

REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA NOS PACIENTES COM CARDIOPATIA ISQUÊMICA E DIABETES MELLITUS

Alexandre Schaan de Quadros (1, 2), Rogério Eduardo Gomes Sarmento-Leite (1, 2), Carlos Antônio Mascia Gottschall (1, 2, 3), Renato Kalil (4), Franklin Hanna (5)

1- Médico Hemodinamicista do IC/FUC.

2- Professor do Curso de Pós-Graduação em Cardiologia IC/FUC.

3- Chefe do Serviço de Hemodinâmica do IC/FUC.

4- Doutor em Medicina, UFRGS; Cirurgião Cardiovascular da equipe do IC/FUC; Prof. associado responsável pela disciplina de cardiologia da FFFCMPA; Diretor Científico do IC/FUC; Pesquisador 1b do CNPQ.

5- E stagiário do Serviço de Hemodinâmica do IC/FUC.

INSTITUTO DE CARDIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL

FUNDAÇÃO UNIVERSITÁRIA DE CARDIOLOGIA

Unidade de Pesquisa do IC/FUC –

Av. Princesa Isabel, 370 - Santana - 90.620-001 - Porto Alegre - RS

Fone: 51-3230.3600 R.3757 / 3777 - Fax: 51-32303600 R.3777

e-mail: editoracao-pc@cardiologia.org.br

Introdução

A doença cardiovascular é uma das principais complicações relacionadas ao Diabetes Mellitus (DM), sendo que um aumento significativo da prevalência desta doença tem sido observado nos últimos anos¹. Schaan e colaboradores relataram aumento da prevalência de DM, no Rio Grande do Sul, de 8,9% em 1992 para 12,4% em 2000². A magnitude do risco adicional proporcionado pela presença do DM pode ser dimensionada pelo fato de que a incidência de infartos do miocárdio (IAM) em diabéticos é aproximadamente o dobro daquela observada em não-diabéticos, conforme demonstrado por Haffner e colaboradores³. Estes autores analisaram a incidência de novos IAM em sete anos, de acordo com a presença de DM e de IAM prévio, demonstrando que 45% dos indivíduos diabéticos com IAM prévio apresentam um novo IAM neste período, enquanto que diabéticos sem IAM prévio têm uma incidência de 20%. Os pacientes sem DM mas com IAM prévio apresentam incidência de novos de IAM semelhante aos com DM e sem IAM prévio (19%), enquanto indivíduos normais (sem diabetes e sem IAM prévio) têm incidência de IAM de 3,5%.

Assim, os pacientes diabéticos com cardiopatia isquêmica são freqüentemente considerados para a realização de revascularização miocárdica com o objetivo de diminuir o risco de eventos cardiovasculares ou de melhora da qualidade de vida. Na prática clínica, a análise da necessidade de revascularização é em geral desencadeada pela presença de sintomas como angina ou dispnéia, isquemia em testes de avaliação não-invasiva, comprometimento da função ventricular ou uma combinação destes fatores. Decisões quanto à realização de cirurgia ou intervenção coronariana percutânea (ICP) são, com freqüência, difíceis, devido à gravidade dos casos, extensão da doença e presença de co-morbidades. Além disso, a maioria dos dados disponíveis na literatura origina-se da análise de subgrupos de ensaios clínicos delineados para estudos da população em geral⁴. Neste contexto, o objetivo desta revisão é analisar as características e indicações dos métodos de revascularização miocárdica nos pacientes com DM.

Intervenção coronariana percutânea

Ao analisarmos as questões relevantes em relação à ICP no paciente diabético, uma abordagem pragmática e com potencial aplicação para o cardiologista clínico seria aquela na qual três perguntas fossem respondidas:

1. Quais as diferenças entre os pacientes com e sem DM?
2. Quais as indicações de realização de ICP nos diabéticos?
3. Qual a ICP "ideal" no paciente com DM?

Nas seções seguintes, analisaremos as evidências científicas disponíveis em relação a estes três tópicos.

1. CARACTERÍSTICAS E EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES DIABÉTICOS SUBMETIDOS A INTERVENÇÕES CORONARIANAS PERCUTÂNEAS

Os pacientes com DM submetidos à revascularização miocárdica apresentam risco aumentado de complicações e reestenose, devido a diversas anormalidades vasculares e metabólicas, como proliferação excessiva das células musculares lisas da camada neointimal do vaso⁵, decréscimo da capacidade de regeneração das células endoteliais, mudanças na produção local de vasodilatadores, antiagregantes e substâncias antiproliferativas⁶, e sensibilidade exagerada das células musculares lisas do vaso às ações dos fatores pró-inflamatórios e trombóticos^{7,8}.

