

FERNANDO AUGUSTO ALVES DA COSTA

Estudo comparativo entre grupos de pacientes diabéticos e não diabéticos portadores de doença arterial coronária que receberam tratamento clínico, cirúrgico ou através da angioplastia. Seguimento clínico em longo prazo

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Whady Armindo Hueb

**São Paulo
2006**

Dedicatória

À minha esposa, Elizabeth Menezes Alves da Costa.

Aos meus filhos Leandro e Guilherme

*Meu pai, minha mãe (in memoriam) e irmãos,
além de todas as pessoas de bem do meu convívio.*

Ao Prof. Dr. Whady Armino Hueb

Nestes anos de convívio pude reconhecer suas virtudes, admirar sua capacidade de trabalho, seu otimismo, seu caráter e principalmente sua humildade o que seguramente o tornaram grande e merecedor de todos os elogios que ecoam, tanto pelos corredores do InCor como em toda comunidade científica nacional e internacional. O meu profundo agradecimento pela orientação sempre presente e efetiva.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Sérgio Diogo Giannini (*in memoriam*)

“Peculiaridades anamnéticas e ao exame físico” – essa aula ministrada no curso acadêmico na Faculdade de Medicina da Universidade de Mogi das Cruzes foi importante para minha opção pela cardiologia, além de tantos outros ensinamentos.

Ao Prof. Dr. Luiz V. Décourt

Belas palavras com imenso significado... “creio na medicina que serve os doentes e não se serve deles”.

Ao Prof. Dr. Euriclides de Jesus Zerbini (*in memoriam*), que me acolheu como médico residente no Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo. Qualidades profissionais indiscutíveis, humildade, competência, organização e capacidade ímpar na comunicação precisa com pacientes e familiares, sempre levando uma mensagem de otimismo, esperança e fé foram ensinamentos valiosos para minha formação profissional.

Ao Professor Dr. Radi Macruz

Sou grato pela oportunidade de estar e continuar ao seu lado dia a dia, por longos anos, observando, aprendendo, e acima de tudo respeitando o próximo. O raciocínio lógico em Medicina, a visão futurista e a inesgotável energia para o trabalho são verdadeiros ensinamentos que levarei sempre comigo e passarei para os colegas mais novos...

À Profa. Dra. Valéria Bezerra de Carvalho,

Pelo incentivo permanente, sua capacidade de avaliar e valorizar os mínimos detalhes da história e exame físico do paciente, além da constante preocupação na atualização científica e seu emprego racional no tratamento das doenças.

À Dra. Neuza Helena Moreira Lopes, que esteve sempre presente, colaborando de forma significativa neste trabalho.

Ao Dr. José Ramón Lanz Luces, Dr. Alexandre da Costa Pereira e à Dra. Fernanda Marciano Consolim-Colombo, pelo incentivo, apoio e colaboração, indispensáveis principalmente naqueles momentos onde encontrei em vocês energia e motivação para continuar o trabalho.

À estaticista Júlia Fukushima, pela qualidade do seu trabalho na análise dos resultados.

À secretária Eliana Olímpio Lima, pela sua dedicação, organização e seriedade, qualidades indispensáveis para a confecção desta tese.

Aos pacientes pertencentes ao estudo e a todos os profissionais envolvidos, sem os quais este trabalho não seria realizado.

Dedicatória Especial

Ao Prof. Dr. José Antonio Franchini Ramires, pela oportunidade e pela confiança depositadas.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. MÉTODOS.....	5
2.1 Seleção dos Pacientes.....	6
2.2 Análise Estatística.....	10
2.3 Características da População.....	11
3. RESULTADOS.....	14
3.1 Resultados imediatos.....	16
4. DISCUSSÃO.....	32
5. CONCLUSÕES.....	38
6. REFERÊNCIAS.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	Artéria descendente anterior
ARTS	<i>Arterial revascularization therapy study</i>
BARI	<i>Bypass angioplasty revascularization investigation</i>
CABG	<i>Coronary artery bypass surgery</i>
CAD	<i>Coronary artery disease</i>
CCS	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
CK-MB	Fração cardíaca da enzima Creatinofosfoquinase
DAC	Doença arterial coronária
DM	Diabetes Mellitus
ECA	Enzima de conversão da angiotensina
ECG	Eletrocardiograma
HDL-Colesterol	<i>High density lipoprotein</i>
IAM	Infarto agudo do miocárdio
LDL-Colesterol	<i>Low density lipoprotein</i>
MASS	Medicine, Angioplasty or Surgery Study
MI	<i>Myocardial infarction</i>
MT	<i>Medical therapy</i>
NDM	Não diabéticos
PCI	<i>Percutaneous coronary intervention</i>
RCM	Revascularização cirúrgica do miocárdio
TC	Tratamento clínico

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Curva livre de morte cardíaca na população estudada.....	20
Figura 2.	Curva livre de eventos combinados em pacientes DM e NDM na população estudada.....	20
Figura 3.	Curva livre de eventos combinados em pacientes diabéticos com tratamento cirúrgico vs clínico.....	21
Figura 4.	Curva livre de morte em pacientes diabéticos entre grupos intervenção vs tratamento clínico.....	21
Figura 5.	Curva livre de eventos por grupo terapêutico entre pacientes DM com doença uniarterial submetidos a tratamento clínico vs grupo intervenção (RCM + PCI).....	23
Figura 6.	Curva livre de eventos por grupo terapêutico entre pacientes DM com doença biarterial submetidos a tratamento clínico vs grupo intervenção (RCM + PCI).....	24
Figura 7.	Curva livre de eventos por grupo terapêutico entre pacientes DM com doença triarterial submetidos a tratamento clínico vs grupo intervenção (RCM + PCI).....	26
Figura 8.	Curva livre de morte cardíaca em pacientes DM e NDM com doença uniarterial.....	27
Figura 9.	Curva livre de morte cardíaca em pacientes DM e NDM com doença biarterial.....	27
Figura 10.	Curva livre de morte cardíaca em pacientes DM e NDM com doença triarterial.....	28
Figura 11.	Curva livre de novas intervenções entre pacientes DM do grupo clínico vs intervenção (RCM + PCI).....	29
Figura 12.	Curva livre de novas intervenções entre pacientes DM do grupo PCI vs RCM.....	29
Figura 13.	Curva livre de novas intervenções entre pacientes DM do grupo clínico vs RCM.....	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Características clínicas e demográficas dos pacientes relacionadas a DM e NDM.....	13
Tabela 2.	Distribuição dos pacientes segundo comprometimento arterial e presença de DM.....	15
Tabela 3.	Distribuição dos pacientes uniarteriais segundo os eventos estratificados por tratamento e DM.....	22
Tabela 4.	Distribuição dos pacientes biarteriais segundo os eventos estratificados por tratamento e DM.....	24
Tabela 5.	Distribuição dos pacientes triarteriais segundo os eventos estratificados por tratamento e DM.....	25
Tabela 6.	Modelo de regressão de Cox para eventos combinados.....	31
Tabela 7.	Modelo de regressão de Cox para óbito.....	31

Resumo

Alves da Costa FA. *Estudo comparativo entre grupos de pacientes diabéticos e não diabéticos portadores de doença arterial coronária que receberam tratamento clínico, cirúrgico ou através da angioplastia. Seguimento clínico em longo prazo* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 57p.

Introdução: Diabetes Mellitus (DM) é admitido como uma das principais causas da doença arterial coronária (DAC). Ainda que se observem importantes avanços no tratamento dos pacientes com DAC estável, a presença da DM permanece como fator adverso, importante no aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular. O crescente número de intervenções percutâneas ou cirúrgicas em pacientes com uma ou múltiplas artérias comprometidas e portadores de DM não tem demonstrado, objetivamente, ser melhor que o tratamento clínico em determinados grupos arteriais, na angina estável e com função ventricular preservada. **Métodos:** Foi comparada a evolução clínica entre os tratamentos por angioplastia, por cirurgia ou medicamentoso em pacientes com DAC uni e multiarteriais. Os pacientes portadores de DM totalizaram 499 (38,5%) e os não diabéticos NDM 799 (61,5%). Os objetivos primários foram definidos como: morte de origem cardiovascular, infarto do miocárdio não complicado, e angina instável que necessitasse de revascularização. **Resultados:** Dos 1298 pacientes que compuseram esta amostra, 524 formaram o grupo cirúrgico, 378, o grupo angioplastia e 396, o grupo clínico. Além disso, 214 pacientes eram portadores de doença coronária uniarterial, 420 pacientes, biarterial e 664, triarterial. O percentual de sobrevida em 5 anos de seguimento foi de 83,34% para o grupo clínico, de 88,17% para o grupo cirúrgico e 88,89% para o grupo angioplastia, independentemente da presença ou não de DM. Quando se analisou a sobrevida de pacientes DM vs NDM com qualquer número de comprometimento arterial, observou-se pior prognóstico para pacientes DM ($p=0,005$). Além disso, a análise do comprometimento arterial relacionado ao DM foi significativa somente para pacientes triarteriais ($p=0,012$) com a observância de pior prognóstico para o tratamento clínico. **Conclusão:** Os pacientes diabéticos tiveram mortalidade significativamente aumentada quando comparada com os pacientes não diabéticos, independentemente da terapêutica empregada. Os pacientes diabéticos que receberam tratamento clínico tiveram pior prognóstico que aqueles que receberam intervenções. Nesses pacientes observou-se também maior número de novas intervenções no grupo angioplastia quando comparado com o grupo cirúrgico.

