

Importância do Controle Glicêmico na Evolução Pós-Intervenção Coronariana com Stent

Artigo Original

Importance of Glycemic Control in the Subsequent Progress of Coronary Interventions with Stents

5

Rogério de Moura, Fernando Barreto, Fernando Tavares, Luciano Brasileiro, Ruy Barbosa Júnior, Gustavo Oliveira, Marcus Costa, Stans Murad Netto

Hospital Balbino, Instituto de Pós-graduação Médica do Rio de Janeiro (RJ)

Objetivo: Avaliar a incidência de revascularização do vaso-alvo (RVA) em pacientes com diabetes mellitus tipo II com controle glicêmico ótimo pré-procedimento baseado na dosagem de hemoglobina glicada (A1C).

Métodos: Estudo prospectivo, incluindo 188 pacientes eletivos, com indicação de intervenção coronariana percutânea (ICP) devido a lesões angiográficas >70% e evidência de isquemia, estratificados em 3 grupos: Grupo I - pacientes não-diabéticos (n=60); Grupo II - pacientes diabéticos com controle glicêmico adequado ($A1C \leq 7\%$) (n=53); Grupo III - pacientes diabéticos com controle glicêmico inadequado ($A1C > 7\%$) (n=75). Critérios de exclusão: síndrome coronariana aguda, diabetes mellitus tipo I, lesões multiarteriais, lesões em bifurcação, lesões de tronco, lesões em ponte de safena e insuficiência renal. Todos os pacientes foram submetidos à ICP com implante de stent convencional. O desfecho primário foi a necessidade de RVA aos 6 meses e os desfechos secundários foram morte pós-procedimento, IAM, recorrência de angina, AVE e re-hospitalização.

Resultados: Os pacientes do Grupo II apresentaram taxas de RVA similares a dos pacientes do Grupo I (16% x 15% p=NS). Os pacientes do Grupo III apresentaram taxas de RVA maiores do que a dos pacientes do Grupo II, com significância (28% x 16% p=0,01). A incidência de re-hospitalização (16% x 32% p=0,02) e recorrência de angina (17% x 35% p=0,001) foi menor no Grupo II.

Conclusões: Os pacientes portadores de diabetes mellitus tipo II apresentam menores taxas de RVA pós ICP com implante de stent convencional quando submetidos a controle glicêmico adequado.

Objective: To assess target vessel revascularization (TVR) rates in patients with type II diabetes mellitus and excellent glycemic control pre-procedure, based on glycolized hemoglobin dosages (A1C).

Methods: Prospective study of 188 elective patients with recommended percutaneous coronary intervention (PCI) due to angiographic lesions >70% and evidence of ischemia, stratified into three groups: Group I - non-diabetic patients (n=60); Group II - diabetic patients with adequate glycemic control ($A1C \leq 7\%$) (n=53); Group III - diabetic patients with inadequate glycemic control ($A1C > 7\%$) (n=75). Exclusion criteria: acute coronary syndrome, type I diabetes mellitus, multi-arterial lesions, bifurcated lesions, trunk lesions, bypass lesions and renal insufficiency. All patients underwent PCI with conventional stent implants. The primary outcome was the need for TVR at six months and the secondary outcomes were post-procedural death, AMI, recurrence of angina, EVA and re-hospitalization.

Results: Group II patients presented TVR rates similar to those of Group I patients (16% x 15% p=NS). Group III patients presented TVR rates higher than those of Group II patients, with significance (28% x 16% p=0.01). The re-hospitalization rate (16% x 32% p=0.02) and the recurrence of angina (17% x 35% p=0.001) were lower in Group II.

Conclusions: Patients with type II diabetes mellitus present lower TVR rates after PCI with conventional stent implants when subject to adequate glycemic control.

Palavras-chave: A1C, Controle glicêmico, Stent

Key-words: A1C, Glycemic control, Stent

Endereço para correspondência: iccrj@globocom

Rogério de Moura | Instituto do Coração e da Criança do Rio de Janeiro - Hospital Balbino
R. Angélica Mota, 90 - 6° andar | Olaria, Rio de Janeiro - RJ | 21021-490

Recebido em: 12/01/2007 | Aceito em: 02/02/2007

Os últimos dados coletados pelo Ministério da Saúde e Sociedade Brasileira de Diabetes demonstram uma incidência de cerca de 7% de diabetes na população brasileira¹. Estima-se que no mundo haja cerca de 125 milhões de pacientes diabéticos. Nos EUA, o custo financeiro dessa doença, estimado no ano de 1997, chegou aos 100 bilhões de dólares, sendo 8 bilhões gastos em complicações vasculares associadas². Dos procedimentos de revascularização realizados a cada ano, 25%-30% são realizados em pacientes diabéticos.