A idéia dos stents como método preferencial de ICP foi acompanhada por uma redução de 25 a 30% nas taxas de reestenose angiográfica⁹, sendo que Carrozza e associados¹⁰ foram os primeiros autores a descreverem uma freqüência maior de reestenose em indivíduos com DM comparados a indivíduos sem DM que usaram stents, achado que foi confirmado por diversos outros estudos¹¹⁻¹⁴. Em nosso meio, poucos estudos analisaram a evolução clínica de pacientes com DM tratados com implantes de *stents* coronarianos^{15,16}.

Recentemente, descrevemos a experiência do Instituto de Cardiologia de Porto Alegre com o implante de *stents* convencionais em 208 pacientes com DM que foram comparados com um grupo controle sem DM (n=685), sendo avaliados os resultados hospitalares e o seguimento clínico em um ano¹⁷. Neste estudo, demonstramos que os pacientes

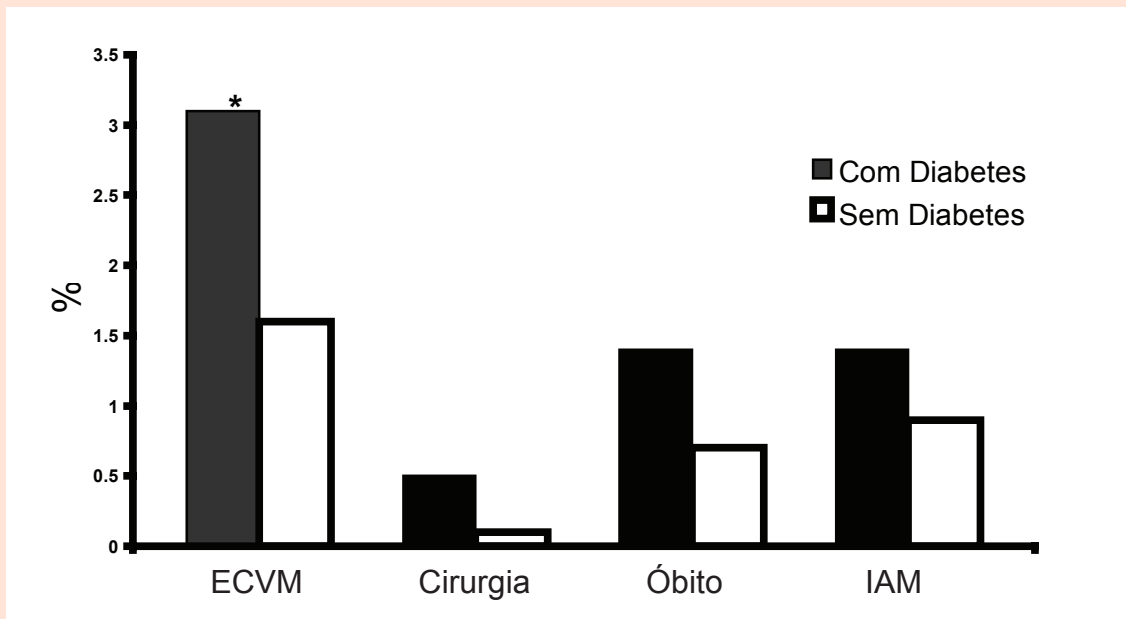


Figura 1: Complicações hospitalares após o implante de stents nos pacientes com e sem diabetes mellitus. ECVM: nova angioplastia, cirurgia, IAM ou óbito; IAM: infarto agudo do miocárdio.