Summary

Alves da Costa FA. *Long-term follow-up of stable coronary artery disease in diabetics patients undergoing surgery, angioplasty or medical therapy* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 57p

Background: Diabetes mellitus (DM) is a major cause of coronary artery disease (CAD). Despite improvement in the management of patients with stable CAD, Diabetes remains a major cause of adverse risk factor for increased morbidity and mortality. Furthermore, the wide spread use of Coronary Artery Bypass Grafting (CABG) and Percutaneous Coronary Intervention (PCI) has not lead to conclusive evidence that both (CABG and PCI) treatment modality are better than Medical Therapy (MT) alone for the treatment of stable single or multivessel CAD diabetic patients with preserved ventricular function. **Methods:** We compared the treatment assigned to MT, PCI and CABG in patients with single or multivessel disease in 499 diabetic patients (38.5%) and in 799 non-diabetic patients (61.5%). The composite primary end-point was defined as cardiac-related death, Q-wave myocardial infarction (MI); or refractory angina requiring revascularization. **Results:** A total of 1298 patients were assigned to either CABG (n=524), PCI (n=378) or MT (n=396). Besides, 214 patients had single vessel disease, 420 patients with two vessels disease and 664 patients had three vessel disease. The five-years follow-up rates were 88.17% for CABG; 88.89% for PCI; and 83.34% for MT treatments. This results included diabetics DM and NDM patients. When we compared DM versus NDM the results was worse to DM (p=0.005). There was a significant higher mortality (only for three vessel disease) in diabetic compared to non-diabetic patients regardless of the three therapeutic options (p<0.012), with worst results for medical treatment when compared to CABG in diabetic patients (p=0.005). **Conclusion:** All three therapeutic regimens resulted in higher rates of cardiac-related death in diabetic compared with non diabetic patients. Moreover, we observed in this group of patients a higher number of procedures in the PCI group when compared to the CABG group.

1. INTRODUÇÃO

Estima-se que nos Estados Unidos da América existam cerca de 17 milhões de diabéticos e que cerca de 95% deles sejam do tipo 2. Dentre estes, seis milhões desconhecem a doença⁽¹⁾. Além disso, 35 milhões de pessoas apresentam algum tipo de sinais clínicos ou laboratoriais de resistência à insulina, o que os torna pessoas de alto risco para desenvolver diabetes tipo 2^(1,2).

Resistência à insulina e diabetes acometem igualmente homens e mulheres e freqüentemente incidem em idades mais precoces, tornando-os assim candidatos com maior probabilidade de desenvolver complicações cardiovasculares⁽²⁾.

Dados epidemiológicos indicam que a doença arterial coronária (DAC) contribui em 75% das mortes nos pacientes portadores de diabetes tipo 2^(1,2,3) e 30% deles morrem de infarto agudo do miocárdio (IAM)^(3,5-8).

Por outro lado, a taxa de mortalidade entre pacientes com doença coronária vem declinando nas últimas duas décadas e, em contrapartida, tem-se observado um aumento na mortalidade dos pacientes com diabetes tipo 2⁽⁹⁾. Estima-se que pacientes diabéticos associados a DAC têm uma taxa de mortalidade de 43% em sete anos e 75% em 10 anos⁽⁸⁾. Esses pacientes têm risco aumentado de desenvolver DAC duas a quatro vezes^(10,11) e não têm sido beneficiados com os avanços tecnológicos oferecidos pelos tratamentos intervencionistas. Além disso, a diminuição da enfermidade e controle dos fatores de risco em pacientes portadores de DAC sem diabetes não tem beneficiado os portadores de DAC com diabetes⁽⁹⁾.

Mesmo após o primeiro evento coronariano agudo, aproximadamente 50% dos portadores de diabetes tipo 2 podem morrer em um ano de seguimento e metade deles morre antes da chegada a um hospital⁽¹²⁾.

Estes dados permitem considerar que a detecção precoce da DAC pode desempenhar um importante papel na redução da morbi-mortalidade da DAC em portadores de diabetes tipo 2.

Pacientes diabéticos podem cursar sem manifestação clínica de dor cardíaca ou até mesmo de infarto do miocárdio, fato que pode contribuir para o aumento da mortalidade nesses pacientes⁽¹³⁾. Eles também podem ser menos sensíveis às anginas esforço induzidas, potencializando assim um aumento da dificuldade de se diagnosticar DAC^(13,14), visto que a incidência de isquemia miocárdica silenciosa em diabéticos varia entre 8 a 26%, dependendo da idade e do tempo de duração da doença^(14,15).

Pacientes com diabetes tipo 2 têm, freqüentemente, aterosclerose mais grave que os não diabéticos, permitindo assim maior probabilidade de isquemia no órgão alvo. Estratégias para revascularizar o miocárdio nesses pacientes podem conduzir a um alto índice de reestenose ou oclusão do enxerto, incluindo maior probabilidade de seqüelas^(16,17).

O *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation* (BARI)⁽¹⁸⁾ observou que a taxa de sobrevida foi melhor nos pacientes diabéticos tratados com cirurgia que naqueles tratados através da angioplastia. Neste estudo Stents não foram usados. Por outro lado, na série de pacientes diabéticos incluídos no estudo "ARTS"⁽¹⁹⁾, observou-se que a sobrevida livre de eventos foi menor nos pacientes tratados com Stents que naqueles submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica.

Assim, objetivando avaliar comparativamente pacientes diabéticos e não diabéticos, portadores de doença arterial coronária, angina estável e função ventricular preservada, avaliamos prospectivamente, com seguimento clínico de longo prazo, pacientes submetidos à cirurgia angioplastia ou ao tratamento clínico.

2. MÉTODOS

2.1 Seleção dos pacientes

Critérios para inclusão

Foram considerados para inclusão neste estudo, pacientes com DAC que tivessem obstrução luminal maior que 70% em pelo menos uma artéria principal diagnosticada visualmente pela cinecoronariografia. Isquemia miocárdica foi documentada pelo teste ergométrico ou sintomas anginosos considerados típicos e graduados pela *Canadian Cardiovascular Society* (CCS).

Os pacientes foram incluídos neste estudo, se aceitos pelo cirurgião ou hemodinamicista para as respectivas intervenções e que fosse factível para qualquer uma das opções terapêuticas.

Após terem assinado o termo de consentimento para o estudo, os pacientes foram encaminhados para os tratamentos clínico, cirúrgico ou através da angioplastia. Este estudo foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração sob o número 946/94/11.

Todos os procedimentos foram realizados de acordo com os termos da declaração de Helsinque.

Critérios para não inclusão

Os critérios para não inclusão fundamentaram-se na presença de angina instável, aneurisma ventricular que requeresse intervenção cirúrgica, disfunção ventricular com fração de ejeção <45%, e intervenções percutâneas ou cirúrgicas prévias.

Não foram incluídos pacientes com doenças cardíacas congênitas, doença valvar, miocardiopatia, impossibilidade do paciente em cooperar com o protocolo de estudo ou acompanhamento ambulatorial, pacientes com expectativa de vida limitada à doença grave por neoplasia, insuficiência renal ou hepática, doença hematológicas ou discrasias sangüíneas. Além disso, a presença de estenose de 50% ou mais, no tronco da artéria coronária esquerda, gravidez suspeitada ou planejada, ou qualquer condição que contra indicasse os tratamentos percutâneos e cirúrgicos, foram considerados critérios para exclusão do estudo.

Intervenções terapêuticas

Neste estudo, todos os pacientes foram submetidos a um completo regime terapêutico os quais incluíram: nitratos, aspirina, beta-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da ECA, inibidores da Hydroxymethylglutaryl-Coenzima-A redutase, ou uma combinação desses fármacos, a menos que contra-indicados, além da recomendação de dieta pobre em gorduras saturadas e carboidratos. Insulina e hipoglicemiantes orais foram prescritos para o melhor controle do diabetes. Todos os

medicamentos estavam disponíveis sem ônus para os pacientes no Instituto do Coração e eram prescritos massivamente para os três grupos terapêuticos. Além disso, foi recomendada aos cirurgiões a abordagem do maior número de artérias possíveis, contudo revascularização equivalente para os dois grupos não era mandatória.

Para pacientes encaminhados para o tratamento percutâneo, o procedimento estava disponível três semanas depois de assinado o termo de consentimento. Recursos utilizados para terapêutica através de cateter incluíram: Stents, LASER, aterectomia direcional e balão. A angioplastia foi realizada de acordo com protocolo padronizado⁽²⁰⁾. Glicoproteína IIb/IIIa não foi usada nesse grupo de pacientes e o procedimento percutâneo foi considerado como sucesso, quando a estenose residual fosse reduzida a < 30% do diâmetro luminal e fluxo TIMI-3.

Para pacientes encaminhados para revascularização cirúrgica, o procedimento estava disponível quatro semanas depois de assinado o termo de consentimento. Revascularização completa foi alcançada, se tecnicamente factível e com uso de todos os recursos, os quais incluíram: veia safena, artérias mamárias, artéria radial ou gastroepilóicas. A técnica cirúrgica foi utilizada de acordo com o procedimento padronizado⁽²¹⁾. O procedimento também incluiu cardioplegia. Não foi utilizada técnica cirúrgica sem circulação extracorpórea.

Seguimento

Eventos clínicos foram considerados a partir da data da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Os pacientes tiveram seguimento clínico ambulatorial trimestralmente no primeiro ano de seguimento e semestralmente nos anos subseqüentes. Todos os pacientes, a menos que contra-indicado, submeteram-se ao teste de esforço de acordo com o protocolo de Bruce na admissão do estudo e também anualmente. Foi considerado como positivo o surgimento de sintomas anginosos ou, registro no ECG, depressão do segmento ST (1 mm para homens e 2mm para mulheres). Exames laboratoriais de rotina foram feitos a cada seis meses, bem como o ECG de repouso além de ecocardiograma anual.

A cinecoronariografia foi realizada segundo a técnica de Sones ou Seldinger. Para a obtenção da função ventricular, foi usada a projeção oblíqua anterior direita e o cálculo da fração de ejeção foi feito segundo a fórmula de Dodge⁽²²⁾.

