

THIAGO OVANESSIAN HUEB

**Diabetes mellitus tipo 2 e sobrevida de
pacientes com doença arterial coronariana:
estudo comparativo em longo prazo**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Martino Martinelli Filho

São Paulo

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Hueb, Thiago Ovanessian
Diabetes mellitus tipo 2 e sobrevida de
pacientes com doença arterial coronariana : estudo
comparativo em longo prazo / Thiago Ovanessian
Hueb. -- São Paulo, 2020.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Orientador: Martino Martinelli Filho.

Descritores: 1.Circulação coronária 2.Diabetes
mellitus tipo 2 3.Insuficiência cardíaca 4.Disfunção
ventricular 5.Angina estável 6.Revascularização
miocárdica

USP/FM/DBD-088/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Se aceitares as minhas palavras,
fazeres o teu ouvido atento à sabedoria,
e clamares por conhecimento,
então entenderás o temor do Senhor,
e acharás o conhecimento de Deus.
Pois o Senhor é quem dá a sabedoria,
e, da sua boca, é que vem o conhecimento e o
discernimento.

Provérbios 2:1-6

Dedicatória

Dedico esta tese a meus pais, **Araci e Whady**
e a meu irmão **Lucas**,

Razão de minha existência, fonte de amor e
segurança. Exemplos de honestidade e que
estão sempre à disposição para minha
felicidade.

Agradecimentos

A meu orientador,

Professor Doutor Martino Martinelli Filho,

*Um mestre, um médico, um pesquisador, um ser humano,
um exemplo a ser seguido.*

*É um grande privilégio conviver no dia a dia com um ser
humano tão iluminado que me dá lições de como ser um médico
melhor.*

Aos amigos e colegas, da equipe de Estimulação Cardíaca Artificial:

Dra. Silvana Angelina Dório Nishioka, pela acolhida incondicional, por ter acreditado em mim, desde o início de minha chegada à equipe, pelo incentivo e sugestões, sobretudo, na composição dos grupos de pacientes estudados nesta tese.

Dra. Cynthia Ibraim Guirao Gomes, uma grande amiga e companheira de equipe, pelo carinho e paciência dispensada durante toda a trajetória deste convívio.

Dr. Mauricio da Silva Rocha, companheiro de jornada na equipe, sempre disponível para ajudar cedendo gentilmente, sem nada pedir em troca, parte do seguimento de pacientes desta pesquisa.

Dr. Caio Vitale Spaggiari, por sua atenção e amizade durante toda a jornada na equipe e também por sugestões valiosas neste estudo.

Dr. Marcos Guilherme Martinelli Saccab, um grande amigo, colega de turma, sempre aberto para dar sugestões e conselhos.

Dr. Sérgio Augusto Mezzalira Martins, pelo seu profissionalismo, amizade e atenção dispensada no cotidiano.

Dr. Ricardo Alkmin Teixeira, pela importância no desenvolvimento desta tese, pelas sugestões valiosas durante a qualificação, pela atenção, amizade e carinho.

Dr. Anísio Alexandre Andrade Pedrosa, pelo carinho, otimismo e alegria dispensada durante os trabalhos na equipe.

Ao engenheiro Sérgio Freitas de Siqueira, incentivador de minha trajetória na equipe, oferecendo condições essenciais para que esta tese pudesse ser desenvolvida.

A Janete Caetano da Silva Jenel do Carmo, pela atenção, carinho e compreensão constante.

Aos amigos, do grupo de pesquisas MASS:

Ao Dr. Eduardo Gomes Lima, pelo apoio incondicional, pelas sugestões valiosas durante a elaboração da tese e subsequente publicação, pela análise estatística que robusteceu os resultados e sugestões e incentivo na subanálise deste material que alcançou nova publicação em periódico internacional.

Ao Dr. Paulo Cury Rezende pelo apoio durante toda minha atividade no InCor, pela amizade demonstrada em pequenos gestos no cotidiano, companheirismo e incentivo constante nesta jornada.

À Profa. Dra. Rosa Rahmi Garcia pela amizade, apoio, e sugestões durante a qualificação e, sobretudo, pela análise dos resultados pertinentes à sua especialidade.

Ao Dr. Desiderio Favarato, pela ajuda incondicional no tratamento estatístico com várias análises de resultados conflitantes que só foram desvendados pelo seu talento de observar e resolver.

A Dra. Myrthes Emy Takiuti, pelo carinho, amizade, apoio incondicional e presença diuturna nos momentos mais determinantes desta trajetória.

As minhas queridas amigas: Eliana, Laura e Marcela, cuja existência tornaram minha jornada mais fácil.

Aos amigos da Unidade de Emergência:

Drs. Mucio Tavares de Oliveira Junior, Thiago Luís Scudeler, Sergio Jallad, Ilma da Silva Santos e Ana Carolina Rezende pela camaradagem, apoio e tolerância durante todo o acúmulo de trabalho entre o curso de pós-graduação e a atividade no Pronto-Socorro.

Ao Doutor Paulo Soares, pelo carinho, amizade e disponibilidade incondicional demonstrada por ocasião da minha chegada a Sorocaba, oferecendo, inclusive sua residência para minha melhor acomodação. Além disso, apoiou minha transferência da Unidade de Emergência para a Equipe de Estimulação Cardíaca Artificial.

A Maria do Carmo Cavarette Barreto, pela disponibilidade, auxílio na documentação bibliográfica, pelo carinho e, sobretudo, pelo desejo de ajudar incondicionalmente.

E um agradecimento sincero a todos aqueles que não nomeiei, mas que tenham cruzado meu caminho e composto esta complexa rede de relações que tornaram possível esta jornada acadêmica de pesquisa e vida.

Agradecimento especial a meus médicos,

Ao meu médico de coração e da alma, Dr. Nelson Luiz Magalhães Carrozzo, pela obstinação em guiar-me para a compreender a vida terrena, abstrata e espiritual. Por ensinar-me o caminho da correção, do equilíbrio, da tolerância e da harmonia. Minha eterna gratidão!

A meu médico - de meu corpo, de minha enfermidade e provedor de minha saúde, Professor Milberto Scaff !

Pela perseverança, pelo otimismo, por não desistir de lutar quando tudo parecia nebuloso. Pela sua presença paternalista cujo resultado foi determinante para que eu chegasse a este momento.

Normatização Adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desde publicação:

Referências: adaptado de *International Comitee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

Sumário

| | |
|---|----|
| Lista de abreviaturas e siglas | |
| Lista de figuras | |
| Lista de tabelas | |
| Resumo | |
| Abstract | |
| 1 INTRODUÇÃO | 1 |
| 1.1 Diabetes mellitus e doença arterial coronariana | 3 |
| 1.2 Diabetes mellitus e função ventricular esquerda preservada..... | 4 |
| 1.3 Cardiomiopatia isquêmica e diabetes mellitus | 6 |
| 2 OBJETIVOS DO ESTUDO | 11 |
| 2.1 Primários..... | 12 |
| 2.2 Secundários..... | 12 |
| 3 MÉTODOS | 13 |
| 3.1 Desenho do estudo..... | 14 |
| 3.2 Recrutamento de pacientes para o registro | 15 |
| 3.3 Critérios de Inclusão | 15 |
| 3.4 Critérios de exclusão | 16 |
| 3.5 Desfechos clínicos..... | 16 |
| 3.6 Distribuição da casuística | 16 |
| 3.7 Critérios diagnósticos..... | 17 |
| 3.7.1 Doença arterial coronariana | 17 |
| 3.7.2 Diabetes mellitus tipo 2 | 18 |
| 3.7.3 Função ventricular esquerda | 18 |
| 3.8 Protocolo de tratamento..... | 19 |
| 3.9 Seguimento clínico | 20 |
| 4 ANÁLISE ESTATÍSTICA..... | 21 |
| 5 RESULTADOS..... | 24 |
| 5.1 Características demográficas e clínicas..... | 26 |
| 5.2 Características do tratamento da DAC | 28 |
| 5.3 Desfechos clínicos do estudo | 31 |

| | |
|--|----|
| 5.4 Análise dos preditores de mortalidade..... | 36 |
| 6 DISCUSSÃO | 38 |
| 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS | 45 |
| 8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO | 48 |
| 9 CONCLUSÕES | 50 |
| 10 REFERÊNCIAS..... | 52 |

Listas

ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-----------------|---|
| ADA = | <i>American Diabetes Association</i> |
| AHA = | <i>American Heart Association</i> |
| BARI 2D = | <i>Bypass Angioplasty Revascularization Investigation.</i> |
| CASS = | <i>Coronary Artery Surgery Study</i> |
| CCS = | <i>Canadian Cardiovascular Society</i> |
| CDM = | com diabetes mellitus |
| CDVE = | com disfunção Ventricular esquerda |
| DAC = | Doença Arterial Coronariana |
| DM-2 | Diabetes tipo-2 |
| Hazard Ratio = | Razão de risco |
| MASS = | <i>Medicine Angioplasty or Surgery study</i> |
| NDM = | Sem diabetes mellitus |
| REVISION-DM 2 = | <i>Registry of Ischemic Ventricular Dysfunction. Diabetes-2</i> |
| SDVE = | Sem disfunção Ventricular esquerda |
| VA = | <i>Veterans Administration Cooperative Study Group</i> |

FIGURAS

- Figura 1 -** Fluxograma do estudo “CONSORT” 17
- Figura 2 -** Fluxograma de composição da amostra 25
- Figura 3 -** Probabilidade livre de morte por todas as causas
conforme função ventricular esquerda e DM tipo 2..... 35

TABELAS

| | | |
|--------------------|--|----|
| Tabela 1 - | Características demográficas, clínicas, laboratoriais angiográficas..... | 27 |
| Tabela 2 - | Tratamento da DAC conforme distribuição dos grupos do estudo | 29 |
| Tabela 3 - | Medicamentos utilizados no seguimento de pacientes com função ventricular preservada, conforme tipo de tratamento da DAC | 29 |
| Tabela 4 - | Medicamentos utilizados no seguimento de pacientes com função ventricular comprometida, conforme tipo de tratamento da DAC | 30 |
| Tabela 5 - | Número e taxa de desfechos clínicos, conforme grupos do estudo | 32 |
| Tabela 6 - | Associação entre desfechos secundários em 5 anos e FEVE..... | 33 |
| Tabela 7 - | Associação entre desfechos secundários em 5 anos e presença de diabetes mellitus tipo 2..... | 34 |
| Tabela 8 - | Taxa de mortalidade por todas as causas, em 5 anos, conforme grupos | 34 |
| Tabela 9 - | Preditores de mortalidade por todas as causas | 36 |
| Tabela 10 - | Preditores de mortalidade por causas cardíacas | 37 |

