

Estado Atual do Tratamento da Coronariopatia Crônica em Pacientes Diabéticos: Evidências e Controvérsias Baseadas em Ensaio Clínicos

RESUMO

Diabetes mellitus é um dos principais fatores de risco para a doença arterial coronária. A doença progride de forma mais acelerada em pacientes diabéticos e está associada com pior prognóstico. Embora a revascularização miocárdica garanta alívio rápido dos sintomas em pacientes com doença arterial coronária documentada, não existe substancial evidência de benefício prognóstico, salvo em situações anatômicas específicas. Adicionalmente, o benefício das terapias de revascularização é atenuado pela presença de anormalidades metabólicas secundárias à resistência à insulina e significantes co-morbidades. Nos últimos anos, avanços na terapêutica clínica (estatinas, antiplaquetários potentes, novos anti-hipertensivos) e técnicas de revascularização cirúrgica e percutânea ocorreram, sendo que o emprego de *stents* farmacológicos parece ser uma promissora opção terapêutica nesses pacientes. A estratégia de tratamento do paciente diabético com coronariopatia crônica deve levar em consideração a patogênese multifatorial da doença e visar uma intervenção agressiva do controle dos níveis glicêmicos e de todos os fatores de risco modificáveis, aliada à mudança no estilo de vida. Os efeitos não-metabólicos dos sensibilizadores de insulina sobre a vasculopatia e mortalidade nesses pacientes também estão em discussão. Estudos clínicos em andamento deverão definir o impacto das novas modalidades terapêuticas sobre o prognóstico dos pacientes diabéticos. **(Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/2:319-326)**

Descritores: Doença arterial coronariana; Tratamento; Diabetes mellitus

ABSTRACT

State-of-the-art in the Treatment of Chronic Coronariopathy in Diabetic Patients: Evidences and Controversies Based in Clinical Trials.

Diabetes mellitus is a powerful risk factor for coronary artery disease. Diabetics demonstrate accelerated coronary atherosclerosis and worst prognosis following cardiac events. Although myocardial revascularization procedures result in more effective relieve of symptoms in patients with known coronary artery disease, there is no substantial evidence that this strategy improves outcome, except for specific situations. In addition, the benefit of myocardial revascularization is attenuated by the presence of metabolic abnormalities related to insulin resistance and other significant co-morbidities in diabetic patients. New advances recently developed for the clinical treatment of diabetes, as well as surgical and percutaneous approaches of myocardial revascularization, such as drug-eluting stents, seem to be promising therapeutical strategies for diabetic patients. Most importantly, treatment of type 2 diabetics with chronic coronary artery disease should consider the multifactorial pathogenesis of the disease and combine aggressive control of glycemic levels, strict management of all conventional risk factors, and lifestyle modification. The metabolic effects of insulin sensitizers over cardiovascular disease and mortality are under discussion. Ongoing clinical multicenter trials will probably define the real impact of new therapeutic modalities over the prognosis of diabetic patients. **(Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/2:319-326)**

Keywords: Coronary artery disease; Treatment; Diabetes mellitus

atualização

NEUZA H. LOPES
JEANE M. TSUTSUI
WHADY A. HUEB

Instituto do Coração (InCor) – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (NHL & WAH), e Fleury – Medicina Diagnóstica (JMT), São Paulo, SP.

Recebido em 10/01/07
Aceito em 15/01/07

DIABETES E ATEROSCLEROSE

DIABETES MELLITUS (DM) é um dos principais fatores relacionados à aterosclerose, sendo que a presença de DM isoladamente aumenta o risco de doença arterial coronária (DAC) e acidente vascular cerebral (AVC) em 2 a 4 vezes quando comparada a indivíduos não-diabéticos (1). Atualmente, os pacientes diabéticos são considerados como de alto risco para DAC independentemente da presença de outros fatores de risco. Apesar de a mortalidade por causa cardíaca estar diminuindo na população geral nas últimas décadas, paradoxalmente a mortalidade em diabéticos vem aumentando (2). Considerando-se que mais de 80% dos pacientes diabéticos evoluem a óbito por causas relacionadas à doença aterosclerótica, podemos concluir que os mesmos não têm sido beneficiados do declínio da mortalidade cardiovascular detectado na população geral.