Sintomas anginosos foram graduados de acordo com a gravidade, em 1 a 4 como previamente definido⁽²³⁾. Angina foi considerada instável somente quando os pacientes recebiam dose plena de medicamentos antiisquêmicos sem resposta efetiva.

Infarto do miocárdio foi considerado presente na observância de novas ondas Q patológicas em pelo menos duas derivações do ECG ou, sintomas de dor torácica característica associado ao aumento do nível sérico da enzima CK-MB acima de três vezes o valor normal de referência.

Os objetivos primários do estudo foram definidos como a combinação dos principais eventos tais como: infarto do miocárdio, morte de origem cardíaca ou angina instável que necessitasse de intervenção. Foram considerados objetivos secundários a incidência de sintomas anginosos e o surgimento de acidente vascular cerebral.

2.2 Análise Estatística

A sobrevida livre de eventos foi definida como o intervalo entre a assinatura do termo de consentimento informado e a ocorrência do primeiro evento considerado como objetivo primário ou a última avaliação do seguimento. A sobrevida livre de eventos foi estimada pelo método de Kaplan-Meier e as diferenças entre os grupos foram comparadas através do teste *log-rank*. Variáveis contínuas foram estimadas por média \pm desvio padrão comparadas entre os três grupos através de análise de variância com um fator de classificação, seguida de teste de comparações múltiplas de Turkey. Qui-quadrado e teste exato de Fisher foram usados para comparar variáveis qualitativas entre os três grupos. Todos os testes foram bi-caudais e $p < 0,05$ foi considerada estatisticamente significativa. As variáveis que mostraram significância estatística na análise univariada foram utilizadas para um ajuste de modelo de regressão de Cox multivariada.

2.3 Características da amostra

No período de maio de 1995 a maio de 2000 foram encaminhados e submetidos a estudo cinecoronariográfico 21.082 pacientes (Projeto MASS) com história presuntiva de doença arterial coronária no Instituto do Coração. Destes, 19.784 (94%) não preencheram os critérios clínicos e angiográficos determinados para inclusão no estudo. Os mais freqüentes critérios de exclusão foram: angina instável, estenose luminal arterial < 70%, cirurgia de revascularização miocárdica e angioplastia coronária prévia, aneurisma do ventrículo esquerdo, disfunção ventricular grave e doença valvar concomitante. Os 2.390 pacientes remanescentes (11%) preencheram simultaneamente todos os critérios clínicos e angiográficos para qualquer um dos três procedimentos oferecidos, quais sejam, cirurgia, angioplastia ou tratamento clínico. Desses pacientes, 611 (25%) foram randomizados para cada uma das opções terapêuticas. Além disto, 481 pacientes (20%) foram excluídos por motivo de recusa de participar da pesquisa. Os 1.298 pacientes restantes (55%) não aceitaram a randomização, porém concordaram em participar do estudo, sendo a indicação terapêutica determinada, ou pelo médico de origem, ou então pelo médico assistente da própria instituição. Dessa forma, esses pacientes (1.298) formaram os três grupos terapêuticos desta pesquisa, sendo assim distribuídos: revascularização cirúrgica do miocárdio (RCM), 524 pacientes (40,4%), angioplastia coronária percutânea (PCI), 378 pacientes (29,1%) e tratamento clínico (TC), 396 pacientes (30,5%).

A verificação dos dados clínicos, do surgimento dos sintomas, da ocorrência de eventos e do óbito foi encerrada em maio de 2005. O tempo de duração máxima individual do seguimento foi de cinco anos. A seleção dos pacientes encaminhados para um dos três tipos de tratamento formou grupos semelhantes entre si.

Os pacientes diabéticos em relação aos não diabéticos tiveram média de idade maior, percentual maior de pacientes do sexo feminino, de hipertensão arterial, de doença coronária biarterial e de cirurgia de revascularização do miocárdio. Além disso, os pacientes diabéticos tiveram percentual menor em relação aos níveis de LDL colesterol e tabagismo. Em relação às demais variáveis, tais como: IAM prévio, níveis de colesterol total, HDL colesterol e de triglicérides foram homogêneas entre os dois grupos (Tabela 1).

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos pacientes relacionadas ao DM e NDM

Característica	DM	NDM	p
Características demográficas			
Idade (anos)*	61 + 9	59 + 9	0,004
Feminino (%)**	33	26	0,006
Fumante (%)**	26	36	0,001
Tratamento**			
PCI	24	32	
RCM	44	38	0,006
TC	32	30	
História clínica admissional			
Infarto do miocárdio (%)**	36	37	0,644
Hipertensão (%)**	68	51	0,001
Laboratório (mg/dL)			
Colesterol total*	222 + 49	227 + 46	0,086
LDL colesterol*	146 + 41	152 + 38	0,019
HDL colesterol*	37 + 10	38 + 10	0,159
Triglicérides*	206 + 136	184 + 91	0,144
Dados angiográficos**			
Doença Uniarterial (%)	13	19	
Doença Biarterial (%)	31	33	0,011
Doença Triarterial (%)	56	48	

* teste da soma de postos de Wilcoxon

** teste qui-quadrado

TC= tratamento clínico; PCI= angioplastia; RCM= cirurgia de revascularização miocárdica;
DM= Diabetes Mellitus; NDM: não diabéticos

3. RESULTADOS

Dos 1.298 pacientes, 214 (16,5%) eram portadores de estenose uniarterial, 420 (32,5%) eram biarterial, e 664 (51%) tinham estenose nas três artérias coronárias principais. Além disso, 499 (38,5%) pacientes eram portadores de Diabetes Mellitus e 799 (61,5%) não possuíam essa enfermidade. A distribuição dos pacientes portadores de diabetes relacionados ao número de artérias coronárias comprometidas e os tipos de procedimento terapêutico aplicado estão listados na Tabela 1.

Tabela 2. Distribuição dos pacientes segundo comprometimento arterial e presença de DM

	Uniarterial		Biarterial		Triarterial		Subtotal		Total
	DM	NDM	DM	NDM	DM	NDM	DM	NDM	
Clínico	23	49	55	71	80	118	158	238	396
Cirúrgico	23	47	58	86	140	170	221	303	524
Angioplastia	21	51	41	109	58	98	120	258	378
Subtotal	67	147	154	266	278	386	499	799	1298
Total	214		420		664		1298		1298

DM = Diabetes Mellitus; NDM = Sem Diabetes Mellitus

3.1 Resultados imediatos

Não foram observadas diferenças significativas relativas às complicações no período de internação hospitalar entre os pacientes submetidos à cirurgia ou à angioplastia. Os mesmos resultados foram observados em relação à ocorrência de infarto do miocárdio. Nenhum paciente do grupo cirúrgico necessitou de angioplastia ou reoperação no período hospitalar, contudo dois pacientes do grupo angioplastia necessitaram de nova angioplastia antes da alta hospitalar.

Tratamento clínico

Durante os 5 anos de seguimento, dos 396 pacientes encaminhados para o tratamento clínico, 35 (8,83%) foram vitimados de infarto não complicado do miocárdio, 53 (13,38%) foram encaminhados para a cirurgia de revascularização e 23 (5,80%) receberam angioplastia por apresentarem angina refratária ao tratamento. Durante este período de seguimento, 66 (16,66%) morreram por causas cardíacas. Além disso, nove (2,30%) foram acometidos de acidente vascular cerebral. Ainda neste período, 12 (3,0%) pacientes não completaram o acompanhamento.

Tratamento cirúrgico

Dos 524 pacientes encaminhados para o tratamento cirúrgico, 519 (99%) receberam a revascularização enquanto 5 (1%) foram tratados de maneira conservadora por terem recusado o procedimento cirúrgico. Desses, quatro permaneceram vivos até o final da análise.

Pacientes multiarteriais encaminhados para a cirurgia receberam uma média de $3,4 \pm 0,9$ enxertos por paciente. Revascularização completa foi alcançada em 78% dos pacientes e pelo menos uma artéria torácica interna esquerda foi aplicada como anastomose em 94% dos pacientes.

Duplo enxerto das artérias torácicas internas associadas à artéria radial foi usado em 41% dos pacientes. Além disso, a artéria epigástrica foi empregada, como anastomose, em 10% dos pacientes.

Durante os cinco anos de seguimento, 18 (3,43%) dos pacientes desse grupo foram acometidos de infarto não complicado do miocárdio, 11 (2,09%) foram encaminhados para angioplastia e 8 (1,52%) receberam nova cirurgia de revascularização miocárdica, por apresentarem angina refratária ao tratamento. Além disso, neste período de seguimento, 62; (11,83%) dos pacientes morreram por causas cardíacas. Além disso, 20 (3,0%) foram vitimados de acidente vascular cerebral. Durante o seguimento, 45 (8,60%) pacientes não completaram o acompanhamento.

Angioplastia coronária

Dos 378 pacientes encaminhados para angioplastia, 369 (97%) receberam o tratamento indicado. Seis (1,7%) foram encaminhados à cirurgia por apresentarem angina instável antes da intervenção percutânea. Dois (0,5%) morreram antes de receberem o tratamento. As mortes foram ocasionadas por acidente ocupacional e automobilístico. Além disso, três (0,8%) pacientes receberam tratamento clínico por terem recusado o procedimento por cateter. Dois desses pacientes permaneceram vivos até o final deste estudo.

Os pacientes encaminhados para angioplastia tiveram uma média de $2,2 \pm 0,8$ vasos dilatados por paciente. Procedimentos multiarteriais foram alcançados em 298 (81%) deles. Os procedimentos alcançados com sucesso foram obtidos em 94% dos pacientes nos quais a angioplastia foi realizada e pelo menos um Stent foi implantado em 301 (82%).