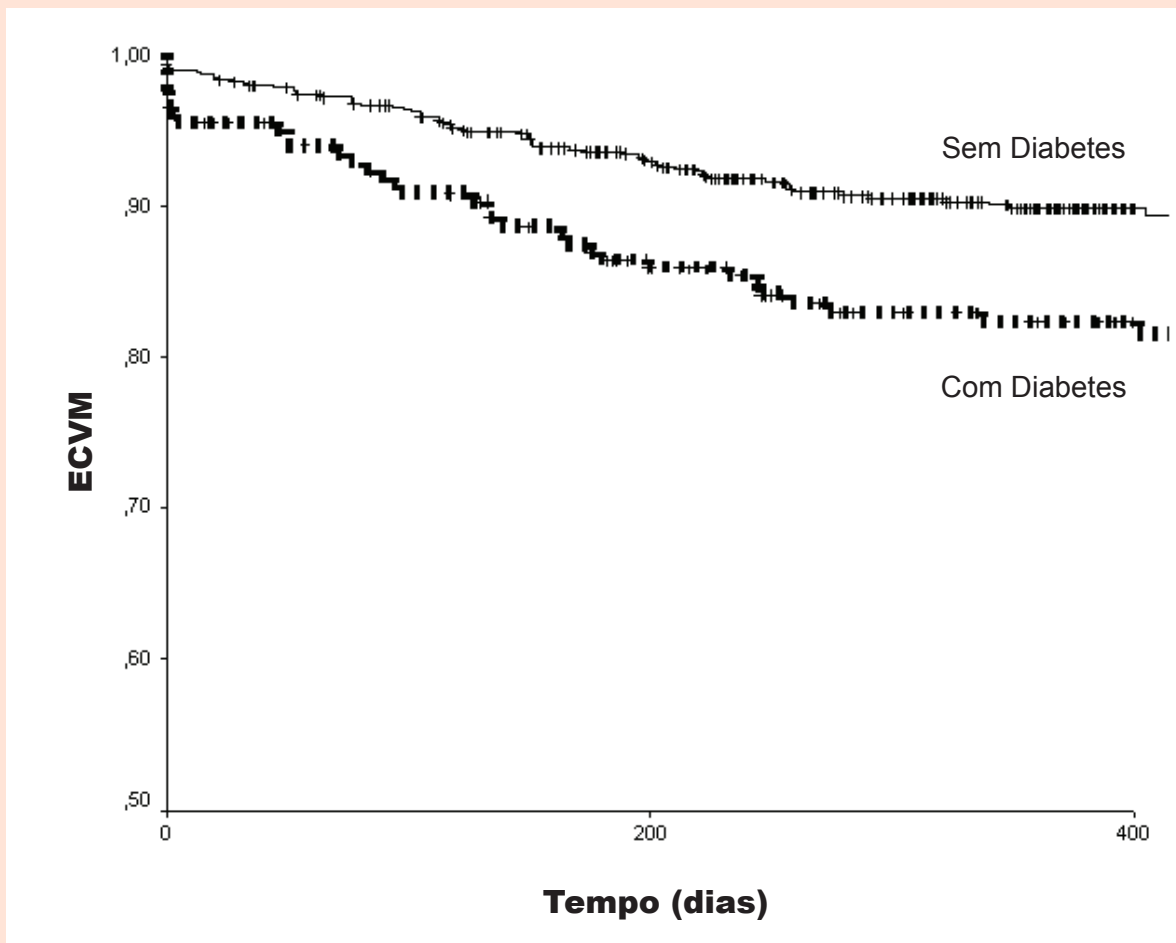


Figura 2: Sobrevida livre de ECVM (nova angioplastia, cirurgia, IAM ou óbito) nos pacientes com e sem diabetes mellitus.

Tabela 1. Características e resultados dos principais estudos comparativos entre cirurgia e intervenção coronariana percutânea

Estudo	ARTS	ERACI II	SoS	AWESOME	ARTS II
n	1205	450	988	454	607
Desfecho primário	ECVM (1 ano)	ECVM (30 dias)	RVA	Sobrevida	ECVM (1 ano)
Delineamento	ECR ICP vs CRM	ECR ICP vs CRM	ECR ICP vs CRM	ECR ICP vs CRM	Registro ICP
Diabéticos, %	17	17	14	31	26
Triarteriais, %	31	56	42	45	54
Fração de ejeção, %	61	ND	57	45	60
Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, %	NA	28	8	11	33
ECVM em 1-3 anos, (ICP vs CRM, %)	26 vs 12	22 vs 19	22 vs 12	52 vs 39	10

ECVM = Eventos Cardiovasculares Maiores; ICP = Intervenção Coronariana Percutânea; CRM = Cirurgia de Revascularização do Miocárdio; ECR = Ensaio Clínico Randomizado; RVA = Revascularização do Vaso Alvo; ND = Não Disponível

diabéticos submetidos a implante de stents são um grupo de maior risco, já que são mais idosos, têm mais fatores de risco para cardiopatia isquêmica e história de revascularização do miocárdio prévia, além de comprometimento mais extenso das artérias coronárias. O sucesso do procedimento foi inferior nos diabéticos (88% vs 92%; $p=0,05$), que apresentaram maiores taxas de complicações hospitalares, conforme demonstra a Figura 1. Na Figura 2, podemos observar que as taxas de eventos cardiovasculares maiores (ECVM), em um ano, nos diabéticos, foram, de modo significativo, maiores do que nos controles (16,3% vs 9,3%; $p=0,003$), devido a maiores taxas de novas revascularizações (12,3% vs. 8,0%; $p=0,06$), IAM (3,0% vs. 1,4%, $p=0,05$) e óbitos (5,4% vs. 2,5%; $p=0,03$). Por análise multivariada, a presença de DM foi um preditor independente de ECVM em 1 ano (razão de chances: 2,00; intervalo de confiança: 1,25–3,24; $p=0,004$), bem como comprometimento de 3 vasos, diâmetro de referência do vaso alvo e extensão da lesão.

Esses resultados são compatíveis com a tendência trombótica e aterogênica proporcionada pelo DM⁵⁻⁸, e que se traduz em maior risco de reestenose e reintervenção no vaso tratado^{18,19} e de complicações hospitalares^{14, 20}. O risco aumentado de IAM e óbitos proporcionado pelo DM, no seguimento em longo prazo, verifica-se tanto após o implante de stents, como relatado no nosso e em outros estudos²¹, mas também após a cirurgia de revascularização do miocárdio²². Os stents farmacológicos diminuem de maneira expressiva o perigo de novas revascularizações nos diabéticos, mas este risco permanece significativamente maior do que nos não-diabéticos²³.