Estudos prévios demonstraram que pacientes diabéticos sem DAC angiograficamente significativa apresentam risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) similar ao de pacientes não-diabéticos portadores de DAC (3). Por outro lado, estima-se que pacientes diabéticos com DAC conhecida têm uma taxa de mortalidade de 43% em 7 anos e 75% em 10 anos (4). Esta alta mortalidade tem sido observada principalmente no sexo feminino. Desta forma, o risco de morte por DAC em mulheres diabéticas torna-se semelhante ao de homens, apresentando um risco de óbito 5 a 8 vezes maior quando comparado com mulheres não-diabéticas (5-7).

A incidência de isquemia miocárdica silenciosa em diabéticos varia entre 8 e 26%, dependendo da idade e do tempo de duração do DM, o que pode contribuir para o aumento da taxa de mortalidade nesses pacientes. Esses pacientes podem, também, ser menos sensíveis a angina induzida por esforço, levando, assim, a uma maior dificuldade no manejo da DAC em DM. Após o primeiro evento coronariano agudo, aproximadamente 50% dos portadores de DM tipo 2 podem morrer em um ano de acompanhamento (4). Se outros fatores de risco estiverem associados, tais como dislipidemia, hipertensão e tabagismo, o risco torna-se ainda maior (3).

Estes fatos são preocupantes, uma vez que vem se observando um aumento dramático na prevalência de DM atribuído, em parte, ao envelhecimento da população, bem como ao aumento da taxa de obesidade e do estilo de vida sedentário das pessoas (8). Numerosos fatores concorrem para a aceleração da aterosclerose no paciente diabético e contribuem para

a alta prevalência de doença cardiovascular, incluindo dislipidemia, hipertensão arterial, obesidade, nefropatia, hipercoagulabilidade, redução da fibrinólise, hiperagregabilidade plaquetária, estresse oxidativo, neuropatia autonômica e efeitos tóxicos da hiperglicemia. Pode-se observar que vários fatores de risco cardiovasculares convencionais para DAC estão presentes em diabéticos, entretanto, mesmo após o ajuste para todos eles, a presença do DM, por si, é um forte e independente fator para DAC (1). Além disso, a presença de fatores de risco convencionais apresenta um efeito multiplicador nos desfechos cardiovasculares adversos em pacientes diabéticos (1). A resistência à insulina, a principal alteração fisiopatológica do DM tipo 2, tem sido implicada neste processo. Vários fatores de risco metabólicos secundários à resistência à insulina (estado hipertrombótico, pró-inflamatório, disfunção endotelial e elevação de triglicérides) conferem um risco independente de eventos cardiovasculares (9,10). Assim, o DM acelera o curso natural da aterosclerose em todos os grupos de pacientes, e envolve um número maior de vasos coronários, com maior número de lesões ateroscleróticas difusas (11). Tem sido relatado, também, que as taxas de erosão das placas ateroscleróticas e trombose são significativamente maiores nos pacientes diabéticos (12).

Atualmente, temos evidências suficientes de que o melhor controle da glicemia, pressão arterial e dislipidemia resultam em redução significativa das complicações microvasculares e do desenvolvimento da DAC, AVC e óbito (13,14). Com base nesses estudos, foram estabelecidas diretrizes, por várias associações de cardiologia e DM, dos níveis ideais de controle glicêmico, pressão arterial e perfil lipídico (15,16). Tem se observado, entretanto, que esses níveis muitas vezes são difíceis de serem atingidos na rotina clínica (17). É importante enfatizar que, como esses pacientes agregam várias co-morbidades associadas à resistência insulínica, a utilização de diferentes intervenções terapêuticas faz-se necessária, dificultando a aderência ao tratamento e, portanto, a obtenção dos alvos clínicos e laboratoriais.

DESAFIOS TERAPÊUTICOS PARA PACIENTES COM DM TIPO 2 E DAC DOCUMENTADA

Apesar do prognóstico sombrio de pacientes com DM associado a DAC angiograficamente documentada, o paradigma do tratamento otimizado para este grande grupo de pacientes não está bem estabelecido. A estratégia de tratamento da DAC deve levar em

consideração a patogênese multifatorial do DM, e visar um controle efetivo de todos os fatores de risco modificáveis. Além disso, é necessário dar ênfase às alterações intrínsecas do DM, secundárias à resistência à insulina, e conseqüentemente à disfunção endotelial, hipofibrinólise e alteração da coagulação e função de plaquetas (18).

