com acometimento difuso e distal.

Por sua vez, a introdução do ultrassom coronário trouxe importantes contribuições, permitindo a caracterização dos padrões da aterosclerose coronária e o remodelamento arterial. Nos diabéticos, as pesquisas revelam presença de lesões difusas, calcificação mais acentuada na placa e diminuição do remodelamento adaptativo da placa de ateroma¹⁴. Nicholls et al.¹⁵ realizaram revisão sistemática de cinco estudos envolvendo 2.237 pacientes randomizados para estudos controlados de progressão de aterosclerose coronária e submetidos a ultrassom, com o objetivo de caracterizar a progressão da doença e o remodelamento arterial em pacientes diabéticos¹⁵. Esse estudo revelou que, além de apresentar mais fatores de risco, os diabéticos demonstraram maior porcentual de volume de placa comparativamente aos não-diabéticos ($40,2 \pm 0,9\%$ vs. $37,5 \pm 0,8\%$; $P < 0,0001$), com forte correlação entre essa variável e os níveis de hemoglobina glicada ($r = 0,22$; $P = 0,0003$). Além disso, os diabéticos apresentaram luz arterial menor e progressão mais rápida do volume da placa em relação aos não-diabéticos e redução significativa da membrana elástica externa e do volume da luz arterial nos pacientes tratados com insulina. Os autores concluem que os portadores de diabetes melito

têm aterosclerose coronária mais extensa e remodelamento arterial compensatório inadequado. Sendo assim, a progressão acelerada da placa observada nesse subgrupo, a despeito do uso de medicações específicas (estatinas e inibidores da enzima de conversão), aponta para a necessidade do desenvolvimento de novas estratégias para reduzir a aterosclerose nesses pacientes.

FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA NO PACIENTE DIABÉTICO

A fisiopatologia das graves complicações associadas ao diabetes melito está relacionada a várias características de ordem biológica, clínica e angiográfica. O diabetes melito altera a função de vários tipos de células, incluindo as endoteliais, as musculares lisas e as plaquetas. O conjunto de anormalidades associadas, como a hiperglicemia crônica, a dislipidemia e a resistência à insulina, acarreta franca disfunção endotelial, facilitando a progressão aterosclerótica, em especial no território coronário (Figura 1)¹⁶.

Sabe-se que o endotélio compõe uma interface metabolicamente ativa entre o sangue e os tecidos, realizando a modulação do fluxo sanguíneo, o transporte de nutrientes, a coagulação e a migração de leucócitos. Além disso, ele também sintetiza importantes substâncias bioativas, como o óxido nítrico, as quais regulam a estrutura e a função dos vasos sanguíneos. O óxido nítrico inibe, de forma geral, o processo aterosclerótico e exerce função protetora sobre o aparelho cardiovascular¹⁷. No diabético, a presença da hiperglicemia crônica bloqueia a enzima óxido nítrico sintetase, diminuindo a produção da substância em questão e aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio, principalmente o ânion superóxido, o que altera todo o conjunto de ações reguladoras que o óxido nítrico exerce na parede arterial. O diabetes melito também diminui a vasodilatação dependente do endotélio antes mesmo da formação da placa de ateroma. Segundo Prior et al.¹⁸, a alteração da reatividade endotelial coronária representa uma das manifestações mais precoces da doença vascular e é elemento-chave no desenvolvimento da aterosclerose. Essa anormalidade ocorre não apenas nos indivíduos diabéticos, mas também nos intolerantes à glicose e naqueles portadores de resistência à insulina, ainda sem graves alterações metabólicas.

Paralelamente, a adesão endotelial de linfócitos T e macrófagos e sua migração através da íntima levam à instabilidade da placa aterosclerótica¹⁶. Vale ressaltar que nos diabéticos ocorre maior tendência à agregação plaquetária e à produção de tromboxanos, além de aumento da produção de trombina, do fator de Von Willebrand, de fibrinogênio e da expressão das glicoproteínas Ib na superfície das plaquetas. Simultaneamente temos diminuição de anticoagulantes endógenos (proteína C e antitrombina III) e maior expressão de fator tecidual (pró-coagulante potente), o que contribui para a exacerbação de um estado de grande

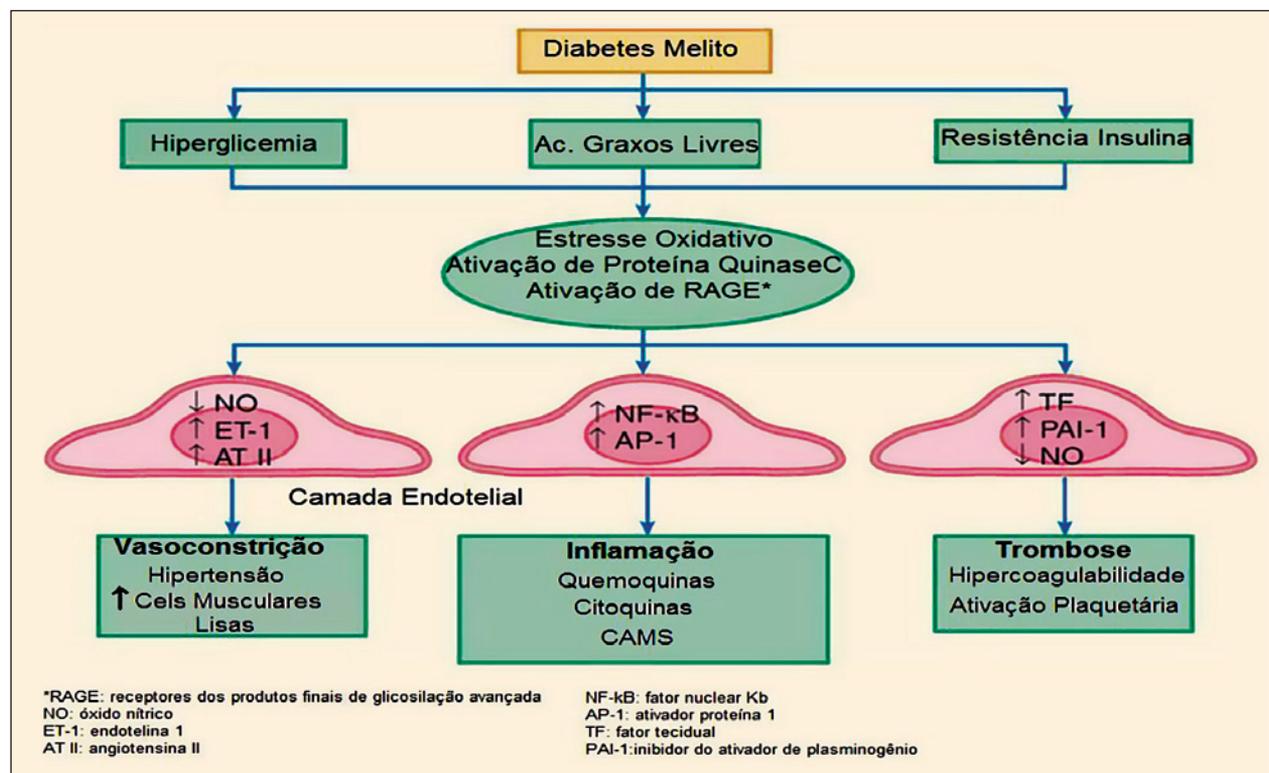


Figura 1 - Diagrama demonstrando a fisiopatologia da doença arterial coronária no diabético. (Adaptado de Creager et al.¹¹)

potencial pró-trombótico habitualmente observado nesses pacientes¹⁶.

DEFINIÇÃO E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA A DETECÇÃO DO DIABETES MELITO

O diabetes melito é considerado como um grupo de doenças metabólicas caracterizadas pela presença de hiperglicemia e que resultam de defeitos na secreção de insulina (diabetes melito tipo 1) ou resistência à insulina (diabetes melito tipo 2). Os critérios para a classificação dos distúrbios glicometabólicos são estabelecidos pela OMS e pela *American Diabetes Association* (ADA)¹⁹. Define-se o diagnóstico de diabetes melito quando: duas mensurações da glicemia de jejum (pelo menos oito horas após a última refeição) são ≥ 126 mg/dl ou quando os valores da glicemia duas horas após sobrecarga com 75 g de glicose são ≥ 200 mg/dl. A presença de sintomas típicos (poliúria, polidipsia e perda de peso) associados a níveis de glicemia ≥ 200 mg/dl em medidas aleatórias, ou seja, independentemente do tempo em que a última refeição foi realizada, também caracterizam o diagnóstico de diabetes melito.

TRATAMENTO DO DIABÉTICO COM DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA

Além da necessidade do controle dos principais fatores de risco de doença arterial coronária associa-

dos ao diabetes melito, como hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e tabagismo, outros fatores modificáveis são a dieta hipercalórica e o sedentarismo, que acarretam a obesidade. As modificações no estilo de vida demonstraram ter efeito benéfico no controle da glicemia, da pressão arterial e do perfil lipídico, além de serem custo-efetivas²⁰. A dieta e a atividade física são essenciais e devem ser implementadas como tratamento de primeira linha em todos os pacientes diabéticos.