2. INDICAÇÕES DE INTERVENÇÃO CORONARIANA PERCUTÂNEA NOS DIABÉTICOS

As indicações de ICP em diabéticos são baseadas no mesmo racional aplicado para pacientes não-diabéticos, que é o de proporcionar diminuição do risco de ECVM ou melhora da qualidade de vida quando comparado aos tratamentos alternativos, seja clínico ou cirúrgico. Neste contexto, o risco maior, provocado pelos distúrbios metabólicos do diabetes, desempenha papel fundamental na escolha ou não de um método de revascularização miocárdica. Recentemente, os “Guidelines” para realização de ICP foram atualizados, sendo que seu conteúdo completo pode ser acessado no endereço eletrônico <http://www.acc.org/clinical/guidelines/percutaneous/update/index.pdf>.²⁴ Embora este documento não avalie pacientes diabéticos, de maneira específica, algumas orientações, que analisaremos a seguir, podem ser obtidas. Em itálico encontram-se as diretrizes resumidas,

com comentários após.

Em pacientes assintomáticos ou com angina estável, a ICP é uma indicação razoável para aqueles com 1 ou mais lesões em 1 ou 2 coronárias, quando avaliada com alto índice de sucesso e baixo índice de complicações, sendo que o vaso tratado deve suprir uma grande área de miocárdio e com isquemia moderada à severa. (CLASSE II A, Nível de Evidência B). Esta recomendação reflete a preferência pela ICP em pacientes com doença arterial coronariana de 1 ou 2 vasos, mas também demonstra que a realização de ICP não é obrigatória para todos os pacientes com estas características.

Em pacientes assintomáticos ou com angina estável, a efetividade da ICP, em pacientes com lesões de 2 ou 3 vasos, que têm comprometimento da DA proximal e que são potenciais candidatos para cirurgia e que têm diabetes tratado ou disfunção ventricular esquerda, não é bem estabelecida. (CLASSE II B, Nível de Evidência B). Este indicativo reflete a preferência pela indicação cirúrgica na maioria dos pacientes com doença arterial coronariana extensa, visto que, nos estudos randomizados, a cirurgia diminuiu de modo significativo a incidência de ECVM no seguimento tardio, e, em dois estudos, observou-se diminuição da mortalidade (Tabela 1)^{22, 24-29}. Em diabéticos, a superioridade da cirurgia sobre a ICP deve-se ao impacto negativo no prognóstico derivado da progressão da aterosclerose e ao risco de infarto do miocárdio proporcionado pelos fatores já discutidos³⁰. Por este ponto de vista, a cirurgia substitui o vaso doente, que apresenta placas vulneráveis, passíveis de ruptura, por um enxerto livre de lesões, enquanto a ICP trata apenas um pequeno segmento da artéria coronária. Por outro lado, deve-se ressaltar que os resultados dos ensaios randomizados podem não refletir a prática do chamado “mundo real”, conforme demonstrado por um estudo de Detre e colaboradores, no qual foi analisado³¹ o registro de pacientes que recusaram a randomização prevista para o estudo BARI e que foram tratados de acordo com a conduta do médico assistente. Nesta amostra de aproximadamente 350 pacientes com seguimento clínico de 5 anos, não houve diferença na incidência de óbitos e IAM entre diabéticos e não-diabéticos, demonstrando que pacientes diabéticos selecionados podem ser tratados com ICP com segurança. Além disso, a maioria dos estudos disponíveis não incluiu o uso de stents farmacológicos, sendo que no ARTS II foi observada incidência bastante menor de novos ECVM, o que é compatível com outros estudos^{23, 29, 32}.

Em pacientes com síndromes coronarianas agudas sem supradesnivelamento do segmento ST (SCASST),

a estratégia invasiva precoce é indicada naqueles sem comorbidades importantes e que apresentem lesões passíveis de ICP e algum dos seguintes fatores: 1) Isquemia recorrente; 2) Troponina positiva; 3) Depressão segmento ST; 4) Insuficiência Cardíaca; 5) Disfunção sistólica ventricular esquerda; 6) Instabilidade hemodinâmica e/ou taquicardia ventricular; 7) Cirurgia Cardíaca ou ICP prévias (CLASSE I, Nível de Evidência A). Esta recomendação reflete a superioridade do tratamento invasivo precoce sobre o tratamento clínico em pacientes com SCASST de alto risco, conforme demonstrado por diversos ensaios clínicos randomizados³³. Os pacientes com DM devem ser tratados com ICP precoce quando apresentarem algum dos marcadores de alto risco descritos.

As indicações de ICP ou cirurgia em diabéticos multiarteriais que se apresentam com SCASST são semelhantes àquelas de pacientes com angina estável, conforme comentado antes.