Resumo

Hueb TO. *Diabetes mellitus tipo 2 e sobrevida de pacientes portadores de doença arterial coronariana: estudo comparativo em longo prazo* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Fundamentos. Está bem estabelecido que a disfunção ventricular esquerda (DVE) grave é um relevante preditor de pior prognóstico em portadores de doença arterial coronariana (DAC) e que várias comorbidades são fatores de influência na sobrevida desses pacientes. No entanto, desconhece-se o papel do diabetes mellitus (DM) tipo 2 no prognóstico clínico, em longo prazo, dessa população. **Objetivos.** Avaliar o impacto do DM tipo 2 no prognóstico de pacientes com DAC, considerando a função ventricular esquerda. **Métodos.** Foram incluídos pacientes com DAC submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica (RM) ou à intervenção coronária percutânea (ICP) ou terapia médica isolada (TM), regularmente matriculados no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. A presença de DM tipo 2 foi diagnosticada em todos os pacientes; todos os pacientes realizaram avaliação ecocardiográfica, sendo considerada (DVE) a documentação de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) <35% e ausência de DVE com FEVE >50%. Os pacientes foram agrupados em: G1 - diabéticos sem DVE; G2 - não diabéticos sem DVE; G3 - diabéticos com DVE e G4, não diabéticos com DVE. Os desfechos clínicos foram: mortalidade por todas as causas, infarto agudo do miocárdio (IAM) não fatal, acidente vascular encefálico (AVC) e intervenções cardíacas adicionais. A análise estatística incluiu sobrevivência estimada livre de eventos pelo método de Kaplan-Meier e diferenças entre grupos pelo teste Log-rank. Adicionalmente, a regressão de Cox foi utilizada para comparar o tempo de sobrevivência com ocorrência de desfechos primários. **Resultados.** Entre janeiro de 2009 e maio de 2010, foram selecionados 918 pacientes consecutivos e acompanhados até maio de 2015, com tempo médio de 5 anos. Nos G1, 2, 3, e 4 foram incluídos 213, 213, 266 e 226 pacientes e as taxas de mortalidade foram 6,1%, 4,2%, 21,6%, e 10,6%, respectivamente ($P < 0,001$). A incidência de IAM não fatal foi 0,5%, 7,0%, 5,3%, e 2,6% para os grupos 1, 2, 3 e 4 respectivamente ($p < 0,001$). As taxas de AVC foram 0,45%, 0,90%, 0,40% e 0,90% ($p = NS$). Outras intervenções ocorreram em 11,7%, 10,3%, 3,8%, e 2,6% nos grupos 1, 2, 3 e 4 respectivamente ($p < 0,001$). No tipo de intervenção terapêutica, não se associou prognóstico. **Conclusões:** este estudo prospectivo de pacientes com DAC, de hospital terciário, demonstrou, em seguimento de 5 anos, que: 1- a taxa de sobrevida, na ausência de DVE é elevada (95,8%), independente da ocorrência de DM tipo 2. Na presença de DVE, a sobrevida foi inferior, sobretudo nos portadores de DM tipo 2; 2- os preditores independentes de mortalidade por todas as causas e cardíaca foram idade, filtração glomerular, DM tipo 2 e FEVE; 3- a taxa de mortalidade por todas as causas foi duas vezes maior na presença de DM tipo 2 (13,2 x 7,7%); presença de DVE aumentou em três vezes a mortalidade por todas as

causas (14,8 x 5,2%); 4- mortalidade CV foi cinco vezes maior na presença de DVE (11,3 x 2,3 %), entretanto, ocorrência de novas intervenções foi três vezes maior (3,3 x 11,0%) em pacientes sem DVE; 5- Mortalidade CV foi duas vezes maior (9,8 x 5,2%) na presença de DM tipo 2, independente da presença de DVE.

Descritores: Circulação coronária; Diabetes mellitus tipo 2; Insuficiência cardíaca; Disfunção ventricular; Angina estável; Revascularização miocárdica.

Abstract

Hueb TO. *Type 2 diabetes mellitus and survival rates of coronary artery disease patients: long term comparative study* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2020.

Background: It is well established that severe left ventricular dysfunction (SVD) is an important predictor of worse prognosis in patients with ischemic cardiomyopathy and that several comorbidities are factors influencing the survival of these patients. However, the role of type 2 diabetes mellitus (T2-DM) in the long-term clinical prognosis of this population is unknown.

Objectives: To evaluate the impact of T2 DM on the prognosis of patients with ischemic cardiomyopathy, considering left ventricular function. **Methods:**

Patients with coronary artery disease (CAD) undergoing coronary artery bypass grafting (CABG) or percutaneous coronary intervention (PCI) or isolated medical therapy (MT), regularly enrolled at the Heart Institute of the Hospital das Clínicas, Scholl of Medicine of the University of São Paulo. The presence of T2-DM was investigated in all patients; All patients underwent echocardiographic evaluation, and the documentation of left ventricular ejection fraction (LVEF) <35% and absence of LVEF with LVEF > 50% were considered. Patients were grouped into: G1- diabetic patients without Left Ventricular dysfunction (LVD); G2 –non-diabetics without LVD; G3- diabetics with LVD and G4, non-diabetic with LVD. Clinical outcomes were all-cause mortality, non-fatal acute myocardial infarction (AMI), stroke, and additional cardiac interventions. Statistical analysis included estimated event-free survival by the Kaplan-Meier method and differences between groups by the test and Log-rank. Additionally, Cox regression was used to compare survival time with occurrence of primary outcomes. **Results:** From January 2009 to May 2010, 918 consecutive patients were including and followed up until May 2015, with an average time of 05 years. The number of patients included in the G1,2,3 and G4 were 213, 213,266 and 226 and the mortality rates were 6.1%, 4.2% 21.6% and 10.6% respectively (P <0.001). The incidence of non-fatal AMI was 0.5%, 7.0% 5.3% and 2.6% for groups 1, 2, 3 and 4 respectively (p <0.001). The rates of stroke were 0.45%, 0.90% 0.40% and 0.90% (p = NS). Other interventions occurred in 11.7%, 10.3% 3.8% and 2.6% in groups 1, 2, 3 and 4 respectively (p <0.001). Type of therapeutic intervention was not associated with prognosis.

Conclusion: In this prospective study of patients with CAD, from a tertiary hospital, demonstrated, in a five-year follow-up, that: 1- The survival rate in the absence of LVD is high (95.8%), regardless of the occurrence of T2- DM. In the presence of LVD, survival was lower, especially in patients with T2-DM; 2- The independent predictors of all-cause and cardiac mortality were: age, glomerular filtration, T2-DM and LVEF; 3- The mortality rate from all causes was twice as high in the presence of type 2 DM (13.2 x 7.7%); and the presence of LVD increased mortality by all causes three times (14.8 x 5.2%); 4- CV mortality was five times higher in the presence of LVD (11.3x 2.3%), however, the occurrence of new interventions was three times higher (3.3x

11.0%) in patients without EVD; 5- CV mortality was twice as high (9.8 x 5.2%) in the presence of type 2 DM, regardless of the presence of LVD.

Descriptors: Coronary circulation; Diabetes mellitus, type 2; Heart failure; Ventricular dysfunction; Stable angina; Myocardial revascularization.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

Ensaio clínico longitudinal, não randomizado, do início da década de 1980, em pacientes com doença arterial coronariana (DAC), demonstraram que desfechos clínicos - *eventos coronarianos e mortalidade* - associam-se, sobretudo, com o número de artérias coronarianas comprometidas. Estes estudos também demonstraram associação com o grau e o local do comprometimento arterial coronariano, mas não consideraram a importância da função ventricular esquerda ⁽¹⁻³⁾. O estudo CASS- *Coronary Artery Surgery Study* – ensaio randomizado e controlado, foi o primeiro a associar a piora da função ventricular esquerda com piora do prognóstico de pacientes com DAC ⁽⁴⁾. Ressalta-se que, este resultado foi obtido por meio de comparação entre tratamento medicamentoso (TM) e com cirurgia de revascularização miocárdica (CRM). Adicionalmente, estes dados foram extraídos de pequena amostra de um registro não randomizado ⁽⁵⁾. Nessa análise, observou-se que pacientes submetidos à CRM tinham maior sobrevida em relação aos que receberam TM isoladamente. Não foram observadas diferenças de prognóstico entre pacientes diabéticos e não diabéticos. Estudos subsequentes, como o “*Veterans Administration Cooperative Study Group*” (VA) ⁽⁶⁾ e o “*European Coronary Surgery Study Group*” (European) ⁽⁷⁾ encontraram, comparativamente, similaridades nos resultados em relação aos tratamentos clínico ou cirúrgico. Todavia, diferentemente do estudo CASS, estes estudos avaliaram portadores de

cardiomiopatia isquêmica com disfunção ventricular esquerda grave na presença de aneurisma ventricular (VA) e angina instável (European). Observou-se que a mortalidade por todas as causas e infarto agudo do miocárdio (IAM) não fatal associou-se a maior comprometimento do número de artérias coronarianas e à piora da função ventricular esquerda ⁽⁸⁾.

1.1 Diabetes mellitus e doença arterial coronariana

Ainda que identificado como morbidade adicional em pacientes incluídos para estudo de prognóstico da DAC, o diabetes mellitus (DM) tipo 2 somente foi considerado como potencial risco cumulativo de pior prognóstico, após estudos do “*United Kingdom Prospective Diabetes Study*” - UKPDS: 23 ⁽⁹⁾. No estudo, os autores consideram que pacientes com DM tipo 2 têm duas a três vezes maior incidência de doenças relacionadas a aterosclerose; e, na idade entre 40 e 50 anos, a mortalidade total dobra. É preciso considerar que o estudo foi direcionado a uma população geral, onde, outras morbidades estavam associadas. Estudo randomizado que objetivou estabelecer o prognóstico dos pacientes com DAC, demonstrou que o DM tipo 2, admitido como fator de risco independente, pode ter contribuído para pior prognóstico dos pacientes em tratamento medicamentoso comparado à cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) ⁽¹⁰⁾.