O manejo dos pacientes diabéticos com DAC envolve tanto mudanças de hábitos de vida como estratégias farmacológicas e de revascularização (19). A abordagem nestes pacientes deve seguir as mesmas diretrizes utilizadas nos pacientes sem DM, que consistem na identificação e correção dos fatores de risco responsáveis pela progressão da aterosclerose (5). Entretanto, devido ao fato de o DM acelerar o curso natural da aterosclerose, essa estratégia deve ser mais agressiva, atingindo controles mais rigorosos nesse subgrupo de pacientes. Estudos mais recentes progressivamente salientam a importância de uma intervenção multifatorial intensiva, não necessariamente associada a tratamento invasivo da CAD (5,16,18).

O tratamento invasivo é a primeira escolha em pacientes diabéticos com IAM, estenose de tronco coronariano esquerdo, em multiarteriais com disfunção ventricular e em pacientes com isquemia extensa ou angina grave, onde está associado com alívio imediato dos sintomas e com melhor prognóstico. Entretanto, não existe tal evidência para pacientes diabéticos com DAC multiarterial e função ventricular preservada, que sejam oligossintomáticos.

Tratamento clínico

Nos últimos anos, houve muitos avanços no tratamento clínico para pacientes com DAC, de forma que agentes antiplaquetários, beta-bloqueadores, estatinas e inibidores da enzima de conversão da angiotensina têm sido administrados rotineiramente. Esses agentes podem resultar em benefícios clínicos não só no tratamento da isquemia, como também estabilizando as placas ateroscleróticas e inibindo a trombose e, assim, prevenindo a ocorrência de eventos coronarianos agudos.

O *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) estudou prospectivamente a evolução de mais de 5.000 indivíduos com DM tipo 2 por um período superior a 10 anos, e mostrou benefício limitado dos níveis mais baixos de glicemia sobre a redução na incidência de complicações cardiovasculares, exceto em pacientes com sobrepeso em uso de metformina, observando-se uma redução significativa de IAM em 39% e de mortalidade total de 36% comparados com terapia convencional (13).

O estudo *Multifactorial Interventional and Cardiovascular Disease in Patient with Type 2 Diabetes* (STENO-2) investigou a influência de terapia conservadora ou de uma terapia intensificada em 160 pacientes com DM tipo 2 e microalbuminúria (20). Após um período médio de 7,8 anos de acompanhamento, a terapia otimizada mostrou-se eficaz em reduzir os eventos cardiovasculares e microvasculares em 50%. Portanto, hoje existem fortes evidências daquilo que antes era apenas intuitivo na prática clínica. Quando se deseja prolongar a vida de pacientes com DM tipo 2, não é apenas suficiente a manutenção dos níveis de glicemia e hemoglobina glicada na faixa da normalidade, mas faz-se necessária mudança no estilo de vida, normalização da pressão arterial e do perfil lipídico, e tratamento com antiagregante plaquetário.

Estratégia invasiva

Os procedimentos de revascularização coronária têm sido fundamentais para a terapia de pacientes com DAC, resultando tanto em alívio dos sintomas de isquemia como em redução da mortalidade em pacientes com algumas condições de anatomia coronária específicas. Evidências colhidas por estudos clínicos prospectivos, randomizados e bem estruturados, datados da década de 70, sugerem que a revascularização cirúrgica é vantajosa com relação à sobrevida, quando comparada à terapia exclusivamente medicamentosa, para pacientes com lesão de tronco esquerdo, ou pacientes com DAC multiarterial e com disfunção ventricular esquerda (21,22). Apesar de estes estudos não terem sido dirigidos especificamente para pacientes diabéticos, as análises de subgrupos indicam que os pacientes diabéticos têm maior risco de morte cardíaca e complicações isquêmicas do que os não-diabéticos e que, apesar de maior risco cirúrgico, os diabéticos com lesão de tronco de coronária esquerda ou com DAC multiarterial apresentavam maiores benefícios da revascularização a longo prazo quando comparados aos pacientes não-diabéticos (23). Não existe, entretanto, tal evidência para pacientes diabéticos com DAC com estenoses localizadas especificamente em outros segmentos arteriais.