Quanto às indicações de ICP nos pacientes diabéticos com IAM com supradesnivelamento do segmento ST, a conduta de decisão quanto à reperfusão primária deve ser a mesma dos não-diabéticos.

3. INTERVENÇÃO CORONARIANA PERCUTÂNEA IDEAL NOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS

Os stents farmacológicos foram o maior avanço da cardiologia intervencionista na última década, sendo que seu benefício clínico é pronunciado de modo particular nos pacientes com alto risco de reestenose, como diabéticos e pacientes com lesões longas ou em vasos finos³⁴⁻³⁸. Em análise recente de 525 pacientes diabéticos incluídos em seis ensaios clínicos randomizados com acompanhamento de 9 meses, os stents farmacológicos diminuíram as taxas de revascularizações (5,8% vs 22,3%; $p < 0,0001$) e de ECVm (8,9% vs 24%; $p < 0,0001$) quando comparados aos stents convencionais³⁹. Uma das principais limitações dos stents farmacológicos é apresentar relação de custo-efetividade desfavorável em alguns subgrupos⁴⁰, mas sua indicação de rotina em pacientes com diabetes mellitus é justificada pelas altas taxas de reestenose apresentadas por estes pacientes^{41, 42}.

O uso de clopidogrel e aspirina deve ser empregado em todos os pacientes submetidos à ICP, com administração pelo menos seis horas antes da intervenção. Os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa diminuem as complicações agudas e o risco de IAM relacionado aos procedimentos de intervenção percutânea em pacientes com síndromes isquêmicas agudas. Nos diabéticos, estudos demonstram que estas drogas estão associadas com diminuição da mortalidade e da reestenose clínica por uma ação antiinflamatória, além dos benefícios citados⁴³⁻⁴⁵.

O controle glicêmico e a escolha da droga anti-hiperglicêmica ideal antes da intervenção coronariana percutânea também têm sido ressaltados como fatores importantes na diminuição do risco de eventos cardiovasculares em diabéticos⁴⁶. Recentemente, Corpus e colaboradores compararam desfechos clínicos e angiográficos de pacientes com diabetes que foram submetidos à angioplastia eletiva em ocasião de ótimo controle glicêmico versus controle glicêmico não ótimo⁴⁷. Neste estudo, verificou-se que os pacientes do primeiro grupo apresentaram menores taxas de reestenose, reinternação por causa cardiológica e angina recorrente após 12 meses, sugerindo que o controle glicêmico ideal antes da angioplastia deve ser adotado.

Além das intervenções referidas, outras drogas representativas do tratamento clínico atual da doença aterosclerótica coronariana nos pacientes com DM também desempenham papel importante no período peri-ICP, como as estatinas, beta-bloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina. Outro cuidado considerável é o uso de hidratação parenteral antes e após o procedimento, o qual está associado com diminuição do risco de insuficiência renal aguda e que é aumentado nos pacientes diabéticos.

Cirurgia de Revascularização Miocárdica

A alternativa de revascularização cirúrgica, com implantes de pontes de safena ou de artéria mamária interna, deve ser considerada em vista dos aspectos acima e das limitações da intervenção percutânea neste grupo de pacientes. Ao se indicar cirurgia na presença de diabetes, devemos considerar o potencial incremento de risco cirúrgico, o manejo peri-operatório e os benefícios a médio e longo prazo. Já foi relatada a importância da doença arterial coronariana como a principal causa de óbito em pacientes diabéticos. Não apenas a incidência de infarto do miocárdio é maior do que no paciente não diabético, como o seu tratamento é mais complexo e o prognóstico mais comprometido, quanto à mortalidade e complicações cardiovasculares.

O controle peri-operatório do diabético demanda cuidados especiais. Entretanto, o DM não parece estar relacionado a maior risco de vida imediato, sendo que o Sistema Europeu de Avaliação de Risco Cirúrgico (EuroSCORE)⁴⁸ não identifica sua presença como fator de risco imediato para cirurgia cardíaca. Estudo realizado no Instituto de Cardiologia do RS, com 1629 pacientes operados, no período de 1996 e 1998, dos quais 24% eram diabéticos, encontrou significativa maior frequência de DM no gênero feminino (29% versus 22%, $p = 0,006$). No entanto, a análise multivariada não encontrou associação isolada de diabetes com risco para mortalidade peri-operatória⁴⁹. A presença de DM e a necessidade de seu controle pós-operatório pode prolongar o tempo de internação em CTI ou hospitalar⁵⁰. Entretanto, na nossa experiência, este não tem sido fator de prolongamento da internação.