Otimização do controle glicêmico

Para o tratamento do diabetes melito tipo 2, diversos ensaios clínicos controlados, especialmente o programa *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), tiveram papel preponderante no estabelecimento dos alvos glicêmicos ideais que resultam na diminuição das complicações microvasculares a longo prazo. Segundo a recomendação da ADA, o objetivo é a obtenção de níveis de HbA1c inferiores a 7% para todos os pacientes sem o desencadeamento de episódios graves de hipoglicemia²¹⁻²³.

No entanto, permanece a controvérsia a respeito da melhor estratégia farmacológica para atingir o controle glicêmico ótimo em pacientes diabéticos com doença arterial coronária²⁴. A metformina e as sulfonilureias são os antidiabéticos orais de primeira linha mais comumente utilizados e recomendados pela ADA.

Em pacientes obesos, a metformina constitui o tratamento preferencial, porque reduz a glicemia, em geral não aumenta o peso, e está associada a baixos índices de ocorrência de episódios de hipoglicemia e a poucos efeitos colaterais^{25,26}. Por sua vez, as sulfonilureias aumentam a secreção pancreática de insulina e são a primeira escolha no tratamento farmacológico de pacientes não obesos, embora causem algum aumento inicial de peso. Em pacientes obesos que não toleram a metformina ou apresentam disfunção renal, as glitazonas podem ser uma alternativa. Entretanto, estudos recentes demonstraram que a rosiglitazona pode estar associada a aumento do risco de eventos cardiovasculares²⁷. Outras alternativas farmacológicas incluem secretagogos de insulina não pertencentes à classe das sulfonilureias (metiglinidas: nateglinida e repaglinida) e inibidores da alfa-glicosidase (acarbose e miglitol), que reduzem a hiperglicemia pós-prandial por diminuir a absorção gastrointestinal dos carboidratos²⁶. A associação de vários antidiabéticos orais pode retardar a necessidade de utilização da insulina. Quando o controle glicêmico não atinge as metas desejáveis com a combinação de vários fármacos por via oral existe a indicação formal para a administração de insulina²⁴.

Recentemente foram publicadas pesquisas de grande relevância com o intuito de avaliar a relação entre o controle rígido da glicemia e a ocorrência de desfechos cardiovasculares nos diabéticos tipo 2. Dentre elas destacamos os estudos *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation* (ADVANCE)²⁸, *The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group* (ACCORD)²⁹, *Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes* (VADT)³⁰ e *Steno-2*³¹ e *UKPDS-10 anos*²⁵.

O ADVANCE foi um estudo randomizado, controlado e multicêntrico, envolvendo 11.140 portadores de diabetes melito tipo 2 acompanhados por cinco anos, divididos em dois grupos: controle convencional *versus* controle intensivo da glicemia, este último utilizando a glicazida com liberação modificada associada a outras drogas (metformina, glitazonas, acarbose ou insulina) de modo a obter níveis de HbA1c $\leq 6,5\%$. No grupo do tratamento convencional, os pacientes poderiam usar outras sulfonilureias que não a glicazida. Os objetivos primários incluíram eventos cardiovasculares maiores (morte de causas cardiovasculares, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral não-fatais) e microvasculares maiores (desenvolvimento de nefropatia ou piora desta e retinopatia)²⁸.

Seus resultados após acompanhamento médio de cinco anos revelam que no grupo submetido ao controle intensivo da glicemia houve redução dos níveis da HbA1c (média de 6,5%) e taxas significativamente menores de eventos combinados macro e microvasculares comparativamente ao grupo com controle

convencional [respectivamente, 18,1% vs. 20%, intervalo de confiança (IC): 0,82-0,98; P = 0,01], assim como redução significativa de eventos microvasculares (9,4% vs. 10,9%, IC: 0,77-0,97; P = 0,01), primariamente atribuídos à grande diminuição da incidência de nefropatia (4,1% vs. 5,2%, IC: 0,66-0,93; P = 0,006) e sem alteração na ocorrência de retinopatia. Por outro lado, não houve efeito significativo do controle glicêmico rigoroso na ocorrência de eventos macrovasculares maiores e morte de causa cardiovascular ou outra origem. Episódios graves de hipoglicemia, embora raros, ocorreram mais frequentemente no grupo com tratamento intensivo (2,7% vs. 1,5%; P < 0,001). Dessa forma, os autores concluem que o tratamento intensivo utilizando a glicazida modificada associada a outros fármacos levou à redução de risco relativo da ordem de 10% na ocorrência combinada de eventos macro e microvasculares, primariamente à custa da diminuição de 21% na ocorrência ou piora de nefropatia. Tal fato é de grande importância porque a lesão renal está fortemente associada ao aumento de risco de eventos vasculares, insuficiência renal crônica e morte em pacientes com diabetes melito. Apesar de o estudo não ter mostrado diferença estatisticamente significativa na redução dos eventos macrovasculares, isso não exclui o potencial benefício do controle intensivo do diabetes melito nesses pacientes.

Os resultados do estudo ADVANCE²⁸ contrastam com aqueles obtidos pelo ACCORD²⁹, ensaio randomizado, englobando mais de 10 mil portadores de diabetes melito tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco cardiovascular adicionais. Essa pesquisa investigou a relação entre controle glicêmico intensivo com o intuito de manter níveis de hemoglobina glicada abaixo de 6% *versus* controle convencional (HbA1c entre 7% e 7,9%) e a redução de eventos cardiovasculares combinados nesses pacientes (morte de causa cardiovascular, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral não-fatais). Seus resultados revelaram aumento significativo da mortalidade cardiovascular no grupo com controle glicêmico intensivo comparativamente ao grupo controle (respectivamente, 2,6% vs. 1,8%, IC: 1,04-1,75; P = 0,02), o que levou à interrupção do estudo 17 meses antes da data prevista para seu término. Também se verificou maior incidência de hipoglicemia, ganho de peso e retenção de fluidos no tratamento intensivo em relação ao tratamento convencional, além de menor incidência de infarto agudo do miocárdio não-fatal (respectivamente, 3,6% vs. 4,6%, IC: 0,62-0,92; P = 0,004).

A análise individualizada dos episódios de hipoglicemia, as eventuais diferenças no uso de drogas prescritas (incluindo a rosiglitazona) e o ganho de peso não explicam a diferença de mortalidade entre os grupos. Os pesquisadores sugerem que a maior mortalidade no grupo que atingiu níveis de HbA1c em

torno de 6,4% (controle intensivo) poderia estar associada às estratégias adotadas para esse tratamento, tais como: intensidade e velocidade da redução dos níveis de HbA1c; mudanças no regime de tratamento com alterações dos tipos e doses das medicações; eventuais interações das diversas classes de drogas usadas em doses altas e seus efeitos colaterais; além da combinação de todos esses fatores com as características clínicas de cada paciente.

O estudo VADT³⁰, recentemente publicado, verificou o efeito do controle glicêmico rigoroso nas taxas de eventos cardiovasculares em 1.791 portadores de diabetes melito tipo 2 de longa duração (média de 11,5 anos) com tratamento não otimizado. Esses pacientes foram randomizados para receber terapia de controle rigoroso da glicemia (redução de 1,5% nos níveis de HbA1c) versus terapia convencional. O objetivo primário do estudo foi analisar o tempo decorrido entre a randomização e a ocorrência de eventos cardiovasculares maiores (desfecho composto por morte de origem cardíaca, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, cirurgia vascular, doença coronária não-revascularizável e amputação de membro por gangrena de origem isquêmica).

Seus resultados demonstraram que, após seguimento de 5,6 anos, a média dos níveis de HbA1c foi de 8,4% no grupo convencional e de 6,9% no grupo intensivo. Não houve diferenças significativas entre os dois grupos na ocorrência dos eventos cardiovasculares maiores anteriormente descritos, bem como nas taxas de mortalidade por qualquer causa e complicações microvasculares. Além disso, a incidência de eventos adversos, principalmente hipoglicemia, foi mais frequente naqueles pacientes que receberam controle rigoroso da glicemia (24,1%), comparativamente àqueles tratados de forma convencional (17,6%). Os pesquisadores concluem que o tratamento intensivo do diabetes melito em pacientes previamente mal controlados não apresentou impacto significativo na ocorrência de eventos cardiovasculares maiores, morte ou complicações microvasculares.

Os autores chamam a atenção para o fato de que o VADT³⁰, assim como o ADVANCE²⁸ e o ACCORD²⁹, avaliaram pacientes diferentes e com abordagens terapêuticas diversas, porém chegaram a conclusões semelhantes: o controle intensivo da glicemia não reduz eventos cardiovasculares em pacientes portadores de diabetes melito tipo 2 (Tabela 1).