O diabetes se caracteriza como um forte fator de risco para o desenvolvimento e a progressão da doença aterosclerótica coronariana³⁻⁵, motivo pelo qual há grande interesse no controle dessa doença.

Uma das formas de tratamento da doença obstrutiva coronariana, a intervenção percutânea, tem como fator limitante a incidência de reestenose, que encontra no diabetes um forte preditor de ocorrência. Estudos recentes demonstram haver uma resposta proliferativa tecidual e hiperplásica exacerbada em pacientes diabéticos^{6,7}. Apesar do vasto conhecimento relacionado aos mecanismos de reestenose e progressão da doença aterosclerótica, não são encontrados muitos estudos demonstrando a importância do controle glicêmico nesses pacientes. Também os critérios de inclusão de pacientes diabéticos em estudos relacionados à intervenção coronariana percutânea não definem com clareza como esses pacientes foram diagnosticados diabéticos, e se seguem ou não em controle adequado dos níveis glicêmicos.

Estudos anteriormente publicados demonstram que o controle glicêmico adequado, baseado nos níveis de hemoglobina glicada, relacionam-se com baixos índices de revascularização do vaso-alvo (RVA), re-hospitalização por doença cardíaca e recorrência de angina⁸.

O objetivo deste estudo foi avaliar a incidência de revascularização do vaso-alvo (RVA), pós-intervenção coronariana com implante de stent convencional, em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo II e controle glicêmico apropriado pré e pós-intervenção baseado na dosagem da hemoglobina glicada (A1C).

Métodos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto do Coração e da Criança do Rio de Janeiro e todos os pacientes participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Estudo prospectivo, conduzido de janeiro de 2004 a fevereiro de 2005, incluindo pacientes com indicação eletiva para a realização de intervenção coronariana com implante de stent convencional, baseado na severidade angiográfica da lesão (>70%) e sua correlação com sintomas e presença de isquemia detectada em métodos não-invasivos. Pacientes diabéticos tipo I, síndromes coronarianas agudas, doença de mais de 2 vasos, lesões em bifurcação, lesões de tronco de coronária esquerda, lesões em ponte de safena e portadores de insuficiência renal foram excluídos do estudo. No período do estudo foram incluídos 128 pacientes diabéticos e 60 pacientes não-diabéticos que foram utilizados como grupo-controle (Grupo I).

Todos os pacientes tiveram dosados, previamente ao procedimento, os lípides plasmáticos e a hemoglobina glicada (A1C) e foram pré-medicados com clopidogrel 75mg/dia ou ticlopidina 500mg/dia associado a AAS 200mg/dia, iniciado 4 dias antes da intervenção. Esse regime terapêutico foi mantido por 4 semanas pós-intervenção. O acompanhamento foi feito através de contato telefônico ou consulta ambulatorial e nova coronariografia foi realizada na recorrência de sintomas ou evidência de isquemia.

O desfecho primário foi a necessidade de RVA aos 6 meses, e os desfechos secundários foram morte pós-procedimento, infarto agudo do miocárdio, recorrência de angina, acidente vascular encefálico e re-hospitalização.

Pacientes em tratamento com insulina ou hipoglicemiantes orais foram identificados como diabéticos, os quais foram estratificados em dois grupos baseados na dosagem de A1C, em que níveis $\leq 7\%$ (Grupo II) foram considerados controle glicêmico adequado e níveis $>7\%$ (Grupo III) considerados controle glicêmico inadequado.

Sucesso no procedimento foi definido como lesão residual $<20\%$ após implante do stent e fluxo distal TIMI 3, sem complicações maiores no período de hospitalização (morte, IAM ou revascularização cirúrgica de emergência). IAM foi definido como presença de novas ondas Q ao ECG e aumento de 3x da CK-MB no seguimento. Revascularização do vaso-alvo (RVA) foi definida como a necessidade de abordagem cirúrgica ou percutânea do vaso relacionado à intervenção.

As medidas angiográficas e análises foram realizadas com software de automação digital - *MEDIMAGE - Diagnosis Station* e avaliadas por dois observadores independentes, pré e pós-intervenção.