Vale ressaltar que grandes avanços na terapêutica clínica e cirúrgica ocorreram desde a década de 70, com comprovada melhoria no prognóstico desses pacientes. Nos últimos anos, a intervenção coronária percutânea (ICP) tornou-se a principal forma de revascularização miocárdica empregada para o tratamento de DAC, mesmo na doença multiarterial e em diabéticos. Mais recentemente, o estudo *Medical, Angioplasty or Surgery Study II* (MASS II) desen-

volvido no InCor, em São Paulo, avaliou 611 pacientes, sendo 190 diabéticos, portadores de DAC multiarterial estável e função ventricular preservada (24). Para avaliar o impacto do DM na evolução desses pacientes, foi realizada uma sub-análise que demonstrou não haver diferença na mortalidade entre os grupos de tratamento tanto em pacientes diabéticos como nos não-diabéticos no primeiro ano de evolução. Entretanto, a partir do segundo ano, os pacientes diabéticos submetidos à estratégia invasiva (ICP ou CRM) apresentaram uma melhora significativa nas taxas de mortalidade em comparação aos pacientes randomizados para a estratégia conservadora medicamentosa (25). Por outro lado, nos pacientes não-diabéticos, os tratamentos medicamentoso, cirúrgico e por intervenção percutânea apresentaram taxa de mortalidade similar. Além disso, quando realizada uma análise comparativa entre mortalidade de pacientes diabéticos (n= 499) e não-diabéticos (n= 799) do registro do estudo MASS, observou-se uma maior incidência de óbito em pacientes diabéticos, independentemente da opção terapêutica utilizada (26). Esses dados confirmam que, mesmo na era de avanços na terapêutica clínica e cirúrgica, e o advento dos *stents*, o DM ainda confere um pior prognóstico independentemente do tratamento escolhido.

A importância da abordagem agressiva multifatorial no controle de DM tem sido bastante enfatizada em estudos recentes, como uma estratégia que poderá modificar o curso da doença, com redução da velocidade de progressão da aterosclerose e suas conseqüências (14,20,27). Entretanto, o seu real benefício a longo prazo em relação ao alívio dos sintomas ou mesmo prognóstico deverá ser comprovado nos pacientes diabéticos nos estudos randomizados e prospectivos que estão em andamento.

Assim, os aspectos mais relevantes ainda não esclarecidos no manejo da coronariopatia crônica em pacientes diabéticos são quanto à intervenção invasiva precoce ser superior ao tratamento clínico intensivo isoladamente e quanto ao controle otimizado da glicemia com sensibilizadores ser superior aos secretagogos de insulina (ex.: sulfoniluréias) em relação às complicações macrovasculares. O estudo *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes* (BARI 2D) foi desenhado para avaliar a evolução de pacientes com DM tipo 2 e DAC estável (28). Este é um estudo multicêntrico e randomizado que está em andamento, com participação do Brasil (InCor, São Paulo). O objetivo primário do BARI 2D é testar duas hipóteses de eficácia de tratamento em relação à mortalidade em 2.368 pacientes com DM tipo 2 e DAC estável

documentada, que tenham controle adequado da glicemia e de todos os fatores de riscos. A primeira hipótese é de que a estratégia da revascularização eletiva inicial (ICP ou CRM) combinada a uma terapia clínica agressiva resultará em uma mortalidade menor quando comparada à estratégia de tratamento clínico agressivo apenas. A segunda hipótese é a de que a estratégia de controle glicêmico com diminuição da resistência à insulina utilizando sensibilizadores de insulina terá um impacto na redução da mortalidade em 5 anos quando comparado com o mesmo nível de controle glicêmico alcançado pelas drogas secretagogas de insulina.

Revascularização miocárdica em DM: CRM versus ICP

É importante estabelecer qual a melhor opção de revascularização miocárdica em pacientes diabéticos que necessitem de uma intervenção invasiva, além de se tentar identificar em quais situações clínicas uma ou outra intervenção possa ser mais apropriada. Sabe-se que pacientes com DM e DAC multiarterial apresentam pior prognóstico em curto e longo prazo quando comparados a não-diabéticos, independentemente do tipo de revascularização miocárdica empregada. DM é um preditor independente de progressão de lesão, oclusão e redução de sobrevida a longo prazo após CRM. A reestenose é um dos principais fatores implicados no pior prognóstico dos diabéticos submetidos à ICP, apresentando maior mortalidade intra-hospitalar e maior incidência de trombose intra-*stent* (vide capítulos de intervenção percutânea e cirurgia de revascularização presentes nesta revisão).