Entretanto, o estudo possui algumas limitações: 1. a maioria dos pacientes é do sexo masculino, o que dificulta a extrapolação de seus resultados para as mulheres e outros subgrupos; 2. ocorreram mudanças na terapêutica farmacológica do diabetes melito, sendo possível que novos medicamentos apresentem resultados diferentes; 3. o melhor controle dos outros fatores de risco [níveis de LDL e lipoproteína de alta

densidade (HDL), peso e pressão arterial] poderia influir na aparente ausência de benefício do tratamento intensivo do diabetes melito; 4. outra possibilidade a se considerar é que o controle rigoroso do diabetes melito pode ter efeito benéfico mais tardio, o que ocorreu, por exemplo, nos estudos *Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (DCCT-EDIC)²³ e UKPDS-10 anos²⁵.

Vale ressaltar que, apesar de os estudos ACCORD, ADVANCE e VADT compararem o tratamento intensivo ao convencional no controle de pacientes com diabetes melito tipo 2, as pesquisas diferem em muitos aspectos. No ADVANCE, os pacientes eram obrigatoriamente tratados com a glicazida no início do tratamento, enquanto no ACCORD não havia restrições ao tipo de tratamento. Além do mais, o uso da rosiglitazona foi muito mais frequente nos pacientes do ACCORD (92% no tratamento intensivo). Recentemente esse fármaco foi associado a aumento do risco de infarto agudo do miocárdio e eventos cardíacos maiores em uma meta-análise realizada por Nissen e Wolski²⁷. Apesar desse fato, os investigadores do ACCORD concluíram que a rosiglitazona não teve efeito na maior taxa de morte encontrada no grupo de controle intensivo²⁹. A maior frequência de uso de rosiglitazona e também de insulina pode explicar o maior ganho de peso encontrado nos pacientes do grupo intensivo (3,5 kg, em média). Como as taxas de eventos cardiovasculares foram menores que o previsto tanto no grupo com controle intensivo como naquele com controle convencional, esses estudos refletem a qualidade e a eficiência do tratamento farmacológico atualmente disponível, fundamentais para o manejo eficaz do diabetes melito³¹⁻³⁴.

Está claro atualmente que o controle das complicações macrovasculares nos pacientes com diabetes melito requer tratamento multifatorial. É necessário avaliar outros fatores de risco, como pressão arterial, perfil lipídico, tabagismo, sedentarismo e obesidade. Tal estratégia foi analisada no estudo Steno-2, no qual foram comparados os efeitos de uma abordagem multifatorial associada ao controle mais rígido da glicemia versus o tratamento convencional em 160 pacientes com diabetes melito tipo 2 e microalbuminúria, em período médio de acompanhamento de 7,8 anos. O objetivo primário do estudo foi a ocorrência de morte por qualquer causa ao final de 13 anos de evolução³¹. Nos pacientes tratados de forma multifatorial e intensa, a estratégia compreendia o ajuste na dieta, a realização de exercício físico, a cessação do tabagismo, o controle pressórico e do perfil lipídico, e a prescrição de inibidores de enzima conversora da angiotensina, aspirina e estatinas. O estudo concluiu que esse tipo de intervenção diminuiu significativamente a mortalidade global (IC: 0,32-0,89; P = 0,02), a morte de origem cardíaca (IC: 0,19-0,94; P = 0,01) e os eventos

TABELA 1
Resultados principais dos estudos
ACCORD, ADVANCE e VADT

	ACCORD Int vs. Conv	ADVANCE Int vs. Conv	VADT Int vs. Conv
Eventos cardiovasculares maiores (morte/IAM/AVC)	6,9% vs. 7,2% P = 0,16	10% vs. 10,6% P = 0,32	29,5% vs. 33,5% P = 0,14
Morte por qualquer causa	5% vs. 4% P = 0,04	8,9% vs. 9,6% P = 0,28	10,5% vs. 11,4% P = 0,62
Hipoglicemia grave	16,2% vs. 5,1% P < 0,001	2,7% vs. 1,5% P < 0,0001	17,6% vs. 24,1% P = 0,05
Eventos microvasculares maiores (nefropatia)	N/A	4,1% vs. 5,2% P = 0,006	8,8% vs. 8,8% P = 0,99
Eventos micro e macrovasculares maiores	N/A	18,1% vs. 20% P = 0,01	N/A

AVC = acidente vascular cerebral; Conv = convencional; IAM = infarto agudo do miocárdio; Int = intensivo; N/A = não avaliado.

cardiovasculares (IC: 0,25-0,67; $P < 0,001$), além de também reduzir o risco de nefropatia ($P = 0,04$), retinopatia ($P = 0,02$) e neuropatia autonômica em relação aos pacientes tratados de forma tradicional (Figuras 2 e 3).

Na conclusão, os autores enfatizam que a abordagem intensiva com a utilização de vários fármacos e a modificação do estilo de vida têm benefício inquestionável e sustentado em relação à ocorrência de complicações vasculares e na incidência de morte cardíaca e de todas as causas.

Por fim, o importante estudo UKPDS, cuja publicação inicial de 1998 não demonstrava efeitos significativos do controle glicêmico rigoroso na incidência das complicações macrovasculares²², revela agora, em 2008, novos e surpreendentes resultados após dez anos de seguimento desses pacientes²³. Foram acompanhados anualmente 3.277 diabéticos após o término do estudo original, que realizou a randomização entre o tratamento convencional e o intensivo, sem que houvesse posteriormente qualquer tentativa específica de manter os pacientes no grupo para o qual haviam sido alocados. Os pesquisadores analisaram os eventos clínicos combinados previamente especificados seguindo o princípio da intenção de tratamento e de acordo com o grupo de randomização. Os achados revelaram que no grupo de pacientes que utilizaram sulfonilureias ou insulina houve redução duradoura (dez anos) do risco relativo de qualquer evento relacionado a diabetes melito (9%; $P = 0,04$), doença microvascular (24%; $P = 0,001$), infarto agudo do miocárdio (15%; $P = 0,01$) e morte de qualquer etiologia (13%; $P = 0,007$). No grupo que usou metformina também houve redução significativa e duradoura do risco de ocorrência de eventos relacionados a diabetes melito (21%; $P = 0,01$), infarto agudo do miocárdio

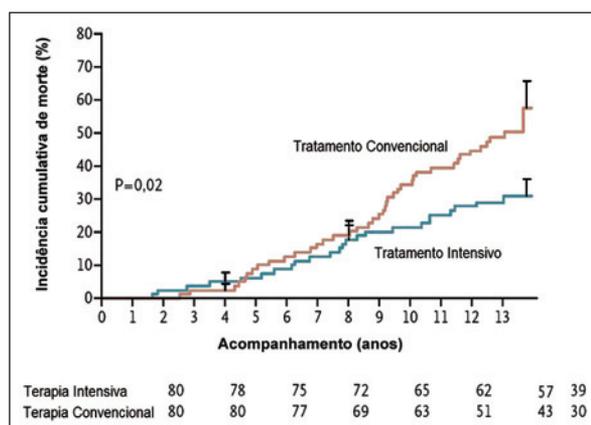


Figura 2 - Incidência de morte por qualquer causa em diabéticos comparando os grupos tratamento convencional e tratamento intensivo. (Adaptado de Gaede et al.³¹)

(33%; $P = 0,005$) e morte por qualquer causa (27%; $P = 0,002$). Esses resultados ocorreram apesar de a diferença nos níveis da HbA1c entre os grupos com tratamento intensivo e tratamento convencional ter se perdido precocemente.

Os pesquisadores enfatizam que o legado do controle glicêmico intenso é duradouro e está associado a redução significativa dos riscos de infarto agudo do miocárdio, morte global e doença microvascular³⁵.

Terapia antiplaquetária

A prevenção primária de doença arterial coronária é indicada em diabéticos com idade acima de 40 anos e fatores de risco associados (tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, obesidade, história familiar de doença arterial coronária e presença de microalbuminúria) ou naqueles portadores de diabetes melito há mais de

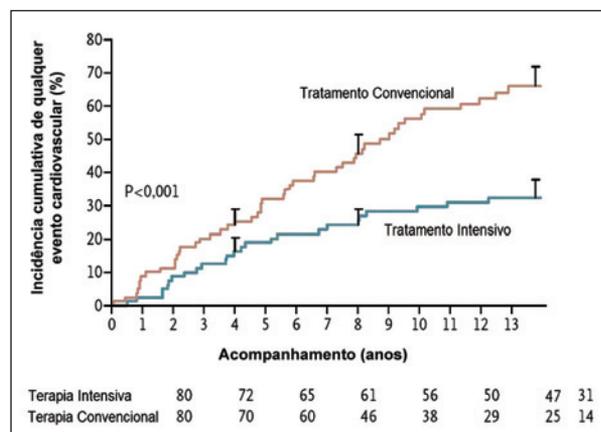


Figura 3 - Incidência de eventos cardiovasculares em diabéticos comparando os grupos tratamento convencional e tratamento intensivo. Eventos cumulativos: eventos cardiovasculares maiores, morte por causa cardiovascular, acidente vascular cerebral não-fatal, infarto agudo do miocárdio não-fatal, revascularização e amputação. (Adaptado de Gaede et al.³¹)

dez anos. A prevenção secundária com aspirina em diabéticos com diagnóstico de doença arterial coronária é mandatória, e aqueles pacientes com intolerância a esse fármaco podem fazer uso de outro antiplaquetário, como os tienopiridínicos^{3,19,26}.