A análise estatística foi realizada através do software Systat 10.0 e consultoria da Divisão de Bioestatística do Hospital *St. Luke's, Kansas City, Missouri*. Foram utilizados os métodos de Pearson e o t de Student e as variáveis por desvio-padrão. O valor de $p \leq 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

As características clínicas dos pacientes diabéticos e não-diabéticos encontram-se na Tabela 1. O perfil glicêmico pode ser observado na Tabela 2 e os dados angiográficos na Tabela 3.

O acompanhamento aos 6 meses foi realizado através de contato telefônico ou consulta ambulatorial. Nova coronariografia foi realizada na recorrência de sintomas ou evidência de isquemia.

Observou-se uma incidência elevada de hipertensão arterial sistêmica nos pacientes diabéticos com controle glicêmico inadequado quando comparados aos diabéticos com controle glicêmico adequado (78% x 56%). A localização das lesões, classificação (ACC/AHA) e características angiográficas à angiografia quantitativa foram similares nos dois grupos. Os pacientes com controle glicêmico inadequado fizeram maior uso de insulino-terapia do que aqueles com controle glicêmico adequado (58% x 26%).

Tabela 1
Características clínicas dos pacientes estudados

	Não-diabéticos(n=60)	A1C \leq 7% (n=53)	A1C >7% (n=75)
Hipoglicemiante oral [n (%)]	-	39 (74)	31 (42)
Insulinoterapia [n (%)]	-	14 (26)	44 (58)
Idade	61 \pm 11	64 \pm 11	63 \pm 11
Masculino [n (%)]	45 (75)	38 (72)	57 (76)
Tabagismo [n (%)]	10 (16)	8 (15)	14 (18)
Hipertensão arterial [n (%)]	31 (51)	30 (56)	59 (78)
Dislipidemia [n (%)]	37 (61)	31 (58)	51 (68)

Tabela 2
Perfil glicêmico dos pacientes estudados

	Não-diabéticos (n=60)	A1C \leq 7% (n=53)	A1C >7% (n=75)
A1C (%)	6,2 \pm 0,6	6,5 \pm 0,4	9,0 \pm 1,4

Tabela 3
Dados angiográficos dos pacientes estudados

	Não-diabéticos	A1C \leq 7%	A1C >7%	Valor de p
Nº de pacientes	60	53	75	
Local da lesão [n (%)]				
DA	21 (35)	19 (36)	24 (32)	NS
CX	15 (25)	12 (27)	18 (24)	NS
CD	24 (40)	22 (37)	33 (44)	NS
Tipo de lesão [%]				
A	13	5	8	NS
B	66	62	63	NS
C	21	33	29	NS
Dados AQC				
Extensão (mm)	11 \pm 6,8	14 \pm 6,2	15 \pm 8,1	NS
Pré-intervenção				
DR (mm)	2,9 \pm 0,4	2,6 \pm 0,5	2,8 \pm 0,8	NS
DLM (mm)	0,5 \pm 0,4	0,6 \pm 0,4	0,5 \pm 0,4	NS
DE (%)	75 \pm 6,1	78 \pm 8,2	80 \pm 8,2	
Pós-intervenção				
DR (mm)	2,9 \pm 0,4	2,6 \pm 0,5	2,8 \pm 0,8	
DLM (mm)	2,7 \pm 0,4	2,6 \pm 0,6	2,9 \pm 0,4	
DE (%)	10 \pm 9	10 \pm 11	12 \pm 11	

DA= descendente anterior; CX= circunflexa; CD= coronária direita; QCA= angiografia coronariana quantitativa; DR= diâmetro de referência; DLM= diâmetro luminal mínimo; DE= diâmetro de estenose

Revascularização do vaso-alvo (RVA)

Os pacientes com controle glicêmico adequado apresentaram taxas de RVA similares a dos pacientes não-diabéticos (16% x 15% p=NS). Os pacientes diabéticos com controle glicêmico inadequado apresentaram taxas de RVA maiores que a dos pacientes diabéticos com controle adequado e significância estatística (28% x 16% p= 0,01) (Figura 1).

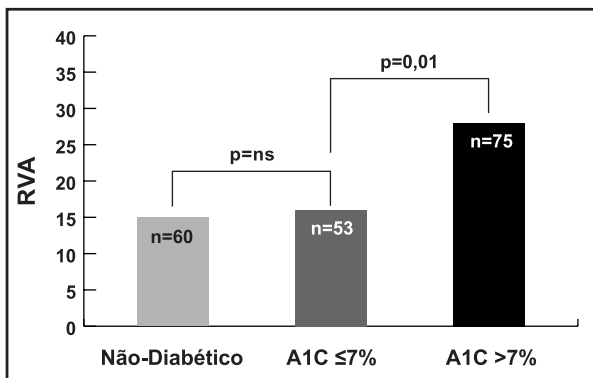


Figura 1
Revascularização do vaso-alvo em não-diabéticos e diabéticos
RVA=revascularização do vaso-alvo

Desfechos secundários

Não foram registrados óbito, IAM ou AVE no período de acompanhamento imediato pós-procedimento e nos 6 meses subsequentes. A incidência de re-hospitalização (16% x 32% p=0,02) e a recorrência de angina (17% x 35% p=0,001) foi significativamente menor no grupo de pacientes diabéticos com controle glicêmico adequado (Tabela 4).