No estudo BARI (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation*), que envolveu 1.829 pacientes, os diabéticos (n= 347) submetidos à CRM tiveram uma taxa de sobrevida em 5 anos significativamente maior que a dos pacientes submetidos à ICP. Além disso, o grupo cirúrgico apresentou menor necessidade de novos procedimentos de intervenção e menor incidência de angina durante o acompanhamento. Os resultados deste estudo levaram a recomendar a CRM como estratégia preferencial para pacientes diabéticos com DAC multiarterial (29). Entretanto, o registro do estudo BARI, que avaliou o resultado das indicações terapêuticas por orientação médica, ou seja, não-randomizada, mostrou não haver diferenças de sobrevida a longo prazo entre os pacientes submetidos a CRM e aqueles submetidos à ICP após 7 anos de acompanhamento (30). Como conseqüência destes resultados conflitantes, permaneceu uma controvérsia sobre qual seria o método de revascularização mais apropriado para pacientes diabéticos com DAC multiarterial.

Com a utilização generalizada de implante de *stents* multiarteriais, surgiu a expectativa de que, com a redução de reestenose e prevenção de revascularizações repetidas, os pacientes diabéticos poderiam se beneficiar ainda mais dos procedimentos de ICP. O estudo ARTS I (*Arterial Revascularization Trial Study*) comparou os resultados tardios da implantação agressiva de *stents* com a CRM em 1.205 pacientes com DAC multiarterial, e revelou que não havia diferenças significativas com relação à incidência de óbito, IAM ou AVC após o procedimento no subgrupo dos diabéticos. Entretanto, os pacientes submetidos à ICP apresentaram uma maior taxa de eventos cardíacos decorrente de uma maior necessidade de nova revascularização (31). Além disso, observou-se maior mortalidade nos diabéticos tratados com *stent* quando comparados aos não-diabéticos.

O emprego de *stents* eluídos tem se mostrado efetivo na redução da hiperplasia neointimal, principal determinante da ocorrência de reestenose intra-*stent*. Portanto, é bastante promissor o uso potencial dos *stents* farmacológicos em pacientes diabéticos. Os resultados dos 279 pacientes do subgrupo com DM, do estudo SIRIUS, demonstraram que a revascularização de lesão-alvo é significativamente menor quando se empregaram *stent* eluídos com sirolimus, além de menor incidência de eventos adversos cardíacos graves comparados aos pacientes diabéticos com uso de *stents* convencionais (32). Já no estudo TAXUS IV, randomizado para o uso de Paclitaxel ou *stent* convencional, o subgrupo de 318 pacientes diabéticos apresentou também uma menor taxa de reestenose intra-*stent*, de revascularização de lesão-alvo e de eventos cardíacos graves adversos (33). O impacto da utilização de *stents* eluídos com medicamentos em multiarteriais vem sendo investigado no estudo ARTS II, que compara, através de análise pareada, a evolução de 606 pacientes tratados com *stents* com sirolimus com a população incluída do ARTS I e submetida a implante de *stents* não-recobertos ou CRM. Percebe-se que a ocorrência de eventos cardiovasculares é significativamente menor no grupo com sirolimus aos 12 meses de seguimento.

O FREEDOM (*Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease*), é um estudo em andamento, randomizado e multicêntrico, com a participação do Brasil (InCor, São Paulo), que pretende avaliar se a ICP com implante de múltiplos *stents* farmacológicos (sirolimus ou paclitaxel) é mais ou menos eficaz que o padrão atual de tratamento, a CRM (com ou sem circulação extracorpórea), no tratamento da

DAC multiarterial, requerendo revascularização de 2.400 diabéticos com controle adequado. Com acompanhamento clínico de 3 a 5 anos, a comparação de ocorrência de desfechos primários (morte, IAM e AVC) fornecerá informações relevantes para o manejo deste subgrupo de pacientes quanto à melhor forma de revascularização miocárdica. Portanto, o BARI 2D e o FREEDOM são dois importantes estudos que estão em andamento com o objetivo de esclarecer questões que ainda se tem sobre o melhor método e o melhor momento para revascularizar pacientes diabéticos com DAC multiarterial.