Controle da hipertensão arterial e dislipidemia

A meta a ser atingida no tratamento da hipertensão arterial sistêmica em pacientes diabéticos é a obtenção de níveis de pressão arterial $\leq 130 \times 80$ mmHg e $\leq 120 \times 80$ mmHg naqueles com infarto agudo do miocárdio prévio. A redução do risco de eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos com o tratamento anti-hipertensivo rigoroso, particularmente com a utilização de inibidores da enzima conversora da angiotensina, fármacos com propriedades vasoprotetoras e renoprotetoras, foi demonstrada em alguns ensaios clínicos^{21,36}.

Por sua vez, a redução dos lipídeos por meio do tratamento com as estatinas em portadores de diabetes melito tipo 2 é um elemento crucial na prevenção da aterosclerose coronária. O tratamento da dislipidemia é indicado em pacientes diabéticos com idade ≥ 40 anos ou diabéticos mais jovens com fatores de risco adicionais para doença arterial coronária. As metas do tratamento envolvem a obtenção de níveis de LDL < 100 mg/dl, triglicerídios < 150 mg/dl e HDL > 40 mg/dl (nas mulheres, o valor deve ser > 50 mg/dl). Pacientes portadores de diabetes melito e doença arterial coronária devem atingir alvos metabólicos ainda mais baixos de LDL. Segundo o *The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*, o *Heart Protection Study* e vários outros estudos, os valores devem ser inferiores a 70 mg/dl^{37,38}. Dessa forma, a IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose de 2007 recomenda que a meta de LDL

< 70 mg/dl seja fortemente considerada para os diabéticos, uma vez que estes têm risco equivalente aos dos portadores de doença aterosclerótica³⁹.

PROCEDIMENTOS DE REVASCULARIZAÇÃO EM PACIENTES DIABÉTICOS

Os diabéticos representam aproximadamente 25% de todos os pacientes submetidos a procedimentos de revascularização, cirúrgicos ou percutâneos, a cada ano e infelizmente apresentam pior evolução quando comparados aos não-diabéticos. Especificamente em relação ao tratamento cirúrgico, várias pesquisas revelam maior morbidade e mortalidade perioperatória nos diabéticos submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica. Tal fato está provavelmente relacionado à ocorrência de infarto transoperatório, infecções, insuficiência respiratória, e complicações renais e cerebrais, prolongando a internação hospitalar⁴⁰⁻⁴². Alterações cognitivas constituem outro problema bem conhecido no período perioperatório da cirurgia de revascularização miocárdica. Algumas pesquisas sugerem que as disfunções neurocognitivas são piores nos pacientes diabéticos submetidos a circulação extracorpórea, o que provavelmente reflete um padrão diferente e peculiar da circulação cerebral nesses indivíduos. Alguns estudos apontam o diabetes melito como preditor independente para eventos cerebrovasculares no perioperatório⁴³.

Embora a cirurgia de revascularização miocárdica seja a estratégia clássica recomendada para o tratamento dos diabéticos portadores de doença arterial coronária multiarterial desde a divulgação dos resultados do estudo BARI^{44,45}, que revelaram maior mortalidade aos cinco anos de evolução naqueles tratados pela angioplastia com o balão quando comparados àqueles submetidos a cirurgia (35% vs. 19%) e melhor sobrevivência deste último grupo aos cinco e dez anos de evolução (respectivamente, 80,6% vs. 65,5%, $P = 0,003$ e 57,9% vs. 45,5%, $P = 0,025$) (Figura 4), os recentes e importantes avanços obtidos no campo de intervenção coronária percutânea podem levar à mudança no paradigma da revascularização coronária nos diabéticos.

É preciso enfatizar que os achados do BARI não refletem a realidade atual das técnicas de intervenção percutânea, como a utilização rotineira de stents, a progressiva incorporação dos stents farmacológicos que reduziram de forma expressiva as taxas de reestenose coronária, o emprego de antiplaquetários muito eficazes (ticlopidina/clopidogrel/inibidores da glicoproteína IIb/IIIa), além de novos fármacos antidiabéticos e hipolipemiantes para o adequado controle metabólico da doença.

Cirurgia de revascularização miocárdica versus stents não-farmacológicos

A introdução dos stents na prática da cardiologia intervencionista permitiu a elevação dos níveis de

sucesso primário, diminuiu as complicações hospitalares (morte, infarto do miocárdio e necessidade de revascularização de emergência), além de reduzir indiscutivelmente as taxas de reestenose e, por consequência, a revascularização do vaso-alvo. Era, portanto, necessária e justa a reavaliação das duas estratégias, agora incorporando os stents no tratamento da doença multiarterial. Quatro estudos randomizados foram realizados no final da década de 90, comparando os stents convencionais à cirurgia no tratamento da doença multiarterial: *Arterial Revascularization Therapies Study I (ARTS I)*⁴⁶, *Stent or Surgery (SoS)*⁴⁷, *Argentine Randomized Trial of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Versus Coronary Artery Bypass Surgery in Multivessel Disease II (ERACI II)*⁴⁸ e *Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS-II)*⁴⁹.

Um dos mais expressivos foi o ARTS I, realizado entre abril de 1997 e junho de 1998, englobando 1.205 pacientes em 67 centros e com expressiva participação brasileira do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e do Instituto do Coração da Universidade de São Paulo⁴⁶.

Seus resultados revelaram que, ao final de um ano de acompanhamento clínico, as duas técnicas de revascularização apresentaram taxas semelhantes de morte, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, embora a necessidade de nova revascularização tenha sido mais frequente no grupo tratado pelos stents comparativamente àquele tratado pela cirurgia de revascularização do miocárdio (21% vs. 3,8%). Conseqüentemente, a sobrevivência livre de todos os eventos, incluindo procedimentos adicionais de revascularização, foi maior nos pacientes submetidos a cirurgia. A causa dessa diferença relacionou-se em grande parte à ocorrência de reestenose coronária, elevada em pacientes multiarteriais, diabéticos e em lesões complexas.

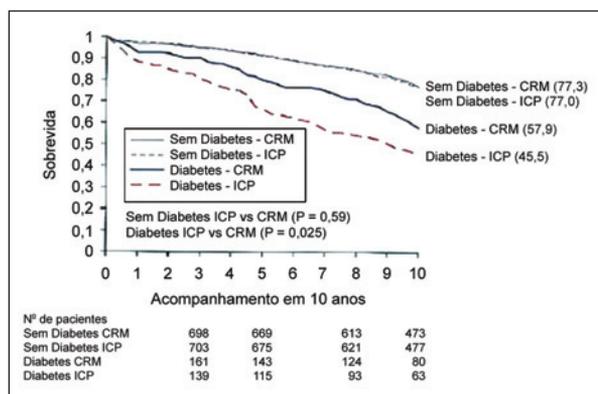


Figura 4 - Curvas de sobrevivência de pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica e intervenção coronária percutânea com balão em pacientes multiarteriais diabéticos e não-diabéticos. (Adaptado de BARI Investigators.⁴⁵). CRM = cirurgia de revascularização miocárdica; ICP = intervenção coronária percutânea.

Merece destaque especial a análise dos diabéticos no estudo ARTS I⁵⁰, que corrobora os dados obtidos anteriormente com o BARI: maior taxa de mortalidade (6,3% vs. 3,1%) nos pacientes tratados pelo implante dos stents e sobrevivência livre de eventos adversos a médio prazo nitidamente inferior comparativamente aos outros grupos. Vale ressaltar que no grupo cirúrgico a ocorrência de acidente vascular cerebral foi alta, comparativamente àquela do grupo stent (Tabela 2).

A sobrevivência livre de todos os eventos em cinco anos foi menor nos diabéticos submetidos a revascularização percutânea relativamente aos diabéticos submetidos a cirurgia (45% x 75,5%; $P < 0,001$) e a incidência de eventos cardiovasculares adversos foi superior nos diabéticos em comparação aos não-diabéticos, o que foi atribuído em grande parte às altas taxas de revascularização adicional. Em decorrência dessas evidências clínicas após cinco anos de acompanhamento clínico, o estudo ARTS I sugeriu que a cirurgia seria o tratamento ideal de revascularização nos diabéticos multiarteriais comparativamente ao tratamento percutâneo utilizando stents não-farmacológicos (Tabela 3)⁵⁰.

Recentemente, Daemen et al.⁵¹ publicaram os resultados de uma meta-análise, avaliando 3.051 pacientes participantes dos estudos ARTS I, ERACI II, MASS-II e SoS, acompanhados por um período de cinco anos, que corroboram os resultados anteriormente discutidos, ou seja, os eventos cardiovasculares maiores foram semelhantes nos grupos submetidos a implante de stents não-farmacológicos e a cirurgia (16,7% vs. 16,9%; $P = 0,69$) e a ocorrência de nova revascularização foi significativamente maior no grupo percutâneo (29% vs. 7,9%; $P < 0,001$).