1.2 Diabetes mellitus e função ventricular esquerda preservada

O ensaio BARI, avaliando pacientes com função ventricular esquerda preservada, revelou que o DM tipo 2 piora o prognóstico de pacientes com DAC submetidos a tratamento percutâneo, quando comparado a tratamento cirúrgico ⁽¹¹⁾. Por outro lado, estudos subsequentes avaliando pacientes diabéticos com função ventricular preservada não demonstraram diferenças na mortalidade, considerando diferentes alternativas terapêuticas da DAC ⁽¹²⁾. Nessa direção, o estudo prospectivo e randomizado *Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE)* ⁽¹³⁾ comparou pacientes portadores de DAC submetidos à ICP ou TMO exclusivamente, encontrou taxas de mortalidade, em cerca de 4,6 anos, entre 7,6% e 8,3% respectivamente. Destaca-se que esse estudo é uma coorte de baixo risco que incluiu cerca de 33% de diabéticos e 5% de pacientes com história de insuficiência cardíaca (com média de FEVE de cerca de 60%), além de pouco mais de 30% de uniarteriais. No entanto, é válido observar que mesmo estudos contemporâneos, como o *International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approach (ISCHEMIA)* ⁽¹⁴⁾, a despeito de incluir uma população composta por portadores de DAC com isquemia moderada a grave documentada, 42% de diabéticos e predominantemente multiarterial, observou uma mortalidade em cerca de 5 anos de seguimento de 6,5% ao tratamento intervencionista e 6,4% ao tratamento conservador. Uma possível explicação para as baixas taxas de mortalidade desse estudo, reside no fato de que o estudo ISCHEMIA não incluiu pacientes com FEVE<35%. O estudo randomizado

EMPA-REG OUTCOME ⁽¹⁵⁾ comparou uma terapia utilizando um inibidor do cotransportador de sódio-glicose do tipo 2 (iSGLT-2), empagliflozina, com o tratamento convencional em uma população de diabéticos tipo 2 com alto risco cardiovascular. O estudo em questão demonstrou uma redução no desfecho primário combinado de mortalidade cardiovascular, IAM não fatal e AVE no grupo em uso de empagliflozina quando comparado ao grupo em uso do tratamento convencional (10,5% versus 12,1%, $p=0,04$) em um seguimento mediano de 2,6 anos. Além disso, o uso dessa nova classe de drogas associou-se à redução de mortalidade cardiovascular (3,7% versus 5,9%, $p<0,001$).

As menores taxas de mortalidade no estudo EMPA-REG OUTCOME devem ser pontuadas. Considerando que o estudo em questão não incluiu pacientes exclusivamente portadores de DAC, e apresentava uma prevalência de insuficiência cardíaca clínica de cerca de 10%, além de um seguimento clínico mais curto. Outro estudo com objetivos e desenho semelhantes foi o Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) ⁽¹⁶⁾, comparando uma terapia incluindo um agonista de peptídeo análogo a glucagon 1 (GLP-1), liraglutida, com a terapia convencional. As taxas do desfecho primário combinado de morte cardiovascular, IAM e AVE foram 13 e 14,9% para os grupos liraglutida e controle, respectivamente ($p=0,01$); bem como as taxas de mortalidade cardiovascular foram 4,7% no grupo liraglutida e 6% no grupo controle ($p=0,007$). Ainda que, no presente estudo, o tempo mediano de seguimento tenha sido de 3,8 anos, a inclusão de pacientes sem DAC

estabelecida ou disfunção ventricular documentada podem explicar as menores taxas de eventos.

Assim, com a indefinição sobre o papel de DM tipo 2 no prognóstico de pacientes com DAC estável e função ventricular preservada foram realizados novos estudos em pacientes com cardiomiopatia isquêmica.

1.3 Cardiomiopatia isquêmica e diabetes mellitus

Recentemente, a relação entre insuficiência cardíaca e diabetes mellitus vem sendo abordada em estudos randomizados comparando terapias com uso de i-SGLT-2 e tratamento convencional. Ainda que não fosse o desfecho primário destes estudos, o uso de iSGLT-2 associou-se à redução de internação por insuficiência cardíaca nos estudos EMPA-REG (OUTCOME) ⁽¹⁵⁾, DECLARE-TIMI 58 ⁽¹⁷⁾ e CANVAS ⁽¹⁸⁾. Tal achado motivou o desenvolvimento de estudos usando esta classe de drogas em pacientes portadores de disfunção ventricular esquerda independentemente da presença de diabetes mellitus.

O estudo DAPA-HF ⁽¹⁹⁾, prospectivo e placebo-controlado, incluiu pacientes portadores de insuficiência cardíaca com FEVE≤40%, randomizando-os para terapia incluindo dapagliflozina ou terapia convencional. Em um seguimento de 18,2 meses, foi observada uma redução de incidência do desfecho primário composto de morte cardiovascular e piora da insuficiência cardíaca no grupo em uso de dapagliflozina (16,3% versus 21,2%, $p<0,001$). A mortalidade cardiovascular encontrada foi 9,6% no grupo em uso do iSGLT-2 e 11,5% no grupo controle

($p=0,98$). Ressalta-se que a proporção de diabéticos nesse estudo foi apenas de 45%, não havendo interação do benefício alcançado com a presença de diabetes mellitus. Apesar de seguimento curto, as altas taxas de mortalidade cardiovascular encontradas no estudo DAPA-HF podem ser explicadas pela inclusão, apenas, de indivíduos portadores de disfunção ventricular. A presença de disfunção ventricular esquerda parece ter sido forte marcador de altas taxas de mortalidade cardiovascular a curto e longo prazo.

Por outro lado, o *Stich Trial* ⁽²⁰⁾ não encontrou diferenças na sobrevida dessa população, sob tratamento médico ou cirúrgico. Nota-se que, aproximadamente, 25% da casuística era portadora de DM tipo 2, mas este não foi preditor prognóstico.

Recente estudo com pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida, encontrou risco de piora de insuficiência cardíaca e morte cardiovascular nos pacientes que receberam *dapaglifozim* comparado com placebo independente de presença ou ausência de diabetes ⁽¹⁵⁾. Destaca-se que 35% da amostra era composta de pacientes com miocardiopatia de causas não isquêmicas. Estes dados aparentemente conflitantes revelam que o DM tem mecanismo fisiopatológico complexo e não completamente elucidado. Assim, esta condição pode ser considerada como resultante de uma série de distúrbios metabólicos diretamente relacionados com carboidratos, proteínas, gorduras e eletrólitos resultantes de deficiência absoluta (DM tipo 1) ou relativa (DM-2) da secreção de insulina e/ou pela diminuição da sensibilidade desse hormônio nas células do tecido alvo ⁽²¹⁾.

Alguns especialistas defendem que; pode ocorrer uma redução na resposta dos receptores de glicose presentes no tecido periférico à insulina (resistência à insulina) que faz com que as células betas, produtoras de insulina, entrem em exaustão. O DM tipo 2 associa-se, com frequência, à obesidade e a idosos ⁽²²⁾ e quando tratado inadequadamente, pode comprometer o sistema circulatório e órgãos respectivos. Aceita-se que esse distúrbio metabólico afete diretamente miócitos e fibroblastos cardíacos, com consequente precipitação da deposição de colágeno e fibrose no interstício do tecido cardíaco. Estas disfunções determinam redução da complacência miocárdica e da função diastólica, caracterizando a cardiomiopatia diabética ^(23, 24). À medida que a doença progride, a função sistólica cardíaca também pode diminuir, causando insuficiência cardíaca congestiva, choque cardiogênico e morte cardiovascular.

Por outro lado, sabe-se que a fibrose miocárdica é considerada elemento fundamental no substrato de taquiarritmias fatais ⁽²⁵⁾.

Atualmente, vários estudos destacam a presença de alguns fatores de crescimento transformador beta, dentre eles, o “*Transforming growth factor beta 1*” (TGF- β 1) capaz de regular a transcrição da matriz extracelular relacionada. Admite-se que esse fator possa ativar o “SMADs”, uma família de proteínas estruturalmente semelhantes, considerado como um dos principais transdutores de sinal para os receptores do TGF- β 1 ⁽²⁶⁾.

Esse mecanismo em cascata pode desempenhar um importante papel regulador da fibrose de vários tecidos e órgãos do corpo.

Nesse cenário, o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) pode ser ativado aumentando o pool circulatório sanguíneo e o conteúdo da angiotensina II no miocárdio. Em consequência disso, a angiotensina II pode aumentar a expressão de uma variedade de fatores fibróticos e aumentar a matriz extracelular de colágeno no interstício miocárdico. Em contrapartida, a degradação de colágeno é reduzida, promovendo a fibrose miocárdica diabética ⁽²⁷⁾.

Admite-se que mecanismos outros como resistência à insulina, disfunção das células alfa e beta pancreáticas, aumento da lipólise, inflamação e efeito insuficiente da incretina podem também estar associados a esses mecanismos. Assim, a ativação inapropriada do sistema renina-angiotensina-aldosterona, estresse oxidativo e modulação disfuncional imunológica, podem comprometer a integridade miocárdica ⁽²⁸⁾.

Ademais, a denominada microangiopatia coronariana caracterizada por crescimento anormal e quebra de barreira endotelial, pode determinar alterações funcionais e edema microvascular. Esta condição contribui para o comprometimento perfusional, independente da doença macrovascular aterosclerótica ⁽²⁹⁾. A presença de produtos da glicação, derivada da hiperglicemia sobre os lipídeos assim como dos aminoácidos e lipoproteínas, estimulam o estresse oxidativo, provocando maior expressão de marcadores inflamatórios, piorando o desempenho funcional da microcirculação cardíaca.

Por fim, o comprometimento da sinalização celular, mediado pela insulina, pode reduzir a produção de óxido nítrico, o recrutamento capilar e a

captação de glicose ⁽³⁰⁾. Especula-se que estas alterações também promovam fibrose intersticial do miocárdio e rigidez cardíaca, contribuindo ainda mais para a falência miocárdica progressiva.

Sumarizando, o cenário acima relatado sugere fortes correlações entre a micro e macroangiopatia de DM tipo 2 com mecanismos disfuncionais do miócito que promovam alteração da contratilidade miocárdica e disfunção ventricular esquerda. Não se sabe, entretanto, qual é a evolução desse processo e seu impacto na sobrevida dessa população. Estes são os propósitos do presente estudo.