Revascularização completa (definida como intervenção com sucesso em todas as artérias com estenose luminal de, pelo menos, 70%), foi alcançada em 61% dos pacientes. Dois (0,5%) pacientes, nos quais o procedimento não teve sucesso, porém não se observaram complicações, foram encaminhados para cirurgia eletiva de revascularização miocárdica. Além disso, outros dois (0,5%) necessitaram de nova angioplastia antes da alta hospitalar.

Durante os cinco anos de seguimento, 77 (20,37%) pacientes foram submetidos a angioplastia adicional e 37 (9,78%) à cirurgia eletiva de revascularização miocárdica. Nesse período, 33 (8,73%) pacientes foram vitimados de infarto não complicado do miocárdio, 10 (2,60%) foram acometidos de acidente vascular cerebral. Além disso, 42 (11,11%) tiveram mortes relacionadas ao coração. Neste grupo, 14 (3,70%) foram perdidos do acompanhamento.

Sobrevida livre de eventos

Quando analisamos a mortalidade geral dos 1298 pacientes, observamos, independentemente do tipo de terapêutica empregada, significativa diferença entre os pacientes diabéticos e não diabéticos ($p=0,005$) (Figura 1). Por outro lado, quando analisamos a incidência de eventos combinados entre pacientes DM e NDM independentemente da terapêutica aplicada, observamos uma tendência favorável aos pacientes NDM ($p=0,061$) (Figura 2). Por outro lado, observamos significativo percentual de incidência de eventos nos pacientes DM tratados de maneira conservadora, quando comparados com aqueles que receberam o tratamento cirúrgico, independentemente do número de artérias comprometidas ($p<0,001$) (Figura 3). Além disso, quando se considerou a combinação, cirurgia mais angioplastia, como intervenção, e relacionou-se à incidência de morte, observamos pior prognóstico para os pacientes tratados clinicamente ($p=0,004$) (Figura 4). Este resultado foi mais bem avaliado na análise multivariada,

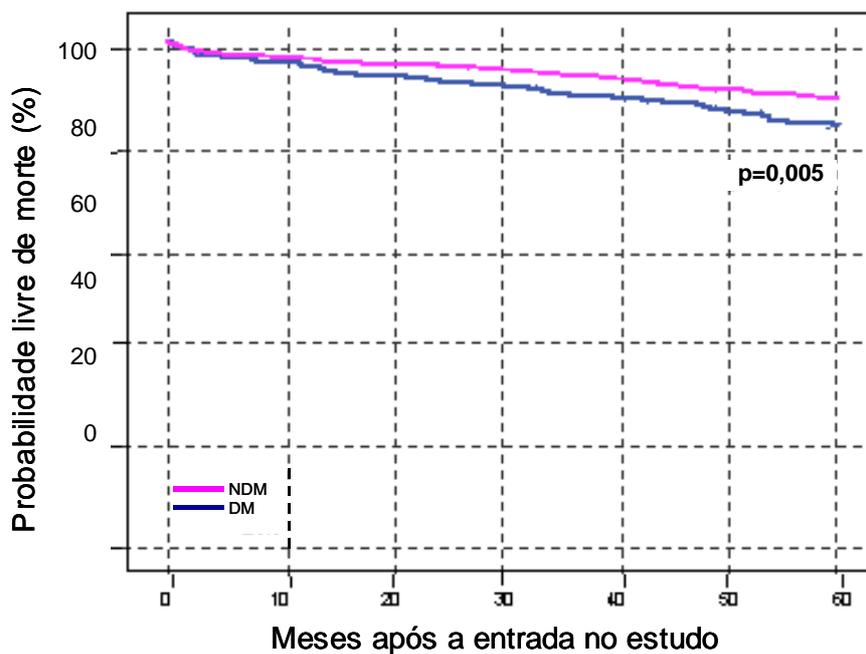


Figura 1. Curva livre de morte cardíaca na população estudada

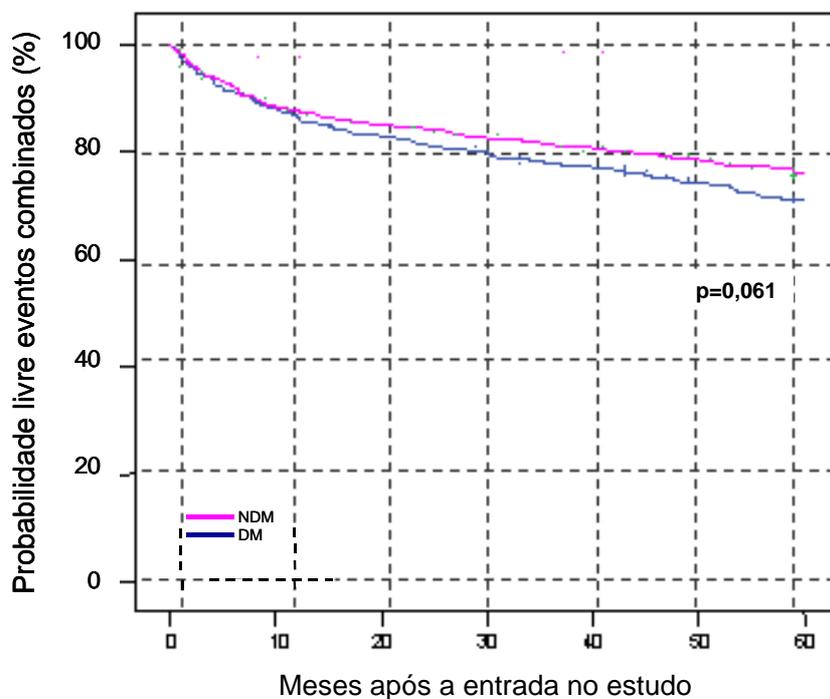


Figura 2. Curva livre de eventos combinados em pacientes DM e NDM na população estudada

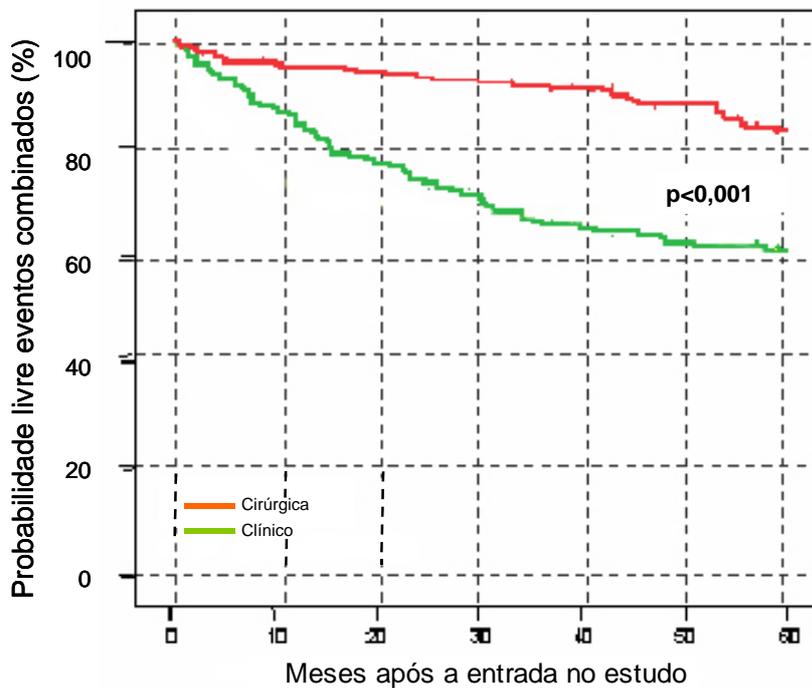


Figura 3. Curva livre de eventos combinados em pacientes diabéticos com tratamento cirúrgico vs clínico

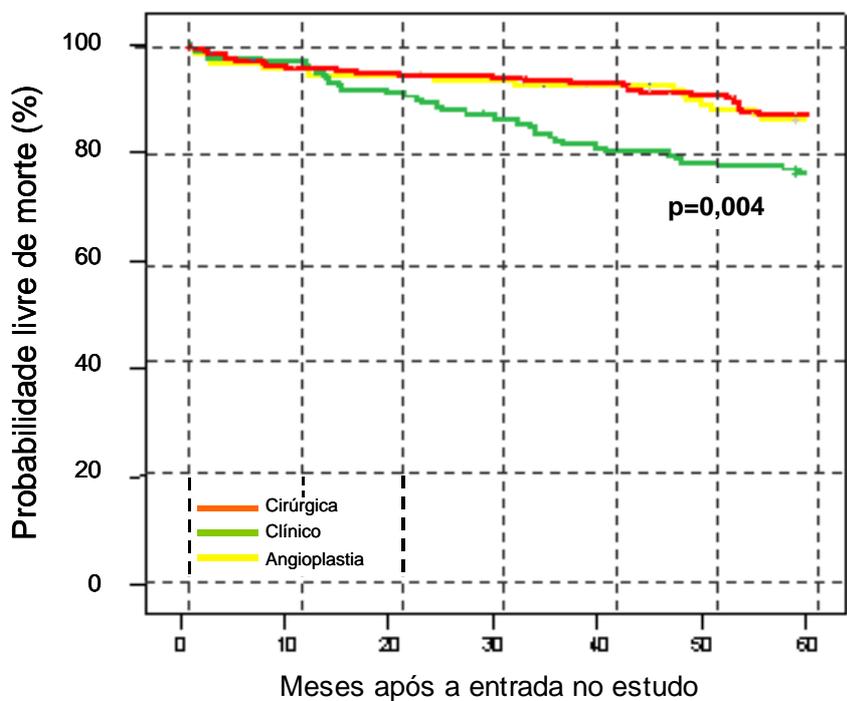


Figura 4. Curva livre de morte em pacientes diabéticos entre grupos intervenção vs tratamento clínico

Comprometimento uniarterial

Os 214 pacientes portadores de estenose uniarterial, que receberam os tratamentos clínico, cirúrgico ou angioplastia, evoluíram de maneira semelhante quando se avaliaram os eventos combinados independentemente da presença do diabetes. Nesse grupo, 14 pacientes morreram, outros 14 foram vitimados de infarto não fatal e 42 receberam intervenções adicionais. Os eventos principais do estudo selecionados por grupo terapêutico estabelecido para pacientes diabéticos e não diabéticos, com envolvimento uniarterial, estão listados na Tabela 3. Quando se considerou a combinação, cirurgia mais angioplastia, versus tratamento clínico relacionado à DM e incidência de eventos por grupo terapêutico, verificou-se pior prognóstico para pacientes do grupo clínico ($p=0,016$) (Figura 5).