Quando apenas o subgrupo de diabéticos (543 pacientes, 18%) é analisado, verifica-se que a incidência acumulada de morte, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral nos diabéticos foi similar nos

TABELA 2
Eventos cardíacos maiores em pacientes diabéticos aos 12 meses no estudo ARTS I

Eventos	Stent (n = 112)	Cirurgia (n = 96)	P
Morte	6,3%	3,1%	0,347
AVC	1,8%	6,3%	0,147
IAM	6,3%	5,2%	0,78
Nova cirurgia	8,9%	0%	0,002
Nova ICP	16,1%	3,1%	0,002
Sem eventos	60,7%	82,3%	< 0,001

AVC = acidente vascular cerebral; IAM = infarto agudo do miocárdio; ICP = intervenção coronária percutânea; n = número de pacientes.

TABELA 3
Eventos cardíacos adversos em pacientes diabéticos ao final de cinco anos no estudo ARTS I

Eventos	Stent (n = 112)	Cirurgia (n = 96)	P
Morte	13,4%	8,3%	0,27
AVC	6,3%	7,3%	0,79
IAM	10,7%	7,3%	0,47
Nova revascularização	42,9%	10,4%	< 0,001
Qualquer evento	54,5%	25%	< 0,001

AVC = acidente vascular cerebral; IAM = infarto agudo do miocárdio; n = número de pacientes.

dois tipos de tratamento, percutâneo e cirúrgico (21,4% vs. 20,9%; P = 0,9). Todavia, o risco de sofrer nova revascularização foi três vezes maior naqueles tratados por intervenção coronária percutânea em relação àqueles submetidos a cirurgia (29,7% vs. 9,2%; P < 0,001).

A despeito desses resultados desfavoráveis do tratamento percutâneo, a escolha do método ideal de revascularização nos diabéticos multiarteriais ainda não está resolvida. Novas estratégias farmacológicas que visam ao controle agressivo dos níveis glicêmicos e dos fatores de risco relacionados à doença arterial coronária associados a uma terapia antiplaquetária moderna e eficiente que inclui fármacos como a aspirina, o clopidogrel e, em casos selecionados, os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, aliados ao surgimento dos stents farmacológicos com eluição de medicamentos com propriedades antiproliferativas e imunossupressoras, podem ter profundo impacto na evolução tardia desses pacientes. Com esse arsenal terapêutico à disposição podemos pressupor que a redução da progressão da aterosclerose coronária, dos eventos isquêmicos agudos e das taxas de reestenose certamente contribuirá para aumentar a eficácia tardia do tratamento percutâneo nesse importante subgrupo de pacientes.

Stents farmacológicos: solução para o tratamento de pacientes diabéticos multiarteriais?

Recentemente, o sirolimus, um macrolídeo citostático com propriedades antiproliferativas e anti-inflamatórias, liberado a partir de stents recobertos por um polímero durável, demonstrou resultados bastante favoráveis, com redução da reestenose para níveis inferiores a 10%. Registros iniciais realizados em nosso meio⁵² e posteriormente estudos multicêntricos randomizados revelaram significativa diminuição da hiperplasia intimal no primeiro ano após o implante dos stents, o que também promoveu a redução significativa das taxas de reestenose coronária (da ordem de 80%) e de suas indesejáveis repercussões clínicas: recorrência de angina e procedimentos adicionais de revascularização^{53,54}.

Resultados semelhantes foram obtidos com os stents revestidos com o paclitaxel^{55,56}.

Atualmente já estão disponíveis stents farmacológicos de segunda e terceira gerações, que se destacam por possuírem polímeros com características especiais (biocompatíveis ou biodegradáveis) associados a poderosos fármacos pertencentes à "família limus", como o biolimus^{57,58}, o zotarolimus^{59,60} e o everolimus^{61,62}, e combinados a plataformas metálicas com materiais e desenhos inovadores. Essa nova geração de stents farmacológicos tem apresentado resultados promissores e deverá ser testada em ensaios randomizados que contemplem situações clínicas e angiográficas de maior complexidade, como aquelas relacionadas ao diabetes melito.

Inicialmente aplicados em pacientes com perfis de risco clínico e angiográfico favoráveis, os excelentes resultados obtidos com os stents farmacológicos incentivaram a expansão de suas indicações para o tratamento de subgrupos de alta complexidade: diabéticos, multiarteriais, portadores de reestenose intrastent, e aqueles com aterosclerose coronária difusa em vasos de pequeno calibre, bifurcações e enxertos venosos. O impacto da utilização desses stents nessas situações adversas, as quais denominamos "mundo real", tem sido minuciosamente investigado. Recentemente, Daemen et al.⁶³ realizaram o estudo ARTS II, registro não-randomizado, envolvendo 607 pacientes, no qual os stents com sirolimus foram utilizados em pacientes multiarteriais e sua evolução clínica foi comparada aos pacientes tratados com stents convencionais ou cirurgia incluídos no estudo ARTS I. A análise do subgrupo de diabéticos do estudo ARTS II, envolvendo 159 (26%) pacientes, dos quais 18% eram dependentes de insulina, revela um cenário clínico e angiográfico de mais alta complexidade em comparação aos diabéticos tratados no ARTS I: maior incidência de dislipidemia, lesões longas, calcificadas, do tipo C, maior porcentual de doença triarterial e maior número de lesões tratadas por paciente. Apesar do cenário desfavorável, a evolução clínica de três anos demonstra resultados bastante satisfatórios, com porcentuais menores (embora sem significância estatística) de morte, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral nos diabéticos tratados com stents com eluição de sirolimus comparativamente aos grupos cirúrgico e percutâneo do ARTS I. Os procedimentos adicionais de revascularização, em especial nova intervenção percutânea, foram significativamente mais frequentes nos diabéticos tratados com stents farmacológicos (14,5%) versus aqueles tratados por cirurgia (4,2%, risco relativo: 1,97; P < 0,01). Por outro lado, não se observaram diferenças na incidência global de eventos cardiovasculares maiores entre esses dois grupos (27,7% vs. 17,7%; P = 0,10) (Tabela 4).

Não poderíamos deixar de mencionar outros dois ensaios clínicos, cujos resultados foram recentemente

revelados: *Synergy Between PCI with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX)*⁶⁴ e *Coronary Artery Revascularization In Diabetes (CARDIA)*⁶⁵.

O estudo SYNTAX foi realizado em 85 centros e englobou 1.800 pacientes portadores de doença triarterial complexa (acometimento dos três vasos epicárdicos principais) ou lesões graves de tronco de coronária esquerda, que foram randomizados para serem submetidos a cirurgia ou intervenção coronária percutânea com stents com paclitaxel (Taxus). Seus objetivos primários incluíram a presença de eventos cardíacos e cerebrovasculares maiores (morte global, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e nova revascularização) ao final de 12 meses. Seus resultados revelam que a intervenção percutânea utilizando stents farmacológicos em situações de altíssima complexidade não foi melhor que a cirurgia para a revascularização desses pacientes, pois os eventos cardíacos e cerebrovasculares foram significativamente maiores naqueles tratados percutaneamente (17,8% vs. 12,1% para cirurgia; $P = 0,0015$), uma diferença de 7,7%, que não preencheu os critérios de “não inferioridade” estabelecidos em 6,6% para a intervenção coronária percutânea. Vale ressaltar que essa diferença entre os tratamentos decorreu de novos procedimentos de revascularização no grupo percutâneo relativamente ao cirúrgico (respectivamente, 13,7% vs. 5,9%; $P < 0,0001$). É interessante observar que, exceto por essa desigualdade, as taxas combinadas de morte global, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral foram praticamente idênticas nos dois grupos de tratamento (7,6% vs. 7,7%; $P = 0,98$). Também é relevante o fato de que a incidência de acidente vascular cerebral foi significativamente mais alta no grupo cirúrgico comparativamente ao percutâneo (2,2% vs. 0,6%; $P = 0,003$)⁶⁴.