2 Objetivos do Estudo

2 OBJETIVOS DO ESTUDO

2.1 Primários

- 1- Avaliar, a longo prazo, a sobrevida de pacientes com DAC, considerando a presença de DM tipo 2 e a função ventricular esquerda;
- 2- Estabelecer preditores de mortalidade por todas as causas e mortalidade cardíaca.

2.2 Secundários

- 1- Avaliar a taxa de ocorrência de morte por todas as causas;
- 2- Avaliar número e taxa de morte CV, IAM não fatal, novas intervenções e AVE;
- 3- Avaliar número e taxa de ocorrência de morte CV, IAM não fatal, novas intervenções e AVE, conforme presença de DM e a função ventricular esquerda;
- 4- Estabelecer associações entre morte CV, IAM não fatal, novas intervenções e AVE, conforme presença de DM tipo 2;
- 5- Estabelecer associações entre DM tipo 2 e morte CV, IAM não fatal, novas intervenções e AVE, conforme função ventricular.

3 Métodos

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de estudo prospectivo, observacional e comparativo que incluiu pacientes com DAC obtidos do registro geral dos protocolos de pesquisa do “The Medicine, Angioplasty, or Surgery Study” (MASS Study Group)” e do protocolo de pesquisa REVISION no Instituto do Coração do HCFMUSP.

O **REVISION** “Registry of Ischemic Ventricular Dysfunction” é um banco de dados destinado a incluir pacientes portadores de miocardiopatia isquêmica grave, passíveis de receberem desfibriladores cardíacos ou ressincronizadores. Após a inclusão, os pacientes recebem tratamento medicamentoso otimizado, visando o completo controle da condição. Nesse cenário, estão incluídos controles da doença de base, seus fatores de risco, surgimento de alterações clínicas e eventos cardiovasculares. Adicionalmente, os pacientes podem ser selecionados a receberem desfibriladores ou ressincronizadores e, com isso, serem direcionados para protocolos específicos.

Por outro lado, o MASS Study Group é contemplado com um banco de dados que inclui pacientes com doença arterial coronariana e função ventricular esquerda preservada, destinado a estudos comparativos entre revascularização miocárdica cirúrgica ou percutânea com o tratamento medicamentoso. Tanto o REVISION como o MASS têm estrutura apropriada

para acompanhamento sistemático de pacientes em seguimento a longo prazo.

3.2 Recrutamento de pacientes para o registro

Estes registros, criados para incluir pacientes com DAC, confirmada por estudos angiográficos e isquemia miocárdica documentada, contemplam pacientes com doença coronariana definida por estenose maior que 70% nas principais artérias epicárdicas. Além disso, para portadores de função ventricular esquerda preservada, a isquemia miocárdica estava documentada e compôs a amostra deste estudo. A isquemia miocárdica foi registrada, quando necessária, por meio de teste ergométrico ou cintilografia miocárdica por estresse físico ou medicamentoso. A angina pectoris, quando presente, foi graduada pelo *Canadian Cardiovascular Society (CCS)* como classes II ou III ⁽³¹⁾.

3.3 Critérios de inclusão

Nesta análise, foram incluídos pacientes portadores de DAC estável, em seguimento ambulatorial submetidos previamente a tratamentos medicamentosos isoladamente (TM), cirúrgico (CRM) ou percutâneo (ICP) com a utilização de stents convencionais ou farmacológicos.

3.4 Critérios de exclusão

Os pacientes com expectativa de vida limitada ou incapazes de fazer seguimento ambulatorial a longo prazo foram excluídos.

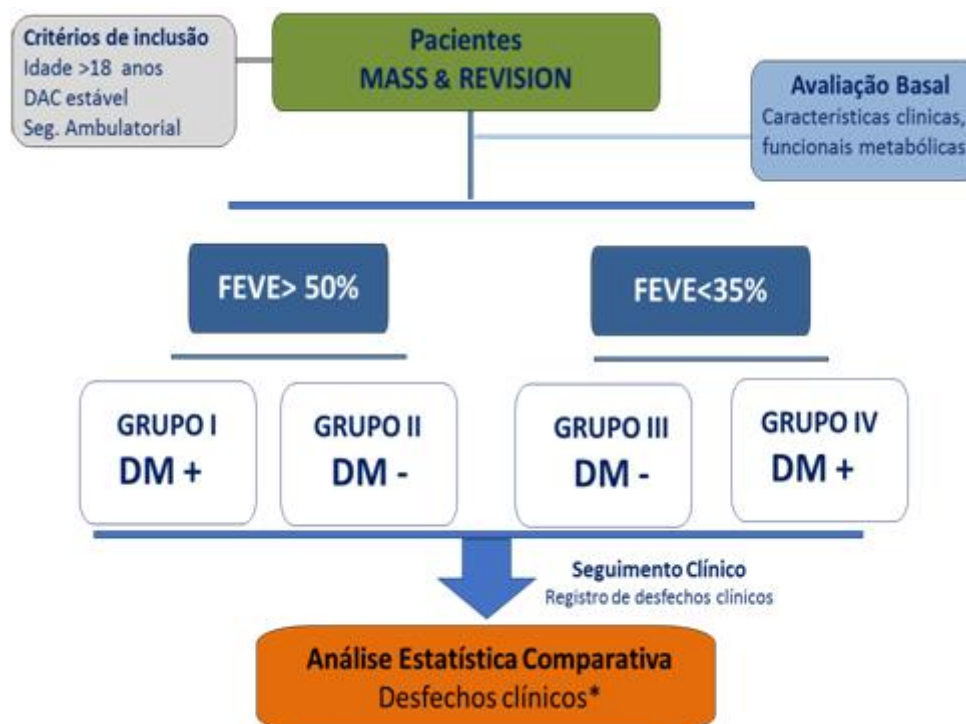
Além disso, não foram incluídos pacientes portadores de dispositivos cardíacos artificiais, dialíticos ou em fila de transplante cardíaco.

3.5 Desfechos clínicos

O desfecho clínico primário deste estudo foi morte por qualquer causa. Os desfechos secundários foram morte cardiovascular; IAM não fatal, novo procedimento intervencionista e AVE, O diagnóstico de IAM do miocárdico foi estabelecido na vigência de dor torácica, seguido de novas ondas “Q” em duas ou mais derivações contíguas no ECG e na elevação de biomarcadores de necrose miocárdica. Novo procedimento intervencionista foi considerado, na presença de angina instável durante o seguimento. Para o diagnóstico de AVE, foram utilizados os critérios do “2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke” ⁽³²⁾.

3.6 Distribuição da casuística

Os pacientes recrutados foram distribuídos nos grupos I, II, III e IV, conforme FEVE (>50% ou <35%) e presença ou não de DM tipo 2 (Figura 1).



FEVE = Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, GI= Grupo -I; GII= Grupo II; GIII = Grupo III e GIV = Grupo IV; DM + = com diabetes mellitus tipo 2; DM - = sem diabetes mellitus tipo 2

Figura 1 - Fluxograma do Estudo "CONSORT"

3.7 Critérios diagnósticos

3.7.1 Doença arterial coronariana

O diagnóstico de DAC baseou-se na presença de angina pectoris em repouso ou angina esforço induzida.

A DAC foi confirmada por exame angiográfico com apresentação de estenose luminal $\geq 70\%$ nos vasos principais, passíveis de intervenção cirúrgica ou percutânea.

3.7.2 Diabetes mellitus tipo 2

O diagnóstico de DM tipo 2 baseou-se nos critérios da “*American Diabetes Association*” (ADA), e da Sociedade Brasileira de Diabetes: dosagem de glicemia, ao acaso, acima de 200 mg/dL associada aos sintomas clássicos de diabetes, tais como sede excessiva, aumento da frequência para urinar e perda de peso não intencional. Também é considerada DM tipo 2, a glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dL ou também o resultado do teste de tolerância oral a glicose maior ou igual a 200 mg/dL. Entretanto, a confirmação definitiva deste diagnóstico é obtida por meio da repetição do teste no dia seguinte. Por fim, a ADA considera como diagnóstico, resultados repetidos de hemoglobina glicosilada –(Hba1c) - maior ou igual a 6,5% ⁽³³⁾.

3.7.3 Função ventricular esquerda

A função ventricular esquerda foi avaliada pelo ecocardiograma transtorácico (ETT) e o cálculo da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) utilizou o método de Simpson ou bidimensional. Os critérios diagnósticos de insuficiência cardíaca foram extraídos da “2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure” ⁽³⁴⁾.

3.8 Protocolo de Tratamento

Para pacientes indicados ao tratamento clínico, estavam disponíveis medicamentos direcionados para alívio dos sintomas de angina e de insuficiência cardíaca. Além disso, para prevenção secundária de eventos cardiovasculares, foram estabelecidas metas terapêuticas, conforme recomendado pelas diretrizes específicas. Assim, as medicações utilizadas incluíam: nitratos, ácido acetil salicílico (AAS), betabloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio, antiarrítmicos de diferentes categorias, diuréticos, espironolactona, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, estatinas ou uma combinação desses fármacos. Dieta pobre em gorduras saturadas e carboidratos foram recomendados. Insulina e hipoglicemiantes orais foram prescritos de modo individualizado para melhor controle da hiperglicemia.

Para os pacientes submetidos à angioplastia coronariana, estavam disponíveis, a critério médico, stents convencionais e farmacológicos. O cardiologista intervencionista foi encorajado a realizar uma revascularização completa pela definição anatômica. A angioplastia foi realizada respeitando a rotina institucional onde se incluiu o uso de AAS e/ou clopidogrel antes do procedimento. O tratamento com antiagregação plaquetária após a angioplastia seguiu diretrizes das sociedades nacionais e internacionais. Para os pacientes submetidos à intervenção cirúrgica, uma revascularização completa e anatômica foi planejada. O uso da artéria mamária interna, como enxerto, foi fortemente recomendado. O procedimento cirúrgico também respeitou técnicas padronizadas com a aplicação de hipotermia leve e

cardioplegia sanguínea nos pacientes operados com circulação extracorpórea. A cirurgia sem o uso do circuito de extracorpórea foi realizada, conforme critério médico.