Recentes avanços

Corroborando com as evidências do papel da hiperinsulinemia e da resistência à insulina como fatores de risco independentes para doença cardiovascular, recentes estudos utilizando as tiazolidinedionas (TZDs), nova classe de drogas sensibilizadoras de insulina, têm demonstrado que a resistência à insulina é um preditor independente para reestenose precoce após ICP com *stents*, inclusive com *stents* eluídos (34). Sabe-se que há expressão dos PPAR- γ nas placas ateroscleróticas e na neo-íntima formada após lesão coronária experimental. Da mesma forma, há fortes evidências da existência de um complexo controle do PPAR- γ sobre o processo aterosclerótico. Além dos seus efeitos metabólicos, as TZDs têm efeito antiinflamatório com inibição da expressão da proteína quimiotática de monócitos (MCP-1) e das moléculas de adesão leucocitária (VCAM-1), processos iniciais na gênese da inflamação vascular (35), inibição da matrix-metaloproteinase, enzima implicada na ruptura da placa aterosclerótica, efeito modulador do gene do PAI-1 (36), e potente efeito estimulador sobre a secreção da adiponectina. A adiponectina parece ter um efeito direto sobre a função vascular, estimulando a produção de óxido nítrico e, conseqüentemente, melhorando a função endotelial (37). Assim, o uso de glitazonas parece ser promissor contra o processo de reestenose de artérias coronárias após colocação de *stent* entre os diabéticos.

Takagi e cols., numa amostra pequena de pacientes, demonstraram que a Troglitazona reduz a proliferação neointimal após implante de *stent* convencional; entretanto, a Pioglitazona não reduziu a reestenose intra-*stent* de forma significativa, avaliada por angiografia coronária quantitativa e ultra-sonografia intravascular (38). Em outro estudo, foi demonstrado que a rosiglitazona reduziu de maneira significativa a taxa de reestenose em pacientes diabéticos e não diabéticos submetidos à angioplastia, sugerindo um papel

importante da ativação do PPAR- γ no controle da aterosclerose, independentemente do controle metabólico (39). Entretanto, a eficácia das TZDs como agentes que previnem reestenose intra-*stent* ainda suscita controvérsias.

Estudo retrospectivo em pacientes diabéticos internados por IAM demonstrou que aqueles que usavam previamente a combinação metformina e glitazona apresentaram redução de 48% na mortalidade cardiovascular após um ano de acompanhamento, embora o uso de glitazona estivesse associado com aumento de 17% nas internações por insuficiência cardíaca congestiva (40). Um estudo publicado recentemente foi o *PROspective PioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events* (PROactive), estudo randomizado, prospectivo e controlado que avaliou 5.238 pacientes diabéticos tipo 2 com alguma morbidade macrovascular documentada, comparando o uso de pioglitazona ou placebo em adição à terapia pré-existente para o DM e outras medicações (41). Embora a redução do risco relativo de desfechos primários com o grupo da pioglitazona não tenha alcançado significância estatística (10%), o uso desta droga reduziu de forma significativa (16%) os desfechos secundários (morte, IAM não-fatal e AVC). Um alerta importante proveniente deste estudo foi uma maior incidência de insuficiência cardíaca e edema no grupo da pioglitazona.

Mais recentemente, Nishio e cols. avaliaram 54 pacientes diabéticos submetidos a implante de *stent*, que foram randomizados para pioglitazona ou medicação controle. O grupo de pioglitazona apresentou redução significativa da reestenose 6 meses após o procedimento, efeito este dependente do incremento na função endotelial e da melhora da resistência à insulina (42). Assim, embora ainda faltem estudos conclusivos para definir o papel dos PPAR- γ sobre a prevenção e evolução das doenças cardiovasculares, diversos mecanismos de ação benéficos para o aparelho cardiovascular já foram comprovados, além dos efeitos hipoglicemiantes, o que coloca essa classe de medicamentos como excelente escolha para diabéticos com resistência insulínica e alto risco cardiovascular.

Como os pacientes estão sendo tratados no mundo real?

Apesar de toda a informação e avanço terapêutico atual, os pacientes diabéticos não estão sendo favorecidos com o tratamento já sabidamente adequado e ideal para o controle da aterosclerose e redução de suas complicações que comprometem a produtividade, qualidade de vida e sobrevida dos indivíduos. A maioria dos pacientes não é corretamente orientada

quanto à prevenção da aterosclerose, as informações sobre modificação de estilo de vida não são individualizadas e os medicamentos raramente são empregados em doses suficientes para atingir os níveis preconizados de lipídeos, hemoglobina glicada e pressão arterial. A percentagem de adultos com níveis recomendados para os fatores de risco (17) infelizmente não mudou muito nos Estados Unidos entre 1988–1994 e 1999–2000, segundo os estudos de coorte do NHANES III, sendo que menos de 10% atingem um controle adequado. Apenas o controle de dislipidemia apresentou uma melhora significativa em relação aos dois períodos.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E CONCLUSÕES