Tabela 3. Distribuição dos pacientes uniarteriais segundo os eventos estratificado por tratamento e DM

	Morte		Infarto		RCM		PCI		Subtotal		Total
	DM	NDM	DM	NDM	DM	NDM	DM	NDM	DM	NDM	
Clínico	3(23)	3(49)	2(23)	3(49)	5(49)	4(49)	1(23)	2(49)	23	49	72
Cirúrgico	0(23)	2(47)	0(23)	3(47)	0(23)	0(47)	0(23)	0(47)	23	47	70
Angioplastia	3(21)	3(51)	2(21)	4(51)	4(21)	6(51)	4(21)	16(51)	21	51	72
Subtotal	6(67)	8(147)	4(67)	10(147)	9(67)	10(147)	5(67)	18(147)	67	147	214
Total	14(214)		14(214)		19(214)		23(214)		214		214

RCM = Revascularização cirúrgica do miocárdio; PCI = Angioplastia; DM = Diabetes Mellitus; NDM = Sem Diabetes Mellitus
a(b): a=número de eventos; b=total de pacientes

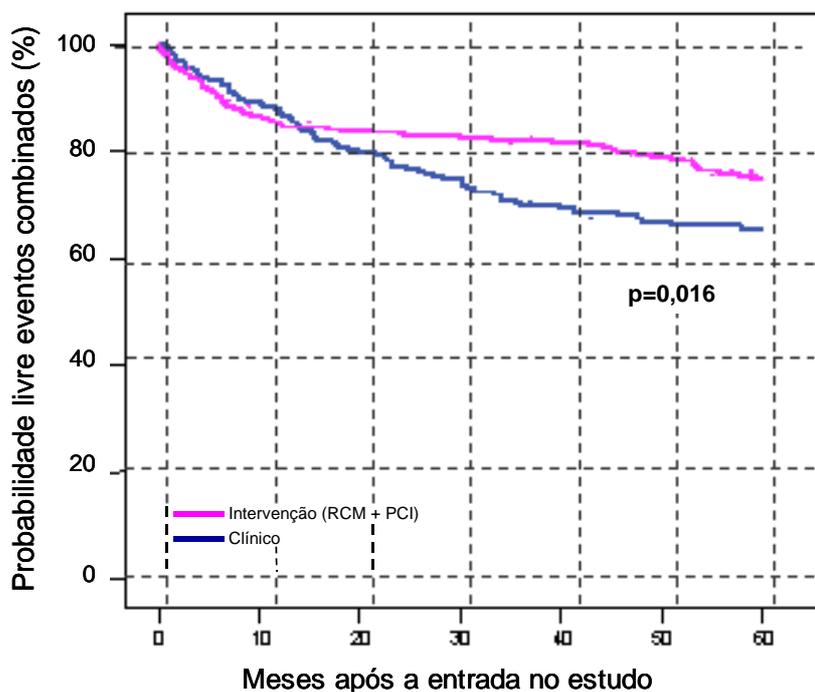


Figura 5. Curva livre de eventos por grupo terapêutico entre pacientes DM com doença uniarterial submetidos a tratamento clínico vs grupo intervenção (RCM + PCI)

Comprometimento biarterial

Nos 420 pacientes portadores de estenose biarterial, que receberam uma das três formas terapêuticas, observamos a mesma tendência de ocorrência de eventos combinados nos pacientes diabéticos e não diabéticos, independentemente da terapêutica aplicada. Nesse grupo, 56 pacientes morreram, 33 foram vitimados de infarto não fatal e outros 79 receberam intervenções adicionais. Os eventos principais do estudo, selecionados por grupo terapêutico, estabelecidos para pacientes diabéticos e não diabéticos estão listados na tabela 4. Considerando-se a mesma combinação (cirurgia mais angioplastia) versus tratamento clínico relacionado à DM, verificou-se pior prognóstico para os pacientes tratados clinicamente ($p < 0,001$) (Figura 6).

Tabela 4. Distribuição dos pacientes biarteriais segundo os eventos estratificado por tratamento e DM

	Morte		Infarto		RCM		PCI		Subtotal		Total
	DM	NDM									
Clínico	14 (5)	8 (71)	8 (55)	7 (71)	8 (55)	11 (71)	6 (55)	8 (71)	55	71	126
Cirúrgico	6 (58)	13 (86)	2 (58)	5 (86)	2 (58)	1 (86)	0 (58)	3 (86)	58	86	144
Angioplastia	4 (41)	11 (109)	5 (41)	6 (109)	8 (41)	4 (109)	9 (41)	19 (109)	41	109	150
Subtotal	24 (154)	32 (266)	15 (154)	18 (266)	18 (154)	16 (266)	15 (154)	30 (266)	154	266	420
Total	56 (420)		33 (420)		34 (420)		45 (420)		15 (420)	266 (420)	420

RCM = Revascularização cirúrgica do miocárdio; PCI = Angioplastia; DM = Diabetes Mellitus; NDM = Sem Diabetes Mellitus

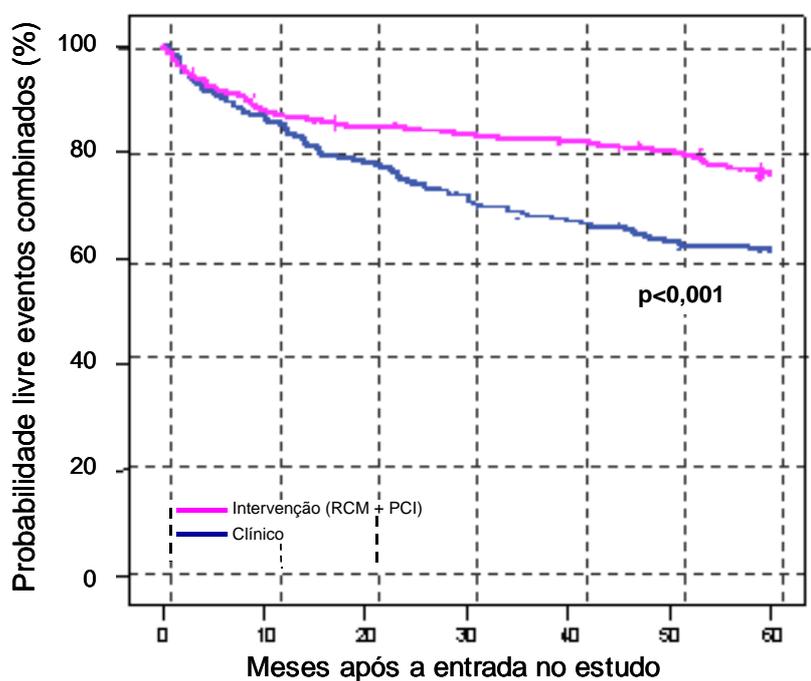


Figura 6. Curva livre de eventos por grupo terapêutico entre pacientes DM com doença biarterial submetidos a tratamento clínico vs grupo intervenção (RCM + PCI)

Comprometimento triarterial

Nos 664 pacientes portadores de estenose triarterial, observamos que independentemente da terapêutica aplicada ou da presença de diabetes, não foram observadas diferenças significantes em relação à incidência de eventos entre os três grupos terapêuticos. Nesse grupo, 99 pacientes morreram, 39 foram vitimados de IAM e 88 receberam novas intervenções. Os eventos principais do estudo, selecionados por grupo terapêutico, número de artérias comprometidas, estabelecidos para pacientes DM e NDM, estão listados na tabela 5. Considerando-se, por outro lado, a combinação (cirurgia mais angioplastia) versus tratamento clínico, observamos pior prognóstico para pacientes que receberam tratamento clínico ($p=0,001$) (Figura 7). Mesmo avaliando-se isoladamente o tratamento conservador *versus* cirurgia, notou-se pior prognóstico para o tratamento clínico.