3.9 Seguimento clínico

Os pacientes incluídos neste estudo foram seguidos regularmente em consultas semestrais para uma avaliação clínica detalhada. Os eventos clínicos foram considerados e datados a partir da data da inclusão no estudo. Os exames laboratoriais para controle de metas terapêuticas, lipídicas e glicêmicas foram solicitados semestralmente. Ecocardiograma e exames subsidiários para avaliação da função cardíaca foram feitos na data da inclusão deste protocolo e exames de seguimento foram realizados conforme indicação clínica.

4 Análise Estatística

4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as informações foram inseridas em um banco de dados imediatamente após a inclusão dos pacientes no estudo. Os valores estão expressos como média (\pm DP) ou mediana (intervalo interquartil entre 25% e 75%), conforme apropriado. Os dados dicotômicos foram comparados pelo “Qui” quadrado [χ^2] ou teste exato de Fisher.

As variáveis contínuas que não foram distribuídas normalmente, avaliadas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, foram comparadas pelo teste de Mann-Whitney. Além disso, as variáveis contínuas com distribuição normal foram comparadas pelo teste “t” de Student. Todos os valores de probabilidade relatados foram bicaudais. A sobrevivência livre de eventos combinados foi comparada graficamente e estimada pelo método de Kaplan-Meier, e as diferenças entre os grupos foram avaliadas pelo teste log-rank.

A regressão de Cox com erros padrão robusto modelo (como implementado sob a rotina SAS PHREG) foi utilizada para comparar o tempo de sobrevivência com os desfechos primários combinados. Testes de associações e preditores de desfechos relacionados às variáveis foram aplicados. Além disso, cada um dos componentes dos desfechos primários entre os diferentes grupos foi comparado pelo modelo estatístico conhecido como “Pairwise”. A análise multivariada de Cox também foi realizada, ajustada para a população geral, idade, sexo, hipertensão, tabagismo passado e presente, níveis de colesterol total, níveis de triglicérides,

clearance de creatinina (variáveis conhecidas como relacionadas a pior prognóstico).

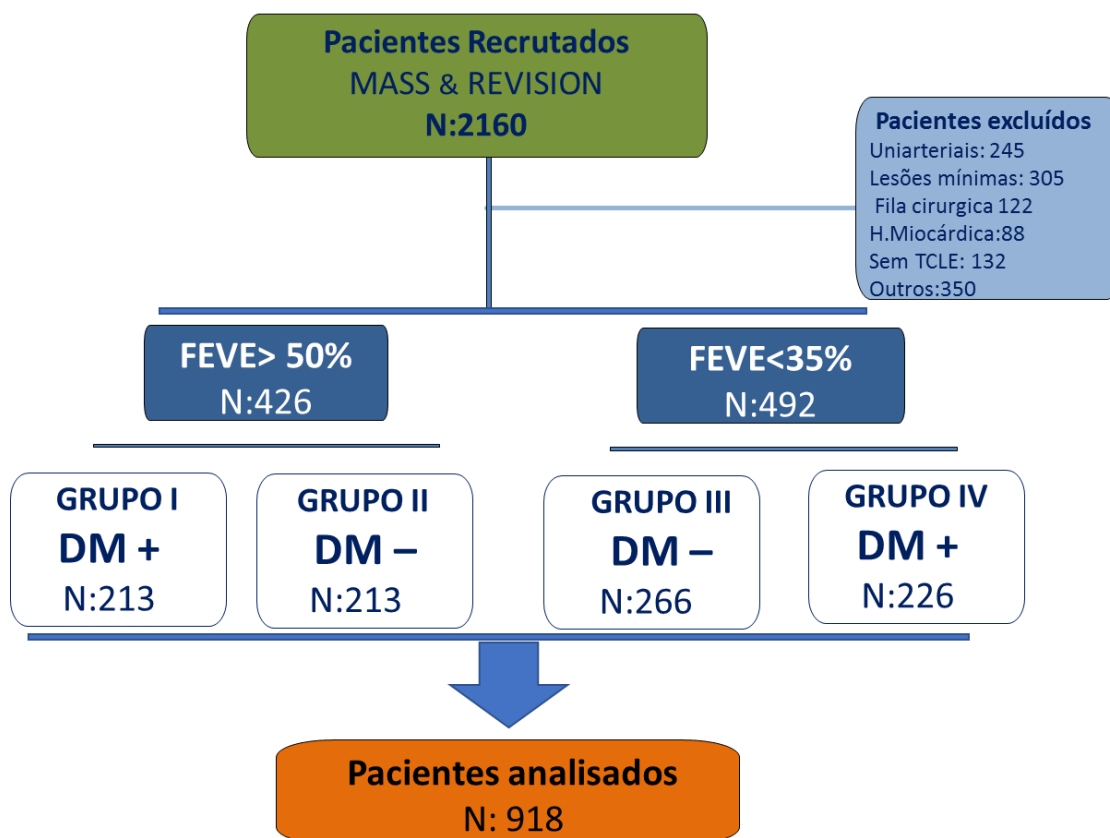
Foram também realizadas análises de subgrupos de tratamento atribuído com características basais usando a regressão logística. Os testes foram caudais e valores de $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Os cálculos para as comparações de tratamento em subgrupos identificados fizeram exceção, nos quais $P < 0,01$ foi utilizado para controle de comparações múltiplas. As análises estatísticas foram realizadas com o Software SPSS, versão 24 (SPSS, IBM Corporation 2016 Chicago III).

5 Resultados

5 RESULTADOS

Entre janeiro de 2009 e maio de 2010, foram recrutados 2.160 pacientes, e 1.242 pacientes não preencheram os critérios de inclusão, sendo retirados do estudo. A partir de maio de 2010, os 918 pacientes remanescentes foram acompanhados por 5 anos.

Dentre estes, 426 apresentavam FEVE>50% (213 do GI e 213 do GII) e 492 tinham FEVE<35% (266 do G III e 226 do GIV) (Figura 2).



N = Número de pacientes, FEVE = Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, G1= Grupo1; G2 = Grupo 2; G3 = Grupo3 e G4 = Grupo 4; DM (+) = Diabetes mellitus, DM (-) = Sem diabetes mellitus

Figura 2 - Fluxograma de composição da amostra

5.1 Características demográficas e clínicas

As características demográficas, clínicas, laboratoriais e angiográficas foram semelhantes nos quatro grupos. A frequência de gênero masculino foi diferente (67%) e a idade média foi 66 anos, sem diferença estatística entre os grupos. Não houve diferença entre as variáveis clínicas distribuídas entre os grupos, com exceção de IAM prévio, dosagem de triglicérides e clearance de creatinina que estão disponíveis nos dados da Tabela 1.

Tabela 1- Características demográficas, clínicas e laboratoriais

| Pacientes n= total 918 | GI n=213 | GII n=213 | GIII n=266 | GIV n=226 | χ^2 |
|---|---------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------------|
| Perfil Demográfico (%) | | | | | |
| Idade (anos)média±dp | 70±6.2 | 67±5.5 | 66±6.3 | 65±5.8 | 28,9* |
| Idade ≥ 65 anos n (%) | 134;(63) | 131;62(%) | 141;53(%) | 122;54(%) | 26,2* |
| Masculino n (%) | 147; (69) | 142;67(%) | 175;66(%) | 147;65(%) | 23,3* |
| Fumantes ou ex-fumantes | 128;60(%) | 123;58(%) | 152;57(%) | 124;55(%) | 10,4* |
| História Médica n (%) | | | | | |
| Infarto Prévio | 96;45(%) | 108;51(%) | 239;90(%) | 199;88(%) | 42,3*** |
| Hipertensão | 138;65(%) | 132;62(%) | 178;67(%) | 154;68(%) | 96,8* |
| Diabetes mellitus | 00 | 213;100(%) | 00 | 226;100(%) | NA |
| ICC Classe II ou III | 00 | 00 | 186;70(%) | 163;72(%) | NA |
| Laboratório. Valor em (mg/dl) | | | | | |
| Colesterol Total | 216 ±6 | 224 ± 6 | 226±4 | 211 ± 3 | 48,6* |
| LDL colesterol | 136± 16 | 140 ± 12 | 138± 14 | 132 ± 11 | 62,2* |
| HDL colesterol | 36±6 | 38 ± 8 | 39±7 | 37 ± 8 | 44,5* |
| Triglicérides | 172±5 | 166 ± 10 | 170±8 | 168 ± 7 | 68.3** |
| Hemoglob.glic.(média±dp) | 5.8±0,2 | 6.9±1,1 | 5.7±1,2 | 6.8 | NA |
| Clearence de creatinina (mL/m) | 78.4 ±8 | 84.3± 11 | 35.5 ±9 | 58.2± 7 | 59,6*** |
| Teste ergométr. positivo n (%) | 137;65(%) | 145;68(%) | NA | NA | NA |
| Dados angiográficos n (%) | | | | | |
| Doença biarterial | 97;46(%) | 68;32(%) | 77;29(%) | 70;31(%) | 35,7* |
| Doença triarterial | 136;64(%) | 145;68(%) | 189;71(%) | 156;69(%) | 48,2* |
| Fração de ejeção (média±dp) | 60±6 | 58±5 | 30±4 | 29±5 | NA |

FEVE=Fração de ejeção do ventrículo esquerdo. P = Nível descritivo de significância; valor de P<0.001 (***) valor de P <0.05(**) valor de P <0.10(*) NA = não aplicável; χ^2 =Quii-quadrado.

5.2 Características do tratamento da DAC

No GI, 76 pacientes foram submetidos ao TM, 45 a ICP e 92 a CRM. Na ICP, foram tratadas 202 lesões obstrutivas ($2,9 \pm 1,4$ lesões por paciente) e nos pacientes submetidos a CRM, 374 enxertos arteriais ou venosos ($3,1 \pm 1,5$ enxertos por paciente).

No G II, 71 pacientes foram submetidos ao TM, 71 a ICP e 71 a CRM. Na ICP, foram tratadas 218 lesões obstrutivas ($2,8 \pm 3$ lesões por paciente) e na CRM foram realizados 357 enxertos arteriais ou venosos ($3,0 \pm 4$ enxertos por paciente).

No G III, 76 pacientes foram submetidos ao TM, 78 a ICP e 112 a CRM. Na ICP, foram tratadas 238 lesões obstrutivas ($2,8 \pm 1,3$ lesões por paciente) e na CRM foram realizados 406 enxertos arteriais ou venosos ($3,2 \pm 1,4$ enxertos por paciente).