Uma das mais importantes características do SYNTAX é o fato de ter realmente incluído pacientes com características anatômicas extremamente complexas para a intervenção coronária percutânea, o que podemos denominar de “mundo real da prática clínica”, sem os artificialismos de um estudo randomizado com população altamente selecionada, o que sempre gerou críticas da parte dos cirurgiões. Nesse sentido, os pesquisadores desenvolveram uma classificação anatômica das lesões coronárias, denominada “escore SYNTAX”, uma contribuição bastante original do estudo e que demonstrou ter grande impacto nos tratamentos de revascularização, particularmente o percutâneo. Com a adoção desse escore, que classifica os pacientes em três categorias (baixo risco = 0-22; moderado risco = 23-32; e alto risco = ≥ 33) levando em consideração a presença de determinadas características anatômicas da lesão (trombos, calcificações, tortuosidade, dominância, número de lesões, segmentos envolvidos por lesão, oclusão total, bifurcação, localização aorto-ostial, além de doença difusa e vasos de pequeno calibre), demonstrou-se que a intervenção coronária percutânea com stents farmacológicos apresenta bons resultados clínicos e performance comparável à da cirurgia em pacientes com escores de risco baixo e intermediário. Por outro lado, aqueles com risco alto (≥ 33) definitivamente se beneficiam com o tratamento cirúrgico. Outro mérito do estudo foi revelar que é possível tratar percutaneamente, de forma adequada e segura, as lesões de tronco de coronária esquerda, antes território exclusivo da cirurgia cardíaca. Dessa forma, o SYNTAX representa um refinamento na prática clínica ao comparar as duas técnicas de revascularização em um cenário anatômico completamente diverso, revelando uma nova perspectiva no tratamento da aterosclerose coronária.

TABELA 4
Evolução clínica de três anos em pacientes diabéticos do estudo ARTS II (ICP com stent farmacológico) comparativamente a pacientes do ARTS I (cirurgia e ICP com stent não-farmacológico)

Eventos cardiovasculares maiores (3 anos)	ARTS II (n = 159) ICP SF	ARTS I (n = 98) CRM	ARTS I (n = 112) ICP SNF
Morte	8 (5%)	5 (5,2%)	8 (7,1%)
AVC	4 (2,5%)	5 (5,2%)	5 (4,5%)
IAM	3 (1,9%)	3 (3,1%)	8 (7,1%)
CRM	6 (3,8%)	0 (0%)	11 (9,8%)
ICP repetida	23 (14,5%)	4 (4,2%)	21 (18,8%)
Eventos cardiovasculares maiores	44 (27,7%)	17 (17,7%)	53 (47,3%)
Trombose de stent (30 dias)	2 (1,3%)	-	8 (7,1%)

Adaptado de Daemen et al.⁶³

AVC = acidente vascular cerebral; CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; IAM = infarto agudo do miocárdio; ICP = intervenção coronária percutânea; ICP SF = intervenção coronária percutânea com stent farmacológico; ICP SNF = intervenção coronária percutânea com stent não-farmacológico; n = número de pacientes.

Especificamente em relação aos diabéticos, o estudo SYNTAX incluiu 452 pacientes (36% em uso de insulina), sendo 221 tratados por cirurgia e 231, com stents farmacológicos (Taxus). Os resultados de um ano revelam taxas semelhantes de morte, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral nos diabéticos submetidos a revascularização percutânea ou cirúrgica. Todavia, procedimentos adicionais de revascularização foram significativamente mais frequentes naqueles tratados por intervenção percutânea, mesmo com a utilização de stents farmacológicos, o que contribuiu para a ocorrência de maiores taxas de eventos adversos totais nesse subgrupo (Figura 5).

Quando os pacientes são analisados em relação ao tipo de tratamento farmacológico empregado para o controle da glicemia, verifica-se que o percentual de novas revascularizações é significativamente maior naqueles submetidos ao tratamento percutâneo com stent Taxus em relação ao tratamento cirúrgico, independentemente da utilização de insulina ou hipoglicemiantes orais.

Outro fato interessante diz respeito ao perfil metabólico dos pacientes e sua influência na ocorrência de eventos cardíacos maiores ao final de 12 meses. A diferença na ocorrência de eventos adversos entre os tratamentos percutâneo e cirúrgico acentua-se progressivamente de acordo com a gravidade da apresentação clínica, sendo menor nos portadores de síndrome metabólica e expressiva nos diabéticos com Hb glicada > 7% e naqueles tratados com insulina (Figura 6).

Já o estudo CARDIA, ainda não publicado, comparou a intervenção coronária percutânea (com stents farmacológicos em 71% dos casos) à cirurgia especificamente nos diabéticos multiarteriais (510 pacientes) e analisou a ocorrência de morte, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral e revascularização adicional ao final de um ano. Seus resultados revelaram equivalência entre as duas técnicas de revascularização em relação às taxas combinadas de morte, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (intervenção coronária percutânea 11,6% vs. cirurgia 10,2%; $P = 0,63$). Todavia, novos procedimentos de revascularização foram mais frequentes nos tratados por intervenção coronária percutânea (9,9%) relativamente àqueles submetidos a cirurgia (2%; $P = 0,001$), ao passo que a incidência de acidente vascular cerebral foi maior neste último grupo (2,5% vs. 0,4%; $P = 0,09$). É necessário enfatizar que o estudo não apresentou poder estatístico suficiente para comprovar a “não inferioridade” do tratamento percutâneo comparativamente ao cirúrgico e que um terço dos stents utilizados não eram farmacológicos, o que compromete parcialmente os resultados da pesquisa, visto que as taxas de reestenose são maiores com esse tipo de prótese⁶⁵.

Atualmente, está em curso um importante estudo clínico randomizado, envolvendo grande número de

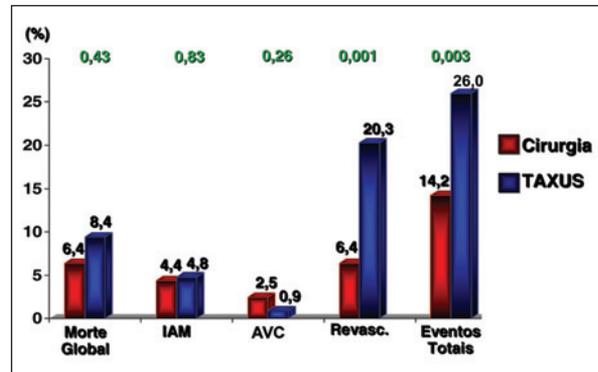


Figura 5 - Eventos cardiovasculares maiores ao final de um ano em pacientes diabéticos submetidos a tratamento cirúrgico ou percutâneo no estudo SYNTAX. AVC = acidente vascular cerebral; IAM = infarto agudo do miocárdio; Revasc.: revascularização.

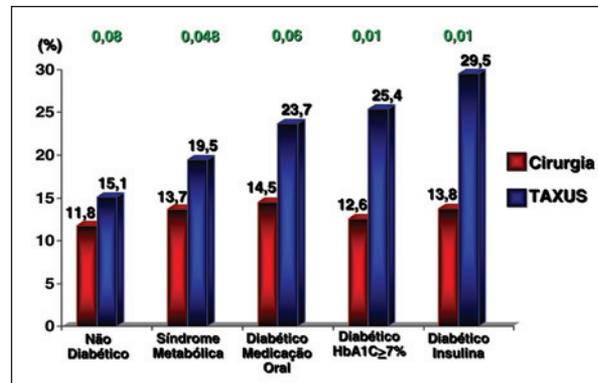


Figura 6 - Eventos cardiovasculares maiores de acordo com o perfil metabólico em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico ou percutâneo no estudo SYNTAX.

pacientes (FREEDOM), com a finalidade de analisar o desempenho da revascularização percutânea com o emprego de stents farmacológicos no tratamento de pacientes diabéticos multiarteriais comparativamente à cirurgia de revascularização miocárdica. Adicionalmente, o estudo irá investigar o papel do tratamento farmacológico do diabetes melito e dos fatores de risco associados⁶⁶.

Nesse ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado e patrocinado pelo *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) serão incluídos 2 mil pacientes portadores de diabetes melito e doença arterial coronária de dois e três vasos (excluindo lesão significativa de tronco de coronária esquerda), com angina ou evidência objetiva de isquemia e angiografia revelando lesões adequadas para a revascularização percutânea e cirúrgica (randomização 1:1). O tratamento farmacológico de todos os pacientes prevê a utilização de aspirina indefinidamente e clopidogrel por pelo menos um ano em ambas as formas de revascularização, além de controle rigoroso dos fatores de risco (HbA1c inferior

a 7%; LDL < 70 mg/dl; pressão arterial com níveis inferiores a 130 x 80 mmHg e cessação do tabagismo), associados a mudança do estilo de vida.

Durante a intervenção percutânea recomenda-se o uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa (abciximab) e após o procedimento deve-se monitorar de forma sistemática os marcadores de lesão miocárdica [creatina quinase (CK) total, creatina quinase fração MB (CK-MB) e troponina]. No tratamento cirúrgico, recomenda-se fortemente a utilização da artéria torácica interna esquerda para a revascularização da artéria descendente anterior em todos os pacientes, e, se possível, também de outros enxertos arteriais para a revascularização dos demais territórios. Os pacientes serão acompanhados por um período de três a cinco anos, sendo o objetivo primário do estudo verificar a ocorrência de eventos como morte por todas as causas, infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral ao final de cinco anos. Os objetivos secundários incluem a ocorrência de eventos cardiovasculares maiores (morte, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e nova revascularização) aos 30 dias e ao final de um ano, sobrevivência ao final de um, dois e três anos, e análises de custo-efetividade.