A cirurgia de revascularização resulta em redução significativa da mortalidade cardiovascular em geral, podendo alcançar 44%, como relatado no estudo CASS, comparável ao benefício da população não diabética⁵¹. Análises mais recentes demonstram que tanto a mortalidade hospitalar como o benefício a longo prazo da revascularização são comprometidos pela presença de diabetes⁵². A despeito disto, o tratamento cirúrgico do paciente multiarterial com diabetes está associado à significativa melhora da sobrevida em relação àqueles submetidos à angioplastia percutânea por cateter, como relatado no estudo BARI²². A melhor sobrevida neste estudo (mortalidade de 5,8% no grupo cirúrgico comparada com 20,6% no grupo percutâneo, no acompanhamento médio de 5,4 anos) esteve relacionada ao implante de pelo menos uma artéria mamária, ressaltando a importância deste tipo de enxerto na melhora do prognóstico tardio. Portanto, embora os riscos sejam maiores no paciente com diabetes, a cirurgia de revascularização, quando indicada, pode resultar em melhor sobrevida comparada ao tratamento clínico e à angioplastia percutânea. O acompanhamento em período mais longo de grandes estudos randomizados, por 7 ou 8 anos, como o já referido BARI e o Estudo EAST⁵³, demonstram maior sobrevida de pacientes diabéticos revascularizados cirurgicamente, em relação à angioplastia, em especial

naqueles insulino-dependentes ou com implantes de artéria mamária interna⁵⁴.

Por outro lado, estudos em pacientes multiarteriais comparando as três estratégias, ou seja, tratamento clínico, cirurgia ou angioplastia, como o Estudo MASS-II⁵⁵, não encontraram diferença de prognóstico em relação à presença ou ausência de diabetes, embora tenham demonstrado significativa superioridade do tratamento cirúrgico na eliminação de sintomas de angina, na redução de eventos cardiovasculares e na redução do número de novas intervenções. Nesta análise, havia 18,8% de pacientes diabéticos. Após 1 ano de acompanhamento, comparado com apenas 0,5% do grupo cirúrgico, 8,3% dos tratados de modo clínico e 13,3% dos submetidos a angioplastia foram submetidos a novas intervenções.

Avaliação da patência de enxertos de veia safena e de artéria mamária interna⁵⁶, sobre base de dados de 50.278 pacientes operados entre 1972 e 1999, recentemente publicada, encontrou significativa maior patência para os implantes de artéria mamária em todas as situações, exceto quando implantadas na artéria coronária direita com lesões inferiores a 70% da luz do vaso. Os índices gerais não ajustados, para 1, 5 e 10 anos p.o., foram de 93%, 88% e 90% de patência para artéria mamária e de 78%, 65% e 57% para veias safenas. Diabetes esteve associado a maior oclusão de enxertos ($p=0.03$), em especial quando presente no gênero feminino ($p=0,002$). Sabe-se que as oclusões de enxertos estão relacionadas ao diâmetro dos vasos e que estes são mais finos em diabéticos, em mulheres e em pacientes de pequena estatura. Esta poderá ser a explicação para os achados deste estudo, bem como para aqueles

encontrados na experiência do Instituto de Cardiologia do RS⁴⁹, como relatado acima.

Conclusões

Quando comparados aos pacientes sem DM, os diabéticos encaminhados à revascularização do miocárdio são mais idosos, apresentam doença arterial difusa e mais co-morbidades, e pior prognóstico a longo prazo.

As indicações anatômicas de ICP em diabéticos são: 1) comprometimento uniarterial ou biarterial sem DA proximal; 2) comprometimento biarterial com DA proximal com características anatômicas favoráveis; 3) comprometimento triarterial com características anatômicas favoráveis e sem disfunção VE; 4) revascularização incompleta em pacientes com alto risco cirúrgico por co-morbidades.

As indicações de cirurgia são: comprometimento bi ou triarterial com envolvimento proximal da DA, ou com disfunção ventricular esquerda, principalmente na presença de uma ou mais oclusões totais crônicas. O implante da artéria mamária interna está associado à melhora do prognóstico e diminuição da mortalidade.

A ICP ideal em diabéticos deve incluir stent farmacológico sempre que possível, aspirina, abciximab em pacientes com angina instável de alto risco e provavelmente com IAM, clopidogrel 600mg em pacientes com angina instável de baixo risco ou estável, hidratação parenteral pré-procedimento, controle glicêmico rigoroso pré-procedimento, e uso de estatinas, beta-bloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina peri-procedimento.

Referências Bibliográficas

1. Nesto R, Libby P. Diabetes Mellitus and the cardiovascular system. In Brauwald E, Zipes D, Libby P. Heart Disease, A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: WB Saunders Co; 2001. p 2133.

2. Schaan BD, Harzheim E, Gus I. Cardiac risk profile in diabetes mellitus and impaired fasting glycemia. Rev Saúde Pública 2004;38(4):529-536.

3. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala 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: 229-234.

4. Brooks RC, Detre KM. Clinical trials of revascularization therapy in diabetes. Curr Opin cardiol 2000, 15: 287-92.

5. Sarmiento-Leite R, Quadros A, Schaan BD, Gottschall CAM. Intervenção Coronária Percutânea no Paciente com Diabetes Mellitus. Rev Bras Cardiol Invas 2003; 11:11-16.