No G IV, 58 pacientes foram submetidos ao TM, 69 a ICP e 99 a CRM. Nos pacientes submetidos a ICP, foram tratadas 238 lesões obstrutivas ($2,9 \pm 4$ lesões por paciente), nos submetidos a CRM foram realizados 398 enxertos arteriais ou venosos ($3,1 \pm 3$ enxertos por paciente). Os tipos de tratamento da DAC, conforme distribuição dos grupos do estudo, estão disponíveis nos dados da Tabela 2.

Tabela 2 - Tratamento da DAC, conforme distribuição dos grupos do estudo

| Tipo de Tratamento | G I (n=213) | G II (n=213) | G III (n=266) | G IV (n=226) | P |
|---------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|----------|
| CRM | 71 | 92 | 212 | 99 | 0,78 |
| ICP | 71 | 45 | 78 | 69 | 0,52 |
| TM | 71 | 76 | 76 | 58 | 0,82 |
| Total | 213 | 213 | 266 | 226 | 0,76 |
| Enxertos | 357 | 374 | 406 | 398 | 0,87 |
| ICP-Lesões | 218 | 202 | 238 | 236 | 0,76 |

CRM= cirurgia de revascularização do miocárdio; ICP= intervenção coronária percutânea; TM= tratamento medicamentoso; P= nível descritivo de significância.

As medicações oferecidas a cada visita médica para pacientes com função ventricular preservada estão disponíveis nos dados da Tabela 3.

Tabela 3 - Medicamentos utilizados no seguimento de pacientes com função ventricular preservada, conforme tipo de tratamento da DAC

| Medicação | TM n=147 | ICP n=116 | RCM n=163 | Valor Médio | P |
|---------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|----------|
| AAS/ Clopidogrel (%) | 88 | 92 | 90 | 90 | 0,055 |
| Nitratos Oral (%) | 82 | 52 | 40 | 62 | <0,001 |
| β -Bloqueadores (%) | 78 | 76 | 79 | 79 | 0,088 |
| Antagonista Cálcio (%) | 32 | 38 | 36 | 34 | 0,022 |
| Inibidor HMG-CoA (%) | 94 | 92 | 92 | 93 | 0,110 |
| Inibidor da ECA (%) | 78 | 76 | 68 | 81 | 0,521 |
| Insulina (%) | 23 | 25 | 24 | 24 | 0,242 |
| Hipoglic.Oral (%) | 36 | 34 | 42 | 95 | 0,095 |

TM= Tratamento medicamentoso; ICP= Intervenção coronária percutânea; RCM= Revascularização cirúrgica; P = Nível descritivo de significância; AS= Ácido Acetil Salicílico. ECA =Enzima conversora da angiotensina

As medicações fornecidas durante o seguimento ambulatorial de pacientes com disfunção ventricular, estão contidas nos dados da Tabela 4.

Tabela 4 - Medicamentos utilizados no seguimento de pacientes com função ventricular comprometida, conforme tipo de tratamento da DAC

| Medicação | TM n=82 | ICP n=90 | RCM n=127 | Valor Médio | P |
|---------------------------|-------------------|--------------------|---------------------|------------------------------|----------|
| AAS/ Clopidogrel (%) | 90 | 92 | 92 | 90 | 0,305 |
| Nitratos Oral (%) | 42 | 39 | 40 | 40 | 0,201 |
| β -Bloqueadores (%) | 58 | 56 | 52 | 56 | 0,028 |
| Espironolactona (%) | 39 | 38 | 41 | 38 | 0,022 |
| Inibidor HMG-CoA (%) | 93 | 95 | 94 | 93 | 0,110 |
| Inibidor da ECA (%) | 88 | 86 | 78 | 81 | 0,521 |
| Diuréticos (%) | 69 | 66 | 69 | 68 | 0,242 |
| Amiodarona (%) | 06 | 04 | 06 | 05 | 0,095 |
| Digoxina (%) | 11 | 12 | 10 | 11 | 0,088 |
| Cumarínicos (%) | 13 | 14 | 12 | 13 | 0,092 |
| Hipoglicemiantes (%) | 41 | 54 | 42 | 14 | 0,692 |
| Insulina (%) | 18 | 11 | 17 | 13 | 0,692 |

TM= Tratamento medicamentoso; ICP= Intervenção coronária percutânea; RCM= Revascularização cirúrgica; P = Nível descritivo de significância; AS= Ácido Acetil Salicílico. ECA =Enzima conversora da angiotensina.

5.3 Desfechos clínicos do estudo

Todos os pacientes tiveram, pelo menos, 5 anos de acompanhamento clínico. O número médio de visitas foi 12 ± 2 , realizadas com intervalos de tempo médio de 6 meses.

Os desfechos clínicos registrados foram: 95 óbitos (10.35%), 34 IAM não fatais (3.70%), 63 novas ICP por angina (6.86%) e houve sete casos de AVE (0.76%).

No GI, nove pacientes evoluíram para óbito: três deles foram por causas cardíacas, 15 vitimados por IAM não fatal, 22 pacientes foram submetidos a nova ICP por angina e, dois apresentaram AVE.

No G II, 13 pacientes evoluíram para óbito: sete deles foram de causas cardíacas, um vitimado por IAM não fatal, 25 pacientes foram submetidos a nova ICP por angina e um sofreu AVE.

No G III, 24 pacientes evoluíram para óbito: 16 deles foram de causas cardíacas, seis foram vitimados por IAM não fatal, seis foram submetidos a nova ICP por angina e só três tiveram AVE.

No G IV, 49 pacientes evoluíram para óbito: 40 deles foram de causas cardíacas, 12 foram vitimados por IAM não fatal, 10 pacientes foram submetidos a nova ICP por angina e somente um teve AVE, conforme os dados da Tabela 5.

Tabela 5 - Número e taxa de desfechos clínicos, conforme grupos do estudo

| Pacientes | G I | G II | G III | GIV | Total | χ^2 |
|---------------------------------|------------|-------------|--------------|------------|--------------|----------------------------|
| MORTE por todas as causas n (%) | 9(9,5) | 13(13,7) | 24(25,3) | 49(51,6) | 95 | 31,48*** |
| MORTE cardiovascular n (%) | 3(4,5) | 7(10,6) | 16(24,2) | 40(60,6) | 66 | 26,32*** |
| IAM NÃO FATAL n (%) | 15(44,1) | 1(2,9) | 6(17,6) | 12(35,3) | 34 | 14,11*** |
| Novas Intervenções n (%) | 22(34,9) | 25(39,7) | 6(9,5) | 10(15,9) | 63 | 22,19*** |
| AVE n (%) | 2(22,2) | 1(11,1) | 3(33,3) | 1 | 7 | 1,81 |

FEVE=Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IAM = Infarto agudo do miocárdio; Morte= mortalidade por qualquer causa; AVE= acidente vascular encefálico; Intervenção= revascularização miocárdica cirúrgica ou percutânea; (***) = $p < 0.001$; P= nível descritivo de significância. χ^2 = Chi-quadrado.

A ocorrência de mortes por todas as causas foi maior em pacientes com DVE. Por outro lado, a ocorrência de novas intervenções foi superior nos pacientes com FEVE preservada (Tabela 6).

Além disso, a análise dos desfechos secundários em relação à presença de DVE ou não, independentemente da presença ou não de DM tipo 2, demonstrou diferenças estatísticas para morte CV e novas intervenções, conforme os dados da Tabela 6.

Tabela 6 - Associação entre desfechos secundários em 5 anos e função ventricular esquerda

| Desfecho Clínico | FEVE>50% | FEVE<35% | total | P (LOG RANK) |
|-------------------------|--------------------|--------------------|--------------|---------------------|
| Morte CV n (%) | 10 (15,2) | 56 (84,8) | 66 | <0,001 |
| IAM não fatal n (%) | 16(47,1) | 18(52,9) | 34 | 0,831 |
| AVE n (%) | 3(42,9) | 4(57,1) | 7 | 0,523 |
| Novas Intervenções n% | 47(74,6) | 16(25,4) | 63 | 0,006 |

FEVE= Fração de ejeção; IAM= Infarto agudo do miocárdio; Interv. = intervenção adicional
 AVE= Acidente vascular encefálico; READ= revascularização adicional;

Não houve associação entre os desfechos secundários mortalidade CV, IAM não fatal, novas intervenções e AVE vascular encefálico e DM tipo 2, independentemente da função ventricular esquerda, conforme os dados da Tabela 7.

Tabela 7– Associação entre desfechos secundários, 5 anos, e presença de DM tipo 2

| Desfecho Clínico | DM tipo2 | DM tipo2 | total | P (LOG RANK) |
|--------------------------|-----------------|-----------------|--------------|---------------------|
| Morte CV n (%) | 23 (34,8) | 43 (65,2) | 66 | <0,001 |
| IAM n (%) | 21(61,8) | 13(38,2) | 34 | 0,531 |
| AVE n (%) | 5(71,4) | 2(28,6) | 7 | 0,656 |
| Novas Intervenções n (%) | 28(44,4) | 35(55,6) | 63 | 0,052 |

G1+G4= Diabetes com e sem disfunção ventricular; G2+G3= não diabetes com e sem disfunção ventricular; IAM= Infarto agudo do miocárdio; AVE= Acidente vascular encefálico; Interv. = revascularização adicional; P= nível descritivo de significância.

Adicionalmente, a taxa de mortalidade por todas as causas em 5 anos foi superior nos grupos III e IV, conforme os dados da Tabela 8.

Tabela 8 - Taxa de mortalidade por todas as causas, em 5 anos, conforme grupos

| Grupos | Característica | | Mortalidade 5a | P |
|---------------|-----------------------|----------|-----------------------|----------|
| G-I | DVE (-) | DM 2 (+) | 5% | |
| G-II | DVE (-) | DM 2 (-) | 6% | 0.653 |
| G-III | DVE (+) | DM 2 (-) | 11% | <0.0001 |
| G-IV | DVE (+) | DM 2 (+) | 33% | |

DVE = Disfunção de ventrículo esquerdo; DM2=diabetes tipo 2.

A análise comparativa das curvas de sobrevida estimadas para cada grupo do estudo demonstrou diferenças estatísticas entre GI e GII versus GIII e GIV, em seguimento de 5 anos, conforme os dados da Figura 3.