PROCEDIMENTOS DE REVASCULARIZAÇÃO VERSUS TRATAMENTO CLÍNICO OTIMIZADO EM DIABÉTICOS PORTADORES DE DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA MENOS AGRESSIVA

No estudo BARI-2D, multicêntrico, randomizado, com inclusão de 2.800 diabéticos portadores de angina estável ou isquemia silenciosa, uni ou multiarteriais, foram analisadas duas outras questões. A primeira diz respeito à abordagem terapêutica da doença arterial coronária propriamente dita, com randomização para tratamento clínico otimizado (utilizando betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina, hipolipemiantes e aspirina) versus procedimentos de revascularização percutânea ou cirúrgica, decididos conjuntamente pelo cardiologista e seu paciente. Em todos os casos, os participantes do estudo receberam tratamento farmacológico agressivo para o controle dos fatores de risco associados. Os pacientes alocados para o tratamento clínico poderiam sofrer procedimentos de revascularização quando necessário no decorrer do estudo. A segunda questão refere-se ao método escolhido para o controle da glicemia: com medicamentos que aumentam a secreção e/ou o aporte de insulina ou com fármacos que diminuem a resistência a esse hormônio. Em ambos os casos, o alvo metabólico foi a obtenção de níveis de HbA1c \leq 7%. O objetivo primário do estudo verificou a mortalidade global ao final de cinco anos e os objetivos secundários incluíram a combinação de eventos como morte, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral no mesmo período⁶⁶.

Esse desenho 2 x 2 multifatorial do estudo teve por objetivo responder a dois questionamentos: 1. se

a progressão da doença arterial coronária pode ser alterada favoravelmente em pacientes com diabetes melito tipo 2 por medicamentos que aumentam a secreção endógena de insulina ou por aqueles que diminuem a resistência a ela, independentemente da realização de procedimentos de revascularização; 2. se procedimentos de revascularização modificam favoravelmente a evolução clínica dos diabéticos com doença estável e com lesões coronárias não complexas.

Seus resultados, revelados em junho no congresso da ADA-2009 e simultaneamente publicados na revista *New England Journal of Medicine*, demonstram dados bastante interessantes.

A taxa de sobrevivência ao final de cinco anos não diferiu significativamente no grupo submetido a procedimentos de revascularização percutânea ou cirúrgica (88,3%) e naquele que recebeu tratamento clínico otimizado (87,8%; $P = 0,97$). Resultados similares foram observados entre os grupos tratados com medicamentos que reduziram a resistência à insulina ("sensibilizadores", 88,2%) e aqueles que aumentaram a secreção ou o aporte de insulina ("provedores", 87,9%; $P = 0,89$). Paralelamente, a sobrevivência livre de eventos cardiovasculares adversos também não diferiu entre os quatro grupos: 77,2% nos revascularizados e 75,9% naqueles tratados clinicamente ($P = 0,70$); e 77,7% no grupo que recebeu medicamentos sensibilizadores e 75,4% naqueles tratados com provedores de insulina ($P = 0,13$). Outros eventos adversos foram semelhantes, embora a incidência de hipoglicemia grave tenha sido mais frequente nos pacientes que receberam medicamentos provedores de insulina (9,2%) comparativamente àqueles tratados com os sensibilizadores (5,9%; $P = 0,003$).

Outro importante achado de estudo diz respeito ao efeito da revascularização na ocorrência de eventos cardiovasculares, a qual foi significativamente menor no grupo submetido a cirurgia associada ao tratamento com drogas sensibilizadoras à ação da insulina (18,7%), em comparação ao grupo tratado clinicamente (32%; $P = 0,002$). Tal diferença foi atribuída à redução da ocorrência de infarto agudo do miocárdio não-fatal. Por outro lado, o percentual de eventos cardiovasculares foi semelhante entre os pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea e aqueles com manejo clínico.

Contudo, alguns tópicos do estudo merecem atenção especial:

1. A randomização foi estratificada de acordo com o método de revascularização (intervenção coronária percutânea ou cirurgia de revascularização do miocárdio), o qual foi determinado pelo médico assistente como o mais apropriado para cada paciente. O estudo não teve como objetivo comparar os resultados a longo prazo entre a intervenção percutânea e o tratamento cirúrgico.

2. Ao final de cinco anos, 42,1% dos pacientes do grupo de tratamento clínico otimizado foram submetidos a procedimentos de revascularização.
3. Entre os 765 pacientes tratados por intervenção coronária percutânea, 20,7% foram submetidos a procedimentos multiarteriais, 34,7% dos quais receberam stents farmacológicos e 56%, stents convencionais. Após a aprovação dos stents farmacológicos em 2003, 61% dos procedimentos percutâneos utilizaram esse tipo de prótese.
4. Pacientes designados para cirurgia apresentavam doença arterial coronária mais extensa (acometimento triarterial frequente), lesão proximal da artéria descendente anterior, oclusões coronárias crônicas e antecedente de infarto agudo do miocárdio prévio.
5. O nível de vigilância e o controle adequado dos fatores de risco no estudo BARI-2D foram muito mais rigorosos que os observados em grandes registros. É, portanto, improvável que esse grau de otimização do tratamento clínico seja atingido no mundo real da prática clínica, o que traz à baila a questão da aplicabilidade e da generalização de tais resultados.

Por outro lado, é importante ressaltar que o estudo FREEDOM foi delineado para detectar eventuais diferenças nos objetivos primários (morte, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral) num período médio de quatro anos e analisará quais pacientes diabéticos poderão se beneficiar de um tipo específico de revascularização (intervenção coronária percutânea vs. cirurgia de revascularização do miocárdio). Assim, essa pesquisa representa uma oportunidade real e confiável para a avaliação do manejo clínico otimizado em pacientes diabéticos portadores de doença arterial coronária multiarterial e complexa.

FREEDOM e BARI-2D, dois importantes estudos especificamente dirigidos aos diabéticos, responderão de forma complementar a grande parte das dúvidas relativas ao manuseio desses pacientes, tanto em relação à terapia farmacológica da doença arterial coronária e do diabetes melito como também determinando o real papel dos procedimentos de revascularização associados ao melhor tratamento clínico disponível.

Recomendações atuais para o tratamento do diabético portador de doença arterial coronária

As diretrizes atuais de intervenção coronária percutânea enfatizam sistematicamente a vantagem do tratamento cirúrgico em diabéticos multiarteriais. Entretanto, na falta de resultados advindos de estudos randomizados de grande porte especialmente elaborados para essa população e com poder estatístico adequado para detectar diferenças na ocorrência de eventos clínicos, o julgamento clínico adequado e baseado nas

evidências atualmente disponíveis tem papel crucial na decisão da melhor estratégia de revascularização nos pacientes portadores de diabetes melito. Embora a intervenção coronária percutânea com a utilização dos stents farmacológicos tenha, sem dúvida, reduzido a diferença na ocorrência de eventos cardiovasculares maiores (principalmente a necessidade de procedimentos adicionais de revascularização) quando comparada à revascularização com stents convencionais, a real efetividade da abordagem percutânea em pacientes diabéticos multiarteriais ainda está por ser estabelecida, inclusive num tema particularmente espinhoso, o binômio custo-efetividade^{67,68}.

Seja qual for a estratégia de revascularização escolhida, estudos sugerem as seguintes recomendações: 1. se o tratamento escolhido for a cirurgia, deve-se tentar utilizar pelo menos um enxerto arterial, de preferência a mamária interna esquerda, para a revascularização da artéria descendente anterior e manter controle glicêmico perioperatório rígido (glicemia < 200 mg/dl) por meio da infusão contínua de insulina; 2. se a opção for a intervenção coronária percutânea, o uso dos stents farmacológicos é fortemente recomendado, assim como a utilização dos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, em especial na vigência de síndrome coronária aguda.

O controle sistemático e minucioso do diabetes melito e dos outros fatores de risco é fundamental para a obtenção de bons resultados clínicos a curto e longo prazos, influenciando nas taxas de reestenose coronária e na progressão da doença arterial coronária. Paralelamente recomenda-se a utilização de terapia antiplaquetária dupla (aspirina + tienopiridínico) por pelo menos um ano após o implante de stents farmacológicos, com o intuito de evitar a ocorrência de trombose tardia das próteses. Classicamente, o diabetes melito tem sido identificado como fator preditor de oclusão trombótica dos stents pela presença de lesões complexas e pela maior tendência à hipercoagulabilidade.