Tabela 4
Desfechos secundários: controle adequado x inadequado

	Diabetes A1C ≤7%	Diabetes A1C >7%
Óbito	0	0
IAM	0	0
AVE	0	0
RH	16%	32%
RA	17%	35%

IAM=infarto agudo do miocárdio; AVE=acidente vascular encefálico; RH=re-hospitalização; RA=recorrência de angina

Limitações do estudo

Este estudo foi conduzido em um único centro de medicina privada. O estudo angiográfico e também ultra-sonográfico intracoronariano em todos os pacientes forneceriam informações importantes

em relação à real incidência de reestenose e potencial de perda luminal por hiperplasia intimal. Medidas laboratoriais mais abrangentes, envolvendo dosagem de marcadores inflamatórios, insulinemia e peptídeo-C não foram realizadas. Pacientes de alta complexidade não foram envolvidos no estudo.

Discussão

O diabetes está associado a um maior risco de desenvolvimento de doença cardiovascular e já está documentada a sua influência adversa na evolução dos pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea. Apesar disso, pouco se sabe a respeito do efeito do controle glicêmico sobre essa população de alto risco.

Os dados aqui descritos evidenciam, entretanto, que apesar das características clínicas e angiográficas bastante homogêneas no momento da intervenção, os pacientes diabéticos com níveis de A1C ≤7% apresentaram menores taxas de RVA quando comparada àqueles cujos níveis de A1C >7%. Outrossim, tais pacientes com controle glicêmico otimizado apresentaram taxas de RVA similares a dos pacientes não-diabéticos, o que demonstra a importância do controle glicêmico nos pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea, no que diz respeito à redução da reestenose.

A cardiologia intervencionista baseada em evidências conta, atualmente, com um acervo imensurável de informações, das quais muito se discute quanto às características dos pacientes envolvidos nos múltiplos ensaios clínicos, em especial os diabéticos. Questiona-se apenas se o simples enquadramento no grupo de pacientes diabéticos assegura estarem os mesmos com seus níveis glicêmicos devidamente controlados e, mais além, se a não-observância dessa condição poderia colocar em dúvida os resultados até agora alcançados, abrindo uma nova perspectiva de pesquisa, objetivando melhores resultados nessa população de pacientes de alto risco.

Conclusões

O controle adequado dos níveis glicêmicos em pacientes diabéticos submetidos à intervenção coronariana percutânea é fundamental na manutenção de bons resultados imediatos e na evolução tardia, com expressiva redução da necessidade de RVA, re-hospitalizações e recorrência de angina.

A evolução deste grupo de pacientes é similar à observada nos pacientes não diabéticos.

Agradecimento

Agradecemos ao Dr. Roberto A. Corpus, professor assistente do Departamento de Cardiologia da Universidade de Missouri – Kansas City, pela orientação no desenho e condução desta pesquisa.

Referências

1. Sociedade Brasileira de Diabetes [homepage na internet]. Dados sobre Diabetes Mellitus no Brasil. [acesso em set 2006]. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/imprensa/estatisticas/index.php>>
2. American Diabetes Association. Economic consequences of diabetes mellitus in the U.S. in 1997. *Diabetes Care*. 1998;21:296-309.
3. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, et al. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen-year follow-up study. *Diabetes*. 1974;23:105-11.
4. Rosengren A, Welin L, Tsipogianni A, et al. Impact of cardiovascular risk factors on coronary heart disease and mortality among middle aged diabetic men: a general population study. *BMJ*. 1989;299:1127-131.
5. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al. 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.
6. Kornowski R, Mintz GS, Kent KM, et al. Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation*. 1997;95:1366-369.
7. Carrozza Jr JP, Kuntz RE, Fishman RF, et al. Restenosis after arterial injury caused by coronary stenting in patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1993;118:344-49.
8. Corpus AR, George BP, Hellse JA, et al. Glycemic control and TVR in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:8-14.