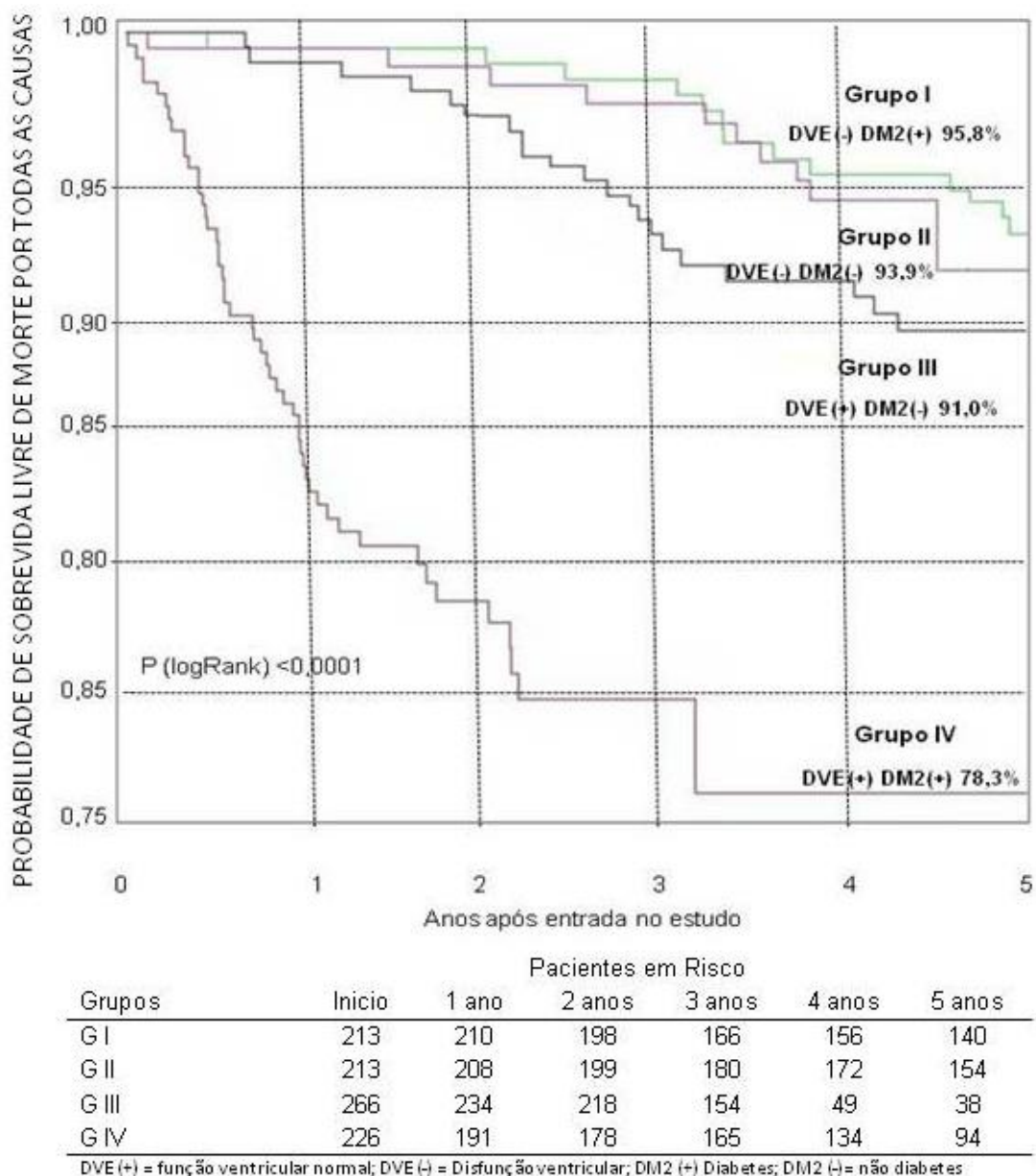


Figura 3 - Probabilidade livre de morte por todas as causas, conforme função ventricular esquerda e DM tipo 2

5.4 Análise de preditores de mortalidade

Os dados da Tabela 9 mostram os preditores de mortalidade: idade, filtração glomerular e DM tipo 2 e FEVE como fatores independentes.

Tabela 9 - Preditores de mortalidade por todas as causas

| Variável | Análise Univariada | | | Análise Multivariada | | |
|--|--------------------|-----------|--------|----------------------|-----------|--------|
| | HR | 95%IC | P | HR | 95%IC | P |
| Idade (cada ano) | 1,02 | 1,00-1,05 | 0,008 | 1,03 | 1,01-1,05 | 0,001 |
| Sexo Masculino | 1,93 | 1,15-3,22 | 0,012 | 1,71 | 1,02-2,87 | 0,042 |
| HAS presente. | 2,14 | 1,23-3,72 | 0,007 | - | - | - |
| Tabagismo | 1,06 | 0,69-1,62 | 0,766 | - | - | - |
| Clearance de creatinina (/1mL/min/1,73m ²) | 0,95 | 0,95-0,96 | <0,001 | 0,97 | 0,95-0,98 | <0,001 |
| Diabetes presente | 2,18 | 1,42-3,33 | <0,001 | 2,30 | 1,43-3,71 | 0,001 |
| FEVE < 35% | 4,05 | 2,50-6,58 | <0,001 | 2,53 | 1,38-4,63 | 0,003 |
| CRM (vs. TMO) | 0,95 | 0,72-1,26 | 0,760 | - | - | - |
| ICP (vs. TMO) | 0,80 | 0,58-1,11 | 0,187 | - | - | - |
| Lesão Coronariana Triarterial | 0,65 | 0,25-1,68 | 0,377 | - | - | - |

HAS =Hipertensão arterial sistêmica; FEVE=Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; CRM=cirurgia de revascularização miocárdica; TMO= Tratamento médico otimizado; ICP=Intervenção coronária percutânea

Por fim, a análise de preditores de mortalidade cardíaca identificou os mesmos fatores independentes de mortalidade por todas as causas: idade, a filtração glomerular, o diabetes e FEVE, conforme os dados da Tabela 10.

Tabela 10 - Preditores de morte por causas cardíacas

| Variável | Análise Univariada | | | Análise Multivariada | | |
|---|--------------------|------------|--------|----------------------|------------|--------|
| | HR | 95%IC | P | HR | 95%IC | P |
| Idade (cada ano) | 1,02 | 1,00-1,05 | 0,008 | 1,02 | 1,003-1,05 | 0,03 |
| Sexo Masculino | 1,93 | 1,15-3,22 | 0,012 | - | - | - |
| HAS presente | 2,59 | 1,28-5,24 | 0,008 | - | - | - |
| Tabagismo | 1,07 | 0,84-1,37 | 0,554 | - | - | - |
| Clearance de creatinina (/1mL/min/1,73m ²) | 0,95 | 0,94-0,96 | <0,001 | 0,96 | 0,95-0,98 | <0,001 |
| Diabetes Tipo2 presente | 3,12 | 1,81-5,37 | <0,001 | 2,98 | 1,62-5,49 | <0,001 |
| FEVE < 50% | 4,98 | 2,70-69,20 | <0,001 | 2,93 | 1,34-6,43 | 0,007 |
| CRM (vs. TMO) | 0,86 | 0,60-1,07 | 0,397 | - | - | - |
| ICP (vs. TMO) | 0,71 | 0,47-1,07 | 0,106 | - | - | - |
| Lesão Coronariana Triarterial | 0,65 | 0,22-1,89 | 0,436 | - | - | - |

HAS =Hipertensão arterial sistêmica; FEVE=Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; CRM=cirurgia de revascularização miocárdica; TMO= Tratamento médico otimizado; ICP=Intervenção coronária percutânea

Finalmente, o estudo identificou que não houve associação entre os desfechos secundários isolados como mortalidade CV, IAM não fatal, novas intervenções e AVE vascular encefálica e DM tipo 2, independente da função ventricular esquerda. Além disso, considerando a função ventricular esquerda, independente da ocorrência de DM, houve diferenças significativas entre os grupos.

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

A análise dos resultados do presente estudo revelou que pacientes com função ventricular preservada apresentaram ocorrência de eventos cardiovasculares semelhantes, independente da presença de diabetes. Destaca-se que, nestes dois grupos, a função renal estava preservada. Ademais, quando a função ventricular estava comprometida, notamos aumento de eventos e também de morte por qualquer causa, quando comparada àqueles sem disfunção ventricular esquerda. Complementarmente, a presença de DM tipo 2 adicionou aumento de eventos e morte comparados àqueles com disfunção e sem diabetes.

Há um consenso que o diabetes mellitus tipo 2 é um fator de risco adicional para o desenvolvimento de miocardiopatia. Todavia, seus possíveis mecanismos são pouco compreendidos e, ainda, são motivos de debates acadêmicos. Neste estudo, a forte associação do significativo aumento de ocorrência de eventos nos pacientes com disfunção ventricular e diabetes, não se repetiu nos pacientes diabéticos com função ventricular preservada.

Uma observação, que tem ganho força entre aqueles que defendem o papel do diabetes no prognóstico da doença coronariana, baseia-se na hiperglicemia.

Esta posição diminui a importância da ação do diabetes e aumenta o valor da hiperglicemia e suas relações com as complicações microvasculares. Adicionalmente, no grupo de pacientes com disfunção

ventricular, encontrou-se uma leve associação entre disfunção renal moderada nos pacientes sem diabetes e forte associação naqueles com disfunção renal importante nos pacientes diabéticos.

Especula-se que a disfunção renal contribuiu negativamente no prognóstico da disfunção ventricular em seguimento de longo prazo.

O elevado risco residual dessa população portadora de DM vem sendo objeto de estudo de pesquisas prospectivas randomizadas no intuito de demonstrar a redução de risco cardiovascular com o uso de novas drogas para tratamento de diabetes.

Ainda que a associação de miocardiopatia e DM seja relativamente frequente, os mecanismos que levam à instalação da insuficiência cardíaca não são claros. Estudos direcionados a estes mecanismos indicaram que existe uma estreita relação entre o déficit de perfusão miocárdica e a disfunção ventricular esquerda; diastólica ou sistólica; moderada ou grave. Estes dados foram avaliados pela cintilografia miocárdica ⁽³⁵⁾. Os autores sugerem que a disfunção ventricular, na fase inicial de diabetes, está intimamente associada à disfunção intrínseca do ventrículo esquerdo. Por outro lado, reconhece-se que essa disfunção não está estreitamente relacionada com a doença vascular no aqui chamado binômio acoplamento ventrículo/arterial.