CONCLUSÕES

Os procedimentos de revascularização exercem papel importante na redução da carga isquêmica nos diabéticos multiarteriais; todavia, suas características fisiopatológicas e anatômicas desfavoráveis reduzem o benefício desses tratamentos e têm impacto prognóstico negativo na evolução clínica tardia. Espera-se que os grandes avanços obtidos no campo da farmacoterapia adjunta, o excepcional desenvolvimento tecnológico da intervenção coronária percutânea (novos stents farmacológicos e técnicas de imageamento cardíaco, como ultrassom coronário, histologia virtual e tomografia por coerência óptica) e o aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas possam estabelecer em futuro próximo a melhor estratégia de tratamento clínico-farmacológico e de revascularização nesse importante subgrupo de pacientes.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declararam inexistência de conflito de interesses.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047-53.
2. Prevalence of diabetes. World Health Organization. Disponível em: <http://www.who.int/diabetes/actionnow/en/mapdiabprev.pdf>
3. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2007. Disponível em: http://www.diabetes.org.br/educacao/docs/Diretrizes_SBD_2007.pdf
4. Roglic G, Unwin N, Bennett PH, Mathers C, Tuomilehto J, Nag S, et al. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2130-5.
5. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16(2):434-44.
6. Grundy SM, Benjamin EJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999;100(10):1134-46.
7. O'Keefe JH Jr, Milles JM, Harris WH, Moe RM, McCallister BD. Improving the adverse cardiovascular prognosis of type 2 diabetes. *Mayo Clin Proc*. 1999;74(2):171-80.
8. Kannel WB. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J*. 1985;110(5):1100-7.
9. Hogan P, Dall T, Nikolov P; American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the US in 2002. *Diabetes Care*. 2003;26(3):917-32.
10. Barceló A, Aedo C, Rajpathak S, Robles S. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bull World Health Organ*. 2003;81(1):19-27.
11. Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation*. 2003;108(12):1527-32.
12. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. 2001;44 Suppl 2: S14-21.
13. Virmani R, Burke AP, Kolodgie F. Morphological characteristics of coronary atherosclerosis in diabetes mellitus. *Can J Cardiol*. 2006;22 Suppl B:81B-4.
14. Kornowski R, Mintz GS, Lansky AJ, Hong MK, Kent KM, Pichard AD, et al. Paradoxical decreases in atherosclerotic plaque mass in insulin-treated diabetic patients. *Am J Cardiol*. 1998;81(11):1298-304.
15. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, Wolski K, Moon KW, Sipahi I, et al. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(4):255-62.
16. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002;287(19):2570-81.
17. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*. 1993;88(6):2510-6.
18. Prior JO, Quiñones MJ, Hernandez-Pampaloni M, Facta AD, Schindler TH, Sayre JW, et al. Coronary circulatory dysfunction in insulin resistance, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005;111(18):2291-8.
19. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 1:S55-60.
20. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al.; Professional Practice Committee, American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2006;49(8):1711-21.
21. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2006. *Diabetes Care*. 2006;29 Suppl 1:S4-42.
22. 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):837-53.
23. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2643-53.
24. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2007;147(6):386-99.
25. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-89.
26. In the clinic. Type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2007;146:1-15; quiz ITC 16.
27. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356(24):2457-71.
28. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72.
29. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-59.
30. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al.; VADT investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129-39.
31. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(6):580-91.
32. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004;141(6):421-31.
33. Stettler C, Allemann S, Jüni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2006;152(1):27-38.
34. Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2630-3.

35. Chalmers J, Cooper ME. UKPDS and the legacy effect. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1618-20.
36. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet.* 2000;355(9200):253-9.
37. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation.* 2004;110(2):227-39.
38. Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Bonow R. A textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 1554.
39. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiane Neto A, Souza AD, et al. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88 Supl 1:2-19.
40. Luciani N, Nasso G, Gaudino M, Abbate A, Glieca F, Alessandrini F, et al. Coronary artery bypass grafting in type II diabetic patients: a comparison between insulin-dependent and non-insulin-dependent patients at short- and mid-term follow-up. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(4):1149-54.
41. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1359-67.
42. Bucierius J, Gummert JF, Walther T, Doll N, Falk V, Onnasch JF, et al. Impact of diabetes mellitus on cardiac surgery outcome. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;51(1):11-6.
43. Baker RA, Hallsworth LJ, Knight JL. Stroke after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(5):1746-50.
44. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med.* 1996;335(4):217-25.
45. BARI Investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(15):1600-6.
46. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schönberger JP, et al. Arterial revascularization therapies study group. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med.* 2001;344(15):1117-24.
47. Booth J, Clayton T, Pepper J, Nugara F, Flather M, Sigwart U, et al. Randomized, controlled trial of coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: six-year follow-up from the Stent or Surgery Trial (SoS). *Circulation.* 2008;118(4):381-8.
48. Rodriguez AE, Baldi J, Fernández Pereira C, Navia J, Rodriguez Alemparte M, Delacasa A, et al. Five-year follow-up of the Argentine randomized trial of coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease (ERACI II). *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(4):582-8.
49. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, César LA, Luz PL, Puig LB, et al. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(10):1743-51.
50. Abizaid A, Costa MA, Centemero M, Abizaid AS, Legrand VM, Limet RV, et al. Arterial Revascularization Therapy Study Group. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients: insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) trial. *Circulation.* 2001;104(5):533-8.
51. Daemen J, Boersma E, Flather M, Booth J, Stables R, Rodriguez A, et al. Long-term safety and efficacy of percutaneous coronary intervention with stenting and coronary artery bypass surgery for multivessel coronary artery disease: a meta-analysis with 5-year patient-level data from the ARTS, ERACI-II, MASS-II, and SoS trials. *Circulation.* 2008;118(11):1146-54.
52. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanajura LF, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation.* 2001;104(17):2007-11.
53. Regar E, Serruys PW, Bode C, Holubarsch C, Guermontprez JL, Wijns W, et al. RAVEL Study Group. Angiographic findings of the multicenter Randomized Study with the Sirolimus-eluting Bx velocity Balloon-expandable Stent (RAVEL): sirolimus-eluting stents inhibit restenosis irrespective of the vessel size. *Circulation.* 2002;106(15):1949-56.
54. Schampaert E, Moses JW, Schofer J, Schlüter M, Gershlick AH, Cohen EA, et al.; SIRIUS, E- and C-SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents at two years: a pooled analysis of SIRIUS, E-SIRIUS and C-SIRIUS with emphasis on late revascularizations and stent thromboses. *Am J Cardiol.* 2006;98(1):36-41.
55. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, et al. TAXUS II Study Group. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation.* 2003;108(7):788-94.
56. Hermiller JB, Raizner A, Cannon L, Gurbel PA, Kutcher MA, Wong SC, et al. TAXUS-IV Investigators. Outcomes with the polymer-based paclitaxel-eluting TAXUS stent in patients with diabetes mellitus: the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(8):1172-9.
57. Mehran R, Lansky AJ, Sousa E, Abizaid A, Abizaid A, Costa R, et al. First in-man experience of the Biolimus A9 Drug-Eluting Stent (Matrix®-Stent) in treatment of de novo coronary lesions: results from STEALTH-I trial. *Circulation.* 2004;110 Suppl:III-756.
58. Windecker S, Serruys PW, Wandel S, Buszman P, Trznadel S, Linke A, et al. Biolimus-eluting-stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2008;372(9644):1163-73.
59. Meredith IT, Ormiston J, Whitbourn R, Kay IP, Muller D, Bonan R, et al.; on behalf of the ENDEAVOR I Investigators. First in-human study of the Endeavor ABT-578-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent system in de novo native coronary artery lesions: Endeavor I Trial. *EuroInterv.* 2005;2:157-64.
60. Fajadet J, Kuntz R, Wijns W; on behalf of the ENDEAVOR II Investigators. ENDEAVOR II randomized, double-blind study in 1200 patients: 30-day safety results. *Am J Cardiol.* 2004;94 Suppl 6A:69.
61. Stone GW, Midei M, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Williams J, et al. SPIRIT III Investigators. Randomized comparison of everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: two-year clinical follow-up from the Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System In the Treatment of Patients with de novo Native Coronary Artery Lesions (SPIRIT) III trial. *Circulation.* 2009;119(5):680-6.
62. Torguson R, Waksman R. Overview of the 2007 Food and Drug Administration Circulatory System Device Panel Meeting on the Xience V Everolimus-Eluting Coronary Stent. *Am J Cardiol.* 2008;102(12):1624-30.
63. Daemen J, Kuck KH, Macaya C, LeGrand V, Vrolix M, Carrie

- D, et al. ARTS-II Investigators. Multivessel coronary revascularization in patients with and without diabetes mellitus: 3-year follow-up of the ARTS-II (Arterial Revascularization Therapies Study-Part II) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(24):1957-67.
64. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;360(10):961-72.
65. Coronary Artery Revascularisation in Diabetes. The CARDIA trial. Disponível em: <http://www.escardio.org/congresses/esc2008/congress-reports/Pages/1694-1695-kapur.aspx>
66. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;360(24):2503-15.
67. Mattos LA, Lemos Neto PA, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Sousa AGMR, Devito FS, et al. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia – Intervenção coronária percutânea e métodos adjuntos diagnósticos em cardiologia intervencionista (II Edição – 2008). *Rev Bras Cardiol Invas.* 2008; 16 Supl 2:9-88.
68. Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, Smith PK, Spertus JA. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology: Endorsed by the American Society of Echocardiography, the Heart Failure Society of America, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *Circulation.* 2009;119(9):1330-52.