6. Scott-Burden T, Vanhoutte PM. The endothelium as a regulator of vascular smooth muscle proliferation. Circulation 1993; 87 (Suppl 5):51-5.

7. Kanzaki T, Shinomiya M, Ueda S, Morisaki N, Saito Y, Yoshida S. Enhanced arterial intimal thickening after balloon catheter injury in diabetic animals accompanied by PDGF B-receptor over-expression. Eur J Clin Invest 1994; 24: 377-381.

8. Bornfeldt KE, Raines EW, Nakano T, Graves LM, Krebs EG, Ross R. Insulin like growth factor-1 and platelet derived growth factors-BB induce direct migration of human smooth muscle cells via signaling pathways that are distinct from those of proliferation. J Clin Invest 1994; 93:1266-74.

9. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 1994;331:489-495.

10. Carrozza JP, Kuntz RE, Fishman RF, Bain DS. Restenosis after arterial injury caused by coronary stenting in patients with diabetes mellitus. Ann Intern Med 1993; 118: 344-9.

11. Lau KW, Ding ZP, Johan A, Lim YL. Midterm angiographic outcome of single-vessel intracoronary stent placement in diabetic versus nondiabetic patients: a matched comparative study. Am Heart J 1998; 136:150-5.

12. Kornowski R, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Bucher TA, et al. Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia: a serial intravascular ultrasound study. Circulation 1997 ;95(6):1366-9.

13. Mehran R, Dangas GD, Kobayashi Y, et al. Short- and long-term results after multivessel stenting in diabetic patients. J Am Coll Cardiol. 2004;43:1355-7

14. Elezi S, Kastrati A, Pache J, Wehinger A, Hadamitzky M,

- Dirschinger J, et al. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1866-73
15. Mattos LA, Grines CL, Sousa JE, Sousa AG, Stone GW, Cox D, et al. One-year follow-up after primary coronary intervention for acute myocardial infarction in diabetic patients. A substudy of the STENT PAMI trial. *Arq Bras Cardiol* 2001;77: 549-61
16. Bayerl DM, Siqueira E, Moscoso I, Santos E, Maeda A, Bittencourt O, et al. Coronary stent implantation in diabetic versus nondiabetic patients. Early and late outcomes. *Arq Bras Cardiol* 2000; 75: 365-8.
17. Schaan BD, Quadros A, Sarmiento-Leite R, Gottschall CA. Diabetes and coronary stent implantation: experience from a reference center in interventional cardiology. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006; 50: 38-45.
18. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, Mehran R, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 584-589.
19. Van Belle E, Perie M, Braune D, Chmait A, Meurice T, Abolmaali K, et al. Effects of coronary stenting on vessel patency and long-term clinical outcome after percutaneous coronary revascularization in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 410-7.
20. Schuhlen H, Kastrati A, Dirschinger J, Hausleiter J, Elezi S, Wehinger A, et al. Intracoronary stenting and risk for major adverse cardiac events during the first month. *Circulation* 1998; 98: 104-11.
21. Mathew V, Gersh BJ, Williams BA, Laskey WK, Willerson JT, Tilbury RT, et al. Outcomes in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention in the current era: a report from the Prevention of Restenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation* 2004; 109: 476-80.
22. The BARI Investigators. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease. *Circulation* 1997; 96:1761-69.
23. Quadros AS, Sarmiento-Leite R, Gottschall CAM. Stents farmacológicos: análise crítica das indicações e resultados dos estudos internacionais. *Rev Bras Cardiol Invas* 2004; 12: 203-211.
24. Legrand VG, Serruys PW, Unger F, et al. on behalf of the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) Investigators. Three-Year Outcome After Coronary Stenting Versus Bypass Surgery for the Treatment of Multivessel Disease. *Circulation.* 2004; 109: 1114-1120.
25. Serruys PW, Ong AT, van Herwerden LA et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 575-81.
26. Rodriguez A, Bernardi V, Navia J, et al. Argentine Randomized Study: Coronary Angioplasty with Stenting versus Coronary Bypass Surgery in patients with Multiple-Vessel disease (ERACI II):30-day and one-year follow-up results. ERACI II Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:51-8
27. The SoS Investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:965-70.
28. Morrison DA, Sethi G, Sacks J, et al. Percutaneous coronary intervention versus bypass surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia and risk factors for adverse outcomes with bypass: a multi-center, randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 143-9.
29. Serruys PW, for the ARTS-II Investigators. ARTS-II: Arterial Revascularization Therapies Study Part II of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. Late Breaking Clinical Trial. Apresentado no Congresso do American College of Cardiology, Orlando, Florida, março de 2005.
30. Kuntz RE. The importance of considering atherosclerosis progression when choosing a coronary revascularization strategy: the diabetes-PTCA dilemma. *Circulation.* 1999;23:847-851
31. Detre KM, Guo P, Holubkov R, Califf RM, Sopko G, Bach R, et al. Coronary revascularization in diabetic patients: a comparison of the randomized and observational components of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1999; 99:633-40.
32. Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Angiolillo DJ, et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients. The Diabetes and Sirolimus-Eluting Stent (DIABETES) Trial. *Circulation* 2005; 112: 2175-2183.
33. Balbinotti, Manica A, Quadros A, Sarmiento Leite R. Intervenção Precoce ou Tratamento Conservador em Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda sem Supradesnívelamento de ST? *Rev Bras Cardiol Invas* 2005; 13: 21-26.
34. Sousa JE, Costa MA, Farb A, Abizaid A, Sousa A, Seixas AC, et al. Vascular Healing 4 Years After the Implantation of Sirolimus-Eluting Stent in Humans: A Histopathological Examination. *Circulation* 2004; 110: e5-e6.
35. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349: 1315-23.
36. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, for the TAXUS-IV Investigators. A Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting Stent in Patients with Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 221-31.
37. Babapulle MN, Joseph J, Bélisle P, Brophy JM, Eisenberg