Baseado nos ensaios clínicos mais relevantes, o estado atual do tratamento da coronariopatia crônica em pacientes diabéticos pode ser assim resumido:

O tratamento intensivo e agressivo para o controle da glicemia associado à mudança no estilo e intervenção de controle dos múltiplos fatores de risco são os pilares para o tratamento desses pacientes. Entretanto, condições clínicas e angiográficas devem nortear a escolha por uma estratégia invasiva inicial sobreposta ao tratamento médico agressivo multifatorial após o diagnóstico de DAC em diabéticos. Atualmente, a revascularização coronária por meio de CRM é o tratamento de escolha em pacientes diabéticos com DAC em situações anatômicas específicas. Entretanto, não foram demonstrados benefícios sobre a mortalidade ou redução de incidência de IAM tanto com a CRM como com ICP em pacientes com DAC multiarterial oligossintomáticos, sem disfunção ventricular. Nestes casos, a CRM mostra-se superior à ICP em relação à taxa de reestenose e necessidade de reintervenção. O implante de *stents* farmacológicos é uma modalidade terapêutica nova que tem obtido resultados preliminares excelentes. Contudo, importantes questões ainda devem ser analisadas antes da generalização de resultados para a prática clínica, e que devem ser respondidas com o estudo BARI 2D e o FREEDOM.

Em conclusão, uma intervenção multifatorial, incluindo medidas dietéticas, controle glicêmico otimizado, tratamento anti-hipertensivo e antilipêmico, e exercícios físicos regulares tem um forte impacto no tratamento e prognóstico de pacientes DM com CAD. Caso a efetividade da ICP com *stents* farmacológicos seja comparável à da CRM, ela poderá se tornar mais aceitável por médicos e pacientes dia-

béticos que necessitem de intervenção invasiva. O desafio maior é a adesão do paciente ao programa de intervenção multiprofissional e interdisciplinar, e do compromisso dos profissionais da saúde com propostas de mudança no estilo de vida e controle dos fatores de risco.