Tabela 5. Distribuição dos pacientes triarteriais segundo os eventos estratificado por tratamento e DM

	Morte		Infarto		RCM		PCI		Subtotal		Total
	DM	NDM	DM	NDM	DM	NDM	DM	NDM	DM	NDM	
Clínico	21 (80)	16 (118)	7 (80)	8 (118)	9 (80)	16 (118)	2 (80)	4 (118)	80	118	198
Cirúrgico	22 (141)	19 (169)	5 (141)	3 (169)	2 (141)	3 (169)	3 (141)	5 (169)	141	169	310
Angioplastia	9 (58)	12 (98)	6 (58)	10 (98)	6 (58)	9 (98)	12 (58)	17 (98)	58	98	156
Subtotal	52 (279)	47 (385)	18 (279)	21 (385)	17 (279)	28 (385)	17 (279)	26 (385)	279	385	664
Total	99 (664)		39 (664)		45 (664)		43 (664)		279 (664)	385 (664)	664

RCM = Revascularização cirúrgica do miocárdio; PCI = Angioplastia; DM = Diabetes Mellitus; NDM = Sem Diabetes Mellitus

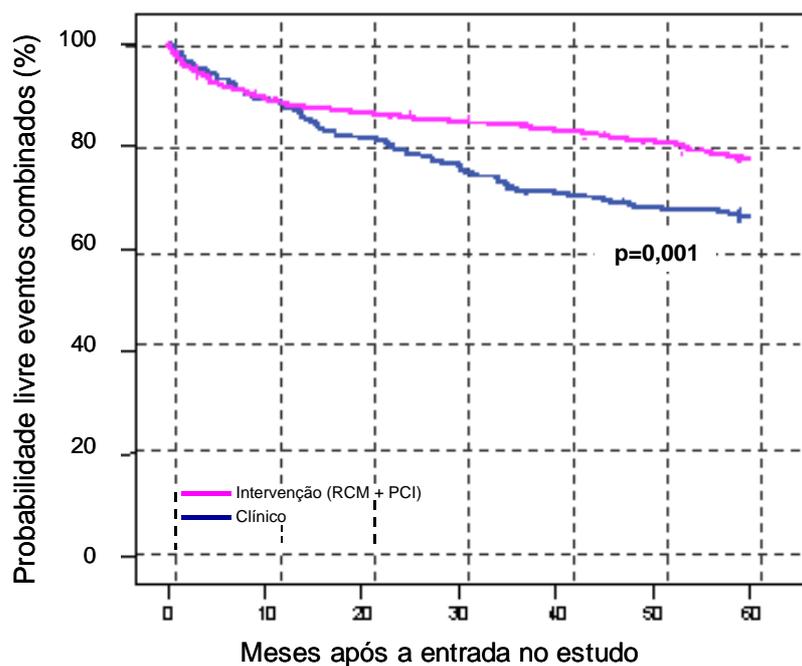


Figura 7. Curva livre de eventos por grupo terapêutico entre pacientes DM com doença triarterial submetidos a tratamento clínico vs grupo intervenção (RCM + PCI)

Mortes relacionadas ao coração

Nesta amostra não observamos diferenças de mortalidade estatisticamente significante entre pacientes diabéticos e não diabéticos nos grupos uniarterial ($p=0,89$) (Figura 8) ou biarterial ($p=0,129$) (Figura 9). Todavia o grupo de pacientes triarteriais revelou-se de maior gravidade, alcançando significativa diferença estatística entre os pacientes DM e NDM ($p=0,012$) (Figura 10). Houve seis (2,80%) mortes de pacientes diabéticos *versus* 8 (3,73%) de pacientes não diabéticos no grupo uniarterial, 24 (5,71%) *versus* 32 (7,61%) no grupo biarterial e 52 (7,83%) *versus* 47 (7,07%) no grupo triarterial, respectivamente.

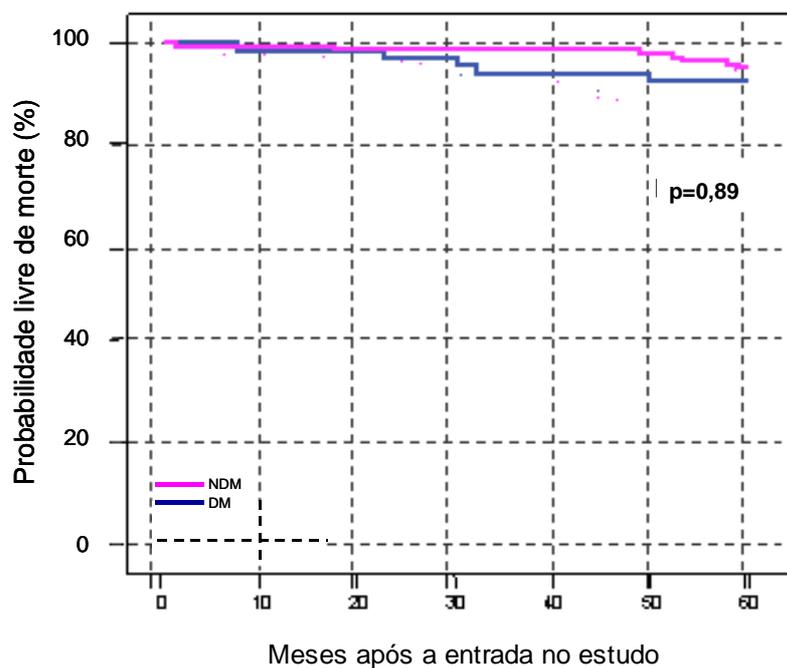


Figura 8. Curva livre de morte cardíaca em pacientes DM e NDM com doença uniarterial

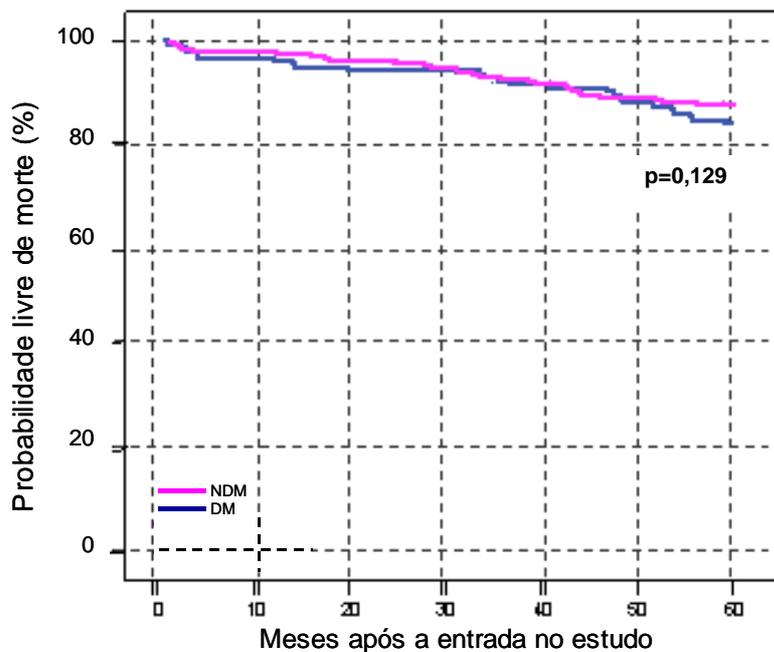


Figura 9. Curva livre de morte cardíaca em pacientes DM e NDM com doença biarterial

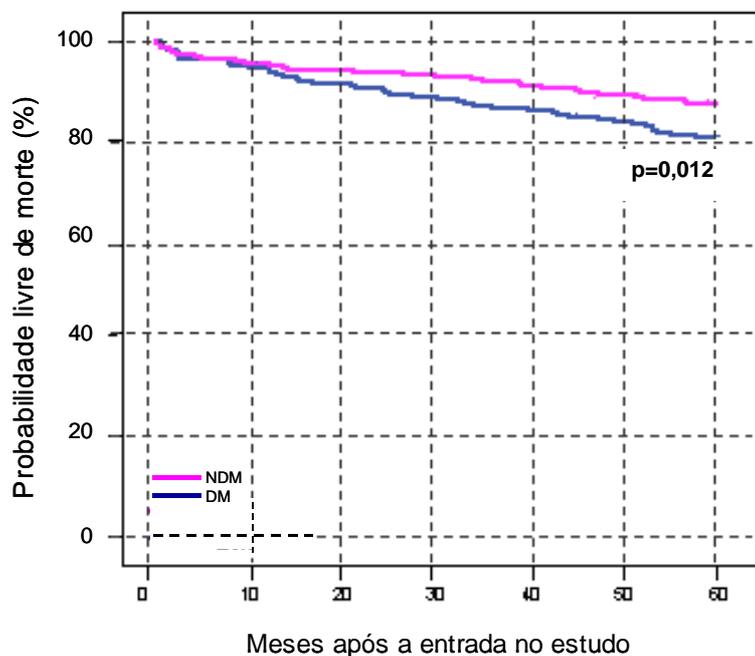


Figura 10. Curva livre de morte cardíaca em pacientes DM e NDM com doença triarterial

Revascularização adicional

Observamos uma diferença estatisticamente significativa entre os três grupos terapêuticos em relação à necessidade de novas intervenções. Considerando o grupo clínico comparado ao grupo intervenção (cirurgia e angioplastia) observa-se diferença estatisticamente significativa em relação à necessidade de novas intervenções ($p=0,044$) (Figura 11). Quando se comparou o grupo angioplastia com o grupo cirurgia, observamos significativa diferença entre eles independentemente do número de artérias comprometidas, ou seja, 43 (12,6%) intervenções no grupo angioplastia *versus* 7 (1,5%) intervenções no grupo cirurgia ($p<0,001$) (Figura 12). O mesmo comportamento foi observado na comparação entre o grupo clínico e o cirúrgico, ou seja, 27 (8,13%) intervenções no grupo clínico *versus* sete (1,5%) intervenções no grupo cirúrgico ($p<0,001$) (Figura 13).