- MJ. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet* 2004; 364: 583-91.
38. Gottschall CA, Quadros AS, Sarmento-Leite R. Predictive score for target vessel revascularization after bare metal coronary stenting. *J Invasive Cardiol*. 2006; 18: 22-6.
39. Abizaid A, Abizaid AS, Mehran R, Dengas G, Morice M, Schofer J, et al. Sirolimus-Eluting Stents in Diabetic Patients: Integrated Analysis of Six Multicenter Trials. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 50A (Suppl).
40. Quadros AS, Sarmento-Leite R, Gottschall CAM. Cost-effectiveness of drug-eluting stents in large vessels: a tough limit to cross. *Am J Cardiol* 2003; 92 (Suppl.6A): 26L.
41. Greenberg D, Bakhai A, Cohen DJ. Can We Afford to Eliminate Restenosis? Can We Afford Not To? *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 513-8.
42. Lemos PA, Serruys PW, Sousa JE. Drug-Eluting Stents: cost versus clinical benefit. *Circulation* 2003; 107: 3003-7.
43. Bhatt DL, Marso SP, Lincoff AM, Wolski KE, Ellis SG, Topol EJ. Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35:922-8.
44. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors Reduce Mortality in Diabetic Patients With Non-ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2001; 104: 2767 - 2771.
45. Mehilli J, Kastrati A, Schühlen H, et al, for the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Is Abciximab a Superior Way to Eliminate Elevated Thrombotic Risk in Diabetics (ISAR-SWEET) Study Investigators. Randomized Clinical Trial of Abciximab in Diabetic Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Interventions After Treatment With a High Loading Dose of Clopidogrel. *Circulation*, Dec 2004; 110: 3627 - 3635.
46. Sobel BE, Frye R, Detre KM. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Trial. 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.
47. Corpus RA, George PB, House JA, Dixon SR, Ajluni SC, Devlin WH, et al. Optimal glycemic control is associated with a lower rate of target vessel revascularization in treated type II diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 8-14.
48. Nashef S, Roques F, Michel P, et al, for the EuroSCORE Study group. European System for cardiac operative risk evaluation (Euro SCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 9-13.
49. Behr, PEB. O Sexo Feminino Como Fator de Risco para a Mortalidade Hospitalar Após a Cirurgia de Revascularização Miocárdica. Porto Alegre: PPG Ciências da Saúde, Fundação Universitária de Cardiologia, 2001. Dissertação de Mestrado. Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul. Fundação Universitária de Cardiologia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde [Cardiologia].
50. Bucerius J, Gummert JF, Walther T, et al. Predictors of prolonged ICU stay after on-pump versus off-pump coronary bypass grafting. *Intensive Care Medicine* 2004; 30: 88-95.
51. Barzilay JL, Kronmal RA, Bittner V, et al. Coronary artery disease and coronary artery bypass grafting in diabetic patients aged 65 years or more: a report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Am J Cardiol* 1994;74:334-9.
52. Herlitz J, Wognsen GB, Emanuelsson H, et al. Mortality and morbidity in diabetic and nondiabetic patients during a 2-year period after coronary artery bypass grafting. *Diabetes Care* 1996; 19: 698-703.
53. King SB, Kosinski AS, Guyton RA, Lembo NJ, Weintraub WS. Eight-year mortality in the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *J Am Coll Cardiol* 2000;35: 1116-21.
54. Brooks MM, Jones RH, Bach RG, et al, for the BARI Investigators. Predictors of mortality and mortality from cardiac causes in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) randomized trial and registry. *Circulation* 2000; 101: 2682-9.
55. Hueb W, Soares P, Gersh BJ, 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.
56. Sabik J, Lytle B, Blackstone E, et al. Comparison of Saphenous Vein and Internal Thoracic Artery Graft Patency by Coronary System. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 544-551.