REFERÊNCIAS

1. 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;16:434-44.
2. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. **JAMA** 1999;281:1291-7.
3. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyörälä 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;339:229-34.
4. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. **Circulation** 2000;102:1014-9.
5. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. **Circulation** 2004;110:227-39.
6. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. **Circulation** 1999;100:1481-92.
7. Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. **JAMA** 1991;265:627-31.
8. Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, Bowman BA, Marks JS, Koplan JP. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. **JAMA** 1999;282:1519-22.
9. Sobel BE. The potential influence of insulin and plasminogen activator inhibitor type 1 on the formation of vulnerable atherosclerotic plaques associated with type 2 diabetes. **Proc Assoc Am Physicians** 1999;111:313-8.
10. Haffner SM. Epidemiology of insulin resistance and its relation to coronary artery disease. **Am J Cardiol** 1999;84:11J-4.
11. Waller BF, Palumbo PJ, Lie JT, Roberts WC. Status of the coronary arteries at necropsy in diabetes mellitus with onset after age 30 years. Analysis of 229 diabetic patients with and without clinical evidence of coronary heart disease and comparison to 183 control subjects. **Am J Med** 1980;69:498-506.
12. Silva JA, Escobar A, Collins TJ, Ramee SR, White CJ. Unstable angina. A comparison of angioscopic findings between diabetic and nondiabetic patients. **Circulation** 1995;92:1731-6.
13. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. **Lancet** 1998;352:854-65.
14. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. **BMJ** 2000;321:412-9.
15. Smith SC, Jr., Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. **J Am Coll Cardiol** 2006;47:2130-9.
16. Tseng KH. Standards of medical care in diabetes-2006: response to the American Diabetes Association. **Diabetes Care** 2006;29:2563-4.
17. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. **JAMA** 2004;291:335-42.
18. Saito I, Folsom AR, Brancati FL, Duncan BB, Chambless LE, McGovern PG. Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. **Ann Intern Med** 2000;133:81-91.
19. Mangalmurti SS, Farkouh ME. Cardiovascular disease in diabetics: pharmacology and revascularization. **Mt Sinai J Med** 2004;71:375-83.
20. Gaede PH, Jepsen PV, Larsen JN, Jensen GV, Parving HH, Pedersen OB. [The Steno-2 study. Intensive multifactorial intervention reduces the occurrence of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes]. **Ugeskr Laeger** 2003;165:2658-61.
21. Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, Chaitman BR, Faxon DP, Foster ED, et al. Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). CASS Participating Investigators and Staff. **J Am Coll Cardiol** 1993;22:1141-54.
22. Detre K, Murphy ML, Hultgren H. Effect of coronary bypass surgery on longevity in high and low risk patients. Report from the V.A. Cooperative Coronary Surgery Study. **Lancet** 1977;2:1243-5.
23. Barsness GW, Peterson ED, Ohman EM, Nelson CL, DeLong ER, Reves JG, et al. Relationship between diabetes mellitus and long-term survival after coronary bypass and angioplasty. **Circulation** 1997;96:2551-6.
24. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, Cesar 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;43:1743-51.
25. Soares PR, Hueb WA, Lemos PA, Lopes N, Martinez EE, Cesar LA, et al. Coronary revascularization (surgical or percutaneous) decreases mortality after the first year in diabetic subjects but not in nondiabetic subjects with multivessel disease: an analysis from the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II). **Circulation** 2006;114:1420-4.
26. Hueb W, Gersh BJ, Costa F, Lopes N, Soares PR, Dutra P, et al. Impact of diabetes on five-year outcomes of patients with multivessel coronary artery disease. **Ann Thorac Surg** 2007;83:93-9.
27. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. **BMJ** 2000;321:405-12.
28. Sobel BE, Frye R, Detre KM. Burgeoning dilemmas in the management of diabetes and cardiovascular disease: rationale for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. **Circulation** 2003;107:636-42.
29. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). **Circulation** 1997;96:1761-9.
30. Feit F, Brooks MM, Sopko G, Keller NM, Rosen A, Krone R, et al. Long-term clinical outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Registry: comparison with the randomized trial. BARI Investigators. **Circulation** 2000;101:2795-802.
31. Abizaid A, Costa MA, Centemero M, Abizaid AS, Legrand VM, Limet RV, et al. 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;104:533-8.
32. Moussa I, Leon MB, Baim DS, O'Neill WW, Popma JJ, Buchbinder M, et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (Sirolimus-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. **Circulation** 2004;109:2273-8.

33. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. **N Engl J Med** **2004**;350:221-31.
34. Nishio K, Fukui T, Tsunoda F, Kawamura K, Itoh S, Konno N, et al. Insulin resistance as a predictor for restenosis after coronary stenting. **Int J Cardiol** **2005**;103:128-34.
35. Jackson SM, Parhami F, Xi XP, Berliner JA, Hsueh WA, Law RE, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor activators target human endothelial cells to inhibit leukocyte-endothelial cell interaction. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** **1999**;19:2094-104.
36. Liu HB, Hu YS, Medcalf RL, Simpson RW, Dear AE. Thiazolidinediones inhibit TNF α induction of PAI-1 independent of PPAR γ activation. **Biochem Biophys Res Commun** **2005**;334:30-7.
37. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. **J Biol Chem** **2003**;278:45021-6.
38. Takagi T, Akasaka T, Yamamuro A, Honda Y, Hozumi T, Morioka S, et al. Troglitazone reduces neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: a serial intravascular ultrasound study. **J Am Coll Cardiol** **2000**;36:1529-35.
39. Choi D, Kim SK, Choi SH, Ko YG, Ahn CW, Jang Y, et al. Preventative effects of rosiglitazone on restenosis after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care** **2004**;27:2654-60.
40. Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, Kosiborod M, Foody JM, Setaro JF, et al. Insulin-sensitizing antihyperglycemic drugs and mortality after acute myocardial infarction: insights from the National Heart Care Project. **Diabetes Care** **2005**;28:1680-9.
41. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. **Lancet** **2005**;366:1279-89.
42. Nishio K, Sakurai M, Kusuyama T, Shigemitsu M, Fukui T, Kawamura K, et al. A randomized comparison of pioglitazone to inhibit restenosis after coronary stenting in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care** **2006**;29:101-6.

Endereço para correspondência:

Neuza H. Lopes
Instituto do Coração (InCor) — HCFMUSP
Av. Dr. Enéas Carvalho Aguiar 44
05403-000 São Paulo, SP
Fax: (11) 3069-5188
E-mail: mass@incor.usp.br