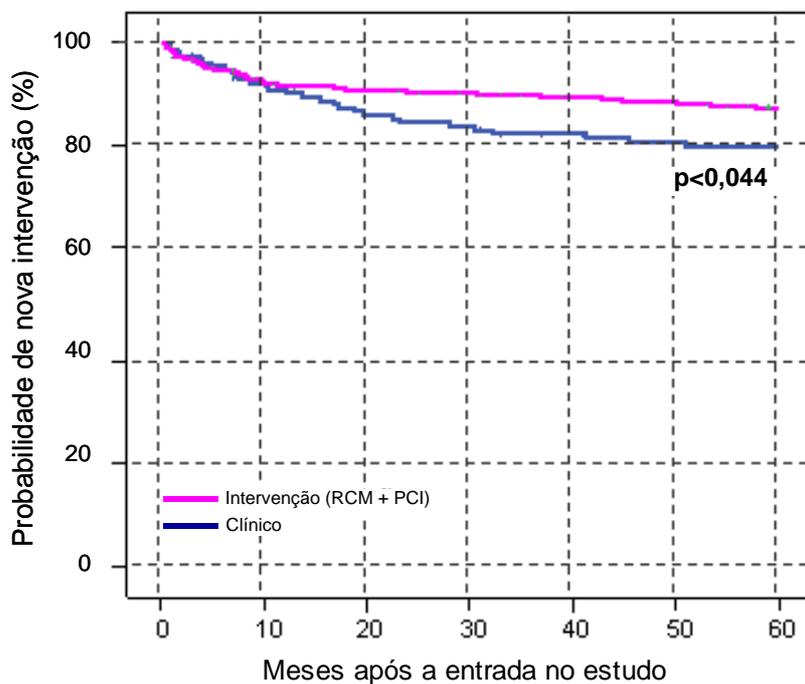


Figura 11. Curva livre de novas intervenções entre pacientes DM do grupo clínico vs intervenção (RCM + PCI)

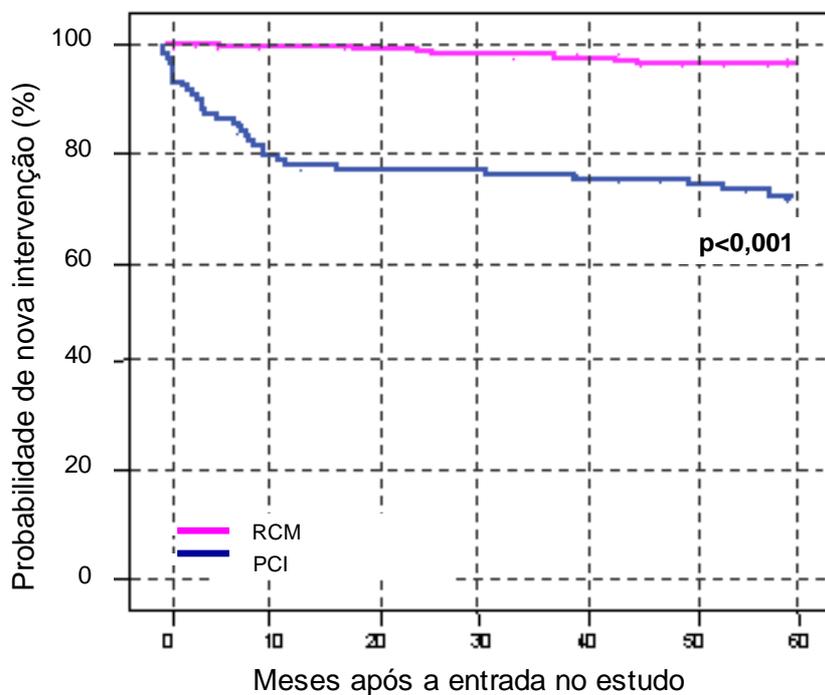


Figura 12. Curva livre de novas intervenções entre pacientes DM do grupo PCI vs RCM

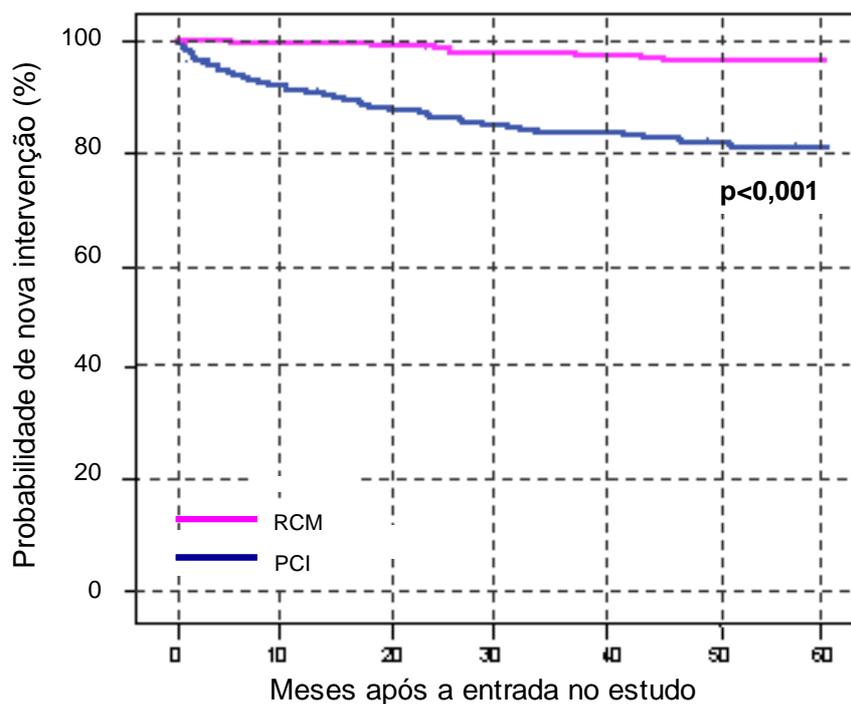


Figura 13. Curva livre de novas intervenções entre pacientes DM do grupo clínico vs RCM

Análise multivariada dos eventos combinados

Houve um efeito significativo entre presença de DM em relação ao tratamento estabelecido. O DM aumentou o risco de incidência de eventos combinados em 1,317 em relação aos pacientes NDM. A angioplastia aumentou o risco em 1,382 em relação ao tratamento clínico, enquanto que a cirurgia foi protetora em relação ao tratamento clínico (Tabela 6).

Esses riscos foram corrigidos por idade, sexo, tabagismo, hipertensão arterial, LDL colesterol e número de artérias comprometidas.

Tabela 6. Modelo de regressão de Cox para eventos combinados

Variável	Risco Relativo	IC 95%	P
Angioplastia / Clínico	1,382	1,042 - 1,834	0,025
Cirurgia / Clínico	0,398	0,281 - 0,564	<0,001
DM / NDM	1,317	1,017 - 1,704	0,037

Corrigido por: idade, sexo, tabagismo, hipertensão, LDL colesterol, doença Uni, Bi ou Triarterial

Análise multivariada do óbito

Não observamos o efeito do tratamento na análise de regressão de Cox para o óbito na população estudada, contudo a presença do DM aumentou o risco de óbito em 1,778 em relação aos NDM (Tabela 7).

Esses riscos foram corrigidos por idade, sexo, tabagismo, hipertensão arterial, LDL colesterol e número de artérias comprometidas.

Tabela 7. Modelo de regressão de Cox para óbito

Variável	Risco Relativo	IC 95%	P
Angioplastia / Clínico	0,948	0,558 - 1,611	0,845
Cirurgia / Clínico	0,585	0,341 - 1,003	0,052
DM / NDM	1,778	1,135 - 2,784	0,012

Corrigido por: idade, sexo, tabagismo, hipertensão, LDL colesterol, doença Uni, Bi ou Triarterial

4. DISCUSSÃO

Distúrbios pluri-metabólicos associados a diabetes mellitus (DM) podem comprometer os esforços multidisciplinares dirigidos ao controle da DAC. Respostas adversas ao tratamento percutâneo (PCI) em pacientes portadores de DM são freqüentes e de difícil controle. Essa condição reflete as diferentes causas das reestenoses nessa amostra de pacientes quando comparada com pacientes não diabéticos (NDM) submetidos a intervenções semelhantes. Além disso, o DM é reconhecido como fator de pior prognóstico em longo prazo nos pacientes submetidos a RCM quando comparados com pacientes NDM que receberam o mesmo tipo de tratamento. Essas observações sugerem que, independentemente da intervenção empregada, os pacientes com DM têm pior prognóstico. Isto posto, permitimo-nos alguns questionamentos: A DAC associada ao DM, está particularmente inclinada a tornar-se generalizada, manifestar-se em múltiplas artérias e apresentar-se por evolução de instabilização da placa aterosclerótica e, conseqüentemente, do quadro clínico. Essa condição torna possível a instalação da síndrome isquêmica aguda. Uma outra observação considera que a resposta do vaso coronariano nos pacientes com DM encaminhados a PCI é provavelmente menos favorável à intervenção que a dos pacientes NDM. De fato o risco de reestenose comprometendo o prognóstico dos pacientes submetidos a PCI é considerado maior nos pacientes DM que naqueles NDM^(16,24). Por outro lado, o *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation* (BARI) demonstrou que após cinco anos de seguimento, o percentual de sobrevida foi maior nos pacientes DM que receberam RCM que aqueles que receberam PCI⁽¹⁸⁾. Esses resultados devem considerar que para o tratamento percutâneo não foram utilizados

Stents. Outro dado importante diz respeito à observação de menor incidência de reestenose nos pacientes diabéticos submetidos à PCI com Stents comparados com aqueles que receberam somente o balão⁽²⁵⁾. Estudo mais recente em pacientes diabéticos incluídos no estudo ARTS⁽²⁶⁾ com seguimento de cinco anos, mostrou que a necessidade de reintervenções foi maior nos pacientes que receberam Stents quando comparados com aqueles que foram submetidos a RCM. A necessidade de reintervenções foi maior (42,9% vs 10,9%) comparado com pacientes não diabéticos (27,5% vs 8,4%), respectivamente $p < 0,001$ para ambas as comparações. Estabelecida a superioridade da intervenção cirúrgica sobre a intervenção percutânea em pacientes diabéticos de maneira geral é oportuno salientar que esses estudos não separaram os pacientes por número de artérias comprometidas ou por função ventricular. Assim resta estabelecer nesse cenário do DM associado a DAC, qual das duas formas de intervenções, PCI ou RCM, interfere no aumento da sobrevida desses pacientes. Além disso, um enigma análogo se interpõe entre as duas formas de intervenções e diz respeito ao tratamento clínico da DAC associado ao DM.

Em nossa amostra observamos diferença estatisticamente significativa entre a mortalidade de pacientes DM versus pacientes NDM independentemente do número de artérias comprometidas ou do tipo de tratamento realizado ($p=0,005$). Por outro lado, quando se analisou a incidência de eventos combinados (morte, infarto não fatal ou necessidade de novas intervenções) nas mesmas condições anteriores, observou-se somente uma tendência de pior prognóstico para pacientes diabéticos ($p=0,061$).

Na análise multivariada, considerou-se o DM como uma variável preditora de pior prognóstico (maior risco de morte), independentemente do tratamento realizado.

Quando se analisou a incidência de morte entre pacientes diabéticos tratados clinicamente, observou-se pior prognóstico quando comparados com aqueles que receberam qualquer tipo de intervenção, independentemente do número de artérias comprometidas. Além disso, observamos que somente nos pacientes triarteriais, os NDM tiveram menor incidência de morte comparados com pacientes DM.

Quando se comparou a necessidade de novas intervenções entre pacientes diabéticos que receberam tratamento clínico versus pacientes que receberam PCI ou RCM, verificamos diferença significativa entre os grupos, revelando pior prognóstico para pacientes com tratamento clínico.

Outros estudos randomizados e comparativos entre o tratamento medicamentoso versus intervencionista (ambos PCI ou RCM) revelaram que para pacientes com função ventricular preservada e angina estável, independentemente do número de artérias envolvidas, houve similaridade da incidência de morte de origem cardíaca^(27,28). Nessas amostras o percentual de DM variou de 20 a 30%. Cabe aqui ressaltar que, em uma população de diabéticos, encontramos pacientes com diferentes níveis prognósticos relacionados ao grau da enfermidade diabética, ou seja, aqueles que necessitam de baixas doses de hipoglicemiante oral ou simplesmente dietas restritivas e aqueles com grau avançado da doença onde se incluem alterações macro vasculares e renais e que dependem da insulina para o efetivo controle da moléstia.

Assim, atento a essas condições, a análise global dos diabéticos dessa amostra de pacientes revelou maior incidência de LDL-colesterol, maior número de fumantes, de pacientes hipertensos e com hipertrigliceridemia. Além disso, esses pacientes tinham maior incidência de doença coronária triarterial quando comparados com os pacientes NDM.

Dessa forma, o prognóstico de pacientes portadores de DAC associado a DM deve ser analisado no contexto de uma enfermidade plural com diferentes estadiamentos de evolução e com envolvimento em múltiplos órgãos.

Implicações clínicas

A enfermidade diabética é admitida como fator potencial de pior prognóstico a curto e médio prazo, aumentando substancialmente os riscos para associação com a doença arterial coronária, acidente cérebro vascular e aterosclerose periférica, com conseqüências clínicas para instalação precoce de IAM, isquemia de membros inferiores e morte. Uma abordagem medicamentosa intensa direcionada para o controle da glicemia, da correção da dislipemia, da hipertensão arterial e da inibição agregação plaquetária pode provavelmente reduzir os efeitos adversos dos eventos cardiovasculares. Em pacientes com doença aterosclerótica a cirurgia de revascularização é freqüentemente necessária para proteção do órgão-alvo. A escolha da intervenção percutânea ou cirurgia cardíaca convencional depende de diversos fatores entre os quais estão incluídos o

estado anginoso, a presença e o grau de comorbidades e a região circulatória envolvida. O médico e especialmente o médico cardiologista devem estar inteirados para importante relação entre o diabetes e a aterosclerose e estar preparados para instituir a medicação apropriada ou uma intervenção terapêutica objetivando reduzir o risco de morte ou a incapacitação desses pacientes.

5. CONCLUSÕES

Os pacientes diabéticos tiveram mortalidade significativamente aumentada quando comparada com os pacientes não diabéticos, independentemente da terapêutica empregada,

Os pacientes diabéticos que receberam tratamento clínico tiveram pior prognóstico que aqueles que receberam intervenções. Nesses pacientes, observou-se maior número de novas intervenções no grupo angioplastia quando comparado com o grupo cirúrgico.

6. REFERÊNCIAS

1. American Heart Association. *Heart disease and stroke statistics -2004 Update*. Dallas; 2003.
 2. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among us adults: findings from the third national health and nutrition examination survey. *JAMA*. 2002;287:356-9.
 3. Hockman JS, McCabe CH, Stone PH, Becker RC, Cannon CP, Fraulini TD, Thompson B, Steingart R, Knatterud G, Braunwald E. For the Timi Investigators. Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes:a report from TIMI IIIB. TIMI Investigators. Thrombolysis in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1977;30:141-8.
 4. Scirica BM, Mohterno DJ, Every NR, Anderson HV, Aguirre FV, Granger CB, Lambrew CT, Rabbani LE, Arnold A, Sapp SK, Boot JE, Ferguson JJ, Cannon CP. The GUARANTEE Investigators. Differences between men and women in the management of unstable angina pectoris (The Guarantee Registry). *Am J Cardiol*. 1999;84:1145-50.
 5. Malmberg K, Rydén L. Myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J*. 1988;9:259-64.
 6. Bitti JA, Strony J, Brinker JA, Ahmed WH, Meckel CR, Chaitman BR, Maraganore J, Deutsch E, Adelman B. Hirulog angioplasty study investigators treatment with bivaludin (Hirulog) as compared with heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina. *N Engl J Med*. 1995;333:764-9.
 7. Topol EJ, Fuster V, Harrington RA, Califf RM, Kleiman NS, Kereiaskes DJ, Cohen M, Chapekis A, Gold HK, Tannenbaum MA, Konetirao A, Debowey D, Scharz D, Hensis M, Chesebro J. Unstable angina /myocardial infarction:recombinant hirudin for unstable angina pectoris:a multicenter randomized angiographic trial. *Circulation*. 1994;89:1557-66.
-

8. Stone PH, Thompson B, Anderson HV, Kronenberg MW, Gibson S, Rogers WJ, Diver DJ, Therous P, Warnica JW, Nasmith GI, Braunwald E. Influence of race, sex and age on management of unstable angina and non-Q wave myocardial infarction:the TIMI III Registry. *JAMA*. 1996;275:1104-12.
 9. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA*. 1999;281:1291-7.
 10. 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;16:434-4.
 11. Uusitupa MI, Niskanen LK, Sütönen O, Voutilainen E, Pyörä K. Ten-year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia*. 1993; 36:1175-84.
 12. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa 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.
 13. Chiariello M, Indolfi C. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes mellitus. *Circulation*. 1996;93:2089-91.
 14. Janand-Devenne B, Savin B, Habib G, Bory M, Vague P, Lassmann-Vague V. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:1396-400.
 15. Koistinen MJ. Prevalence of asymptomatic myocardial ischaemia in diabetic subjects. *BMJ*. 1990;301:92-5.
-

16. Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Yeh W, Kelsey SF, Currier JW, Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation*. 1996;94:1818-25.
 17. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SGO, Cohen-Bernstein CL, Gronswald R, Liberman HP, Douglas JS Jr, Morris C, King SB 3rd. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1995;91:979-89.
 18. Influence of diabetes on 5-year mortality in a randomized trial comparing CAGB and PTCA in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation*. 1997;96:1761-9.
 19. Abizaid A, Costa MA, Centemero M, Abizaid AS, Legrand VMG, Limet RV, Schuler G, Mohr FW, Lindeboom W, Sousa AG, Souza JE, van Hout B, Hugenholtz PG, Unger F, Serruys PW. Arterial Revascularization Therapy Group. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients: insights from the Arterial Revascularizations Therapy Stud (ARTS) trial. *Circulation*. 2001;104:533-8.
 20. Douglas JR, King SB III, Roubim GS. Technique of percutaneous Transluminal angioplasty of coronary, renal mesenteric and peripheral arteries. In: Hurst JW, Schlant RC, Rackehy CE, editors. The heart. 7th ed. New York: Mc Graw Hill;1990.2131-56.
 21. Jones EL, Craver JM, King SB. 3rd, Douglas JS, Bradford JM, Brown M, Bone DK, Hatcher CR Jr. Clinical, anatomic and functional descriptors influencing morbidity, survival and adequacy of revascularization following coronary bypass. *Ann Surg*. 1980;192:390-402.
-

22. Dodge HT, Sandler H, Baxley WA, Hawbly RR. Usefulness and limitations of radiographic methods for determining left ventricular volume. *Am J Cardiol.* 1966;18:10-24.
 23. Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation.* 1976;54:522-3.
 24. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SGO, Cohen-Bernstein CL, Gronswald R, Liberman HP, Douglas JS Jr, Morris C, King SB 3rd. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation.* 1995;91:979-89.
 25. Van Behle E, Bauters C, Hubert E, Bodart JC, Abolmaali K, Meurice T, McFadden EP, Lablanche JM, Bertrand ME. Reestenosis rates in diabetics patients: a comparison of coronary stenting anal balloon ATC in native coronary vessels. *Circulation.* 1997;96:1454-60.
 26. Serruys PW, Ong AT, van Herwerden LA, Souza JE, Jatene A, Bonnier JJ, Shonberger JP, Buller N, Bonser R, Disco C, Bachax B, Hugenholtz PG, Firth BG, Unger F. Five years 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(4):589-91.
 27. Califf RM, Harrell FE Jr, Lee kl, Rankin JS, Hlatky MA, Mark DB, Jones RH, Muhlbaier LH, Oldhamm HN Jr, Prior DB. The evolution of medical therapy for coronary disease: a 15 year perspective. *JAMA.* 1989;261:2077-86.
 28. CABRI Trial Participants. First- year results of CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularization Investigation). *Lancet.* 1995;346:1179-84.
-