De fato, esse mecanismo proposto parece não se alinhar a nossos resultados de pacientes diabéticos e com função normal. Os pacientes com

função preservada portavam isquemia miocárdica importante que estava associada a diabetes.

Ainda assim, tais pacientes alcançaram resultados semelhantes quando comparados com os não diabéticos em seguimento de longo prazo. O papel do diabetes na disfunção ventricular vem proporcionando debates importantes. Inicialmente, a identificação da cardiomiopatia diabética foi proposta por Rubler et al. ⁽³⁶⁾, em 1972, com base em estudos de anatomia patológica. Nesses estudos, propuseram a existência de anomalias no desempenho sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo em indivíduos diabéticos. Várias linhas de pesquisa indicaram que a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo representa a manifestação pré-clínica mais precoce da cardiomiopatia diabética, precedendo a disfunção sistólica, e que pode evoluir para insuficiência cardíaca sintomática ou adicionar gravidade à insuficiência cardíaca já instalada ^(37, 38). Nesse cenário, aceita-se como fator coadjuvante, a filtração glomerular.

Mecanismos de comprometimento microvascular renal também conhecidos como nefropatia diabética parecem estar associados à piora da miocardiopatia diabética.

Por outro lado, advoga-se que, em determinadas condições, a disfunção sistólica inicia-se, por mecanismos ainda não muito claros, com aumento da glicemia concomitante ao aumento da insulina no plasma, imposto pela resistência à insulina. Todavia, esta resistência pode ocorrer nas cardiopatias isquêmicas e não isquêmicas ^(39, 40). Vários mecanismos fisiopatológicos são colocados para explicar essa condição onde se inclui a

hiperatividade do sistema nervoso simpático, disfunção endotelial, perda de massa muscular esquelética, influência da presença de células inflamatórias, tais como os TNF-alfa e leptina com ação específica na sensibilidade da insulina periférica ⁽⁴¹⁾.

Corrente contrária à hipótese de resistência à insulina propõe que os mecanismos fisiopatológicos da miocardiopatia sejam atribuídos aos distúrbios metabólicos onde se incluem aumento dos ácidos graxos livres, deficiência de carnitina e distúrbios do metabolismo do cálcio. Acrescentam ainda, fibrose miocárdica por aumento da concentração da angiotensina II, IGF-I e citocinas inflamatórias. Além disso, incluem a microangiopatia com diminuição da reserva de fluxo sanguíneo e disfunção endotelial ⁽⁴²⁾.

Ainda que esta teoria seja atraente, os autores falharam em não incluir, nessa discussão, os pacientes diabéticos com isquemia miocárdica e função ventricular preservada.

Outros estudos, de natureza clínica, direcionados a identificar o prognóstico de sobrevida de pacientes em seguimento de longo prazo, informaram que o diabetes mellitus foi um preditor independente de mortalidade naqueles com disfunção ventricular ⁽⁴³⁻⁴⁵⁾. Nesses estudos, o aumento de risco de morte pareceu indicar, de modo particular, os pacientes com disfunção miocárdica. Infelizmente, tais estudos não compararam os pacientes com função ventricular preservada nas mesmas condições, permanecendo, assim, o desafio de esclarecer o papel do diabetes no paciente portador de isquemia miocárdica e função ventricular preservada.

Outro fator frequentemente associado ao diabetes é a insuficiência renal em seus mais diferentes graus. Nessa direção, estudos comprometidos a responder esta questão identificaram que a disfunção renal é um preditor independente de mau prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca (46-47). Estes estudos enfatizam o papel da interação cardiorenal em pacientes com insuficiência cardíaca.

Contudo, há muitas incertezas relacionadas à função renal como parâmetro de prognóstico da disfunção ventricular. Nestes estudos, a creatinina sérica serviu de padrão de informação da função renal. Não se avaliou se as alterações séricas eram temporárias ou permanentes.

Em nosso estudo, as medidas séricas de creatinina foram seguidas de seus respectivos ritmos de filtração glomerular e foram concordantes com as medidas dos pacientes sem diabetes. Entretanto, nossos resultados ainda carecem de confirmação por meio de grandes estudos populacionais e direcionados a responder esta questão.

De fato, embora a função renal seja considerada fortemente como preditor independente de mortalidade, ela ainda é considerada um indicador pouco específico encontrado em estudos clínicos em pacientes com disfunção ventricular. Nesse cenário, são consideradas várias terapias direcionadas ao tratamento de insuficiência cardíaca que podem interferir positivamente na sobrevida e também na proteção renal. Dentre eles, destacam-se os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, dos antagonistas dos receptores dos mineralocorticoides e dos bloqueadores do

receptor da angiotensina II cujo possível potencial terapêutico é aumentar a eficiência renal interferindo positivamente no clearance de creatinina ⁽⁴⁸⁾.

Por fim, a associação entre diabetes mellitus e insuficiência renal crônica como preditores de pior prognóstico em pacientes portadores de disfunção ventricular parece indicar de modo inequívoco a gravidade da condição.

7 Considerações Finais

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A disfunção ventricular é uma importante condição para evolução de uma má qualidade de vida, e também, uma das principais causas de hospitalizações de repetições e morte prematura.

Tanto a doença renal como o diabetes são fatores de risco adicionais e considerados independentes para o desenvolvimento ou agravamento de insuficiência cardíaca, de tal forma que indivíduos com insuficiência renal e diabetes estão em risco permanentemente de morte.

Estes pacientes não só são propensos a desenvolver doença arterial coronariana, mas também susceptíveis a evoluir com cardiomiopatia diabética. O DM admitido como distinto, mas estreitamente associado, influi preferencialmente na doença microvascular, comparado com as complicações macrovasculares. Além de uma melhor compreensão da epidemiologia da insuficiência cardíaca por disfunção ventricular, os avanços na farmacoterapia têm destacado a importância do correto manuseio dos medicamentos na disfunção cardíaca precoce, no diabetes mellitus e na preservação da função ventricular esquerda. Embora a insuficiência renal grave seja, geralmente, um critério de exclusão nos ensaios de insuficiência cardíaca com disfunção ventricular, o diabetes mellitus é quase sempre incluído, sendo considerado frequentemente um subgrupo preespecificado de pacientes, de modo que, as subanálises dos grandes ensaios clínicos multicêntricos fornecem alguma orientação na tomada de decisão

terapêutica. No entanto, são necessárias terapias adicionais, tanto para insuficiência cardíaca como para nefropatia e diabetes. Por causa disso, novas estratégias terapêuticas que visam a tratar estas enfermidades, já estão disponíveis na arena clínica. Em nosso estudo, ainda que convenientemente tratados e acompanhados, ambos, diabetes e insuficiência renal, tiveram papel importante no agravamento do prognóstico dos pacientes com disfunção ventricular. Todavia, o diabetes não teve, aparentemente, nenhum efeito nocivo nos pacientes com função ventricular preservada.

8 Limitações do Estudo

8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A natureza observacional desta análise foi baseada em pacientes seguidos rotineiramente em um ambulatório de cardiologia de um hospital terciário. Assim, esta amostra incluiu pacientes portadores de doença coronariana estável que receberam, previamente os tratamentos medicamentoso e intervencionista para o controle da DAC e foram acompanhados a longo prazo de seguimento. Com exceção da função ventricular, os tipos de tratamento recebidos previamente pelos pacientes parecem não ter interferido na evolução clínica destes. Adicionalmente, ainda que os autores deste estudo não tenham participado da indicação das diferentes intervenções na doença coronariana, tal condição não deve ser considerada um obstáculo, pois o objetivo deste estudo foi conhecer o comportamento da função ventricular esquerda na coronariopatia crônica e em seguimento clínico. Esta amostra, portanto, representa o "mundo real" dos pacientes nessas condições. Estudos randomizados, com objetivo de avaliar a progressão da disfunção ventricular e seus respectivos fatores agravantes, são úteis para melhor compreensão da condição.

No entanto, a aleatorização do tratamento pode enfrentar obstáculos éticos. Desta forma, estudos observacionais também podem preencher estas lacunas metodológicas e responder a questões vivenciadas em atendimento médico especializado.

9 Conclusões

9 CONCLUSÕES

Este estudo de longo prazo, de coorte prospectiva de pacientes com doença arterial coronariana, de hospital terciário, demonstrou que:

- 1- A sobrevida de pacientes sem DVE foi elevada, independente da ocorrência de DM tipo 2. Nos pacientes com DVE, a sobrevida foi inferior, sobretudo, nos portadores de DM tipo 2;
- 2- Os preditores independentes de mortalidade por todas as causas e cardíaca foram idade, filtração glomerular, DM tipo 2 e FEVE;
- 3- A taxa de mortalidade por todas as causas foi duas vezes maior em pacientes com DM tipo 2; Presença de DVE grave aumentou em cinco vezes a mortalidade por todas as causas;
- 4- Mortalidade CV foi cinco vezes maior na presença de DVE e a ocorrência de novas intervenções foi três vezes maior em pacientes sem DVE;
- 5- Mortalidade CV foi duas vezes maior na presença de DM tipo 2, independente da presença de DVE.

10 Referências

10 REFERÊNCIAS

1. Harris PJ, Harrell FE, Jr., Lee KL, Behar VS, Rosati RA. Survival in medically treated coronary artery disease. *Circulation*. 1979;60(6):1259-69.
2. Hlatky MA, Califf RM, Harrell FE, Jr., Lee KL, Mark DB, Pryor DB. Comparison of predictions based on observational data with the results of randomized controlled clinical trials of coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11(2):237-45.
3. Harris PJ, Lee KL, Harrell FE, Jr., Behar VS, Rosati RA. Outcome in medically treated coronary artery disease. Ischemic events: nonfatal infarction and death. *Circulation*. 1980;62(4):718-26.
4. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Quality of life in patients randomly assigned to treatment groups. *Circulation*. 1983;68(5):951-60.
5. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR, Jr., Chaitman BR, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation*. 1994;90(6):2645-57.
6. Murphy ML, Hultgren HN, Detre K, Thomsen J, Takaro T. Treatment of chronic stable angina. A preliminary report of survival data of the randomized Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med*. 1977;297(12):621-7.
7. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. European Coronary Surgery Study Group. *Lancet*. 1982;2(8309):1173-80.

8. Detre K, Peduzzi P, Murphy M, Hultgren H, Thomsen J, Oberman A, et al. Effect of bypass surgery on survival in patients in low- and high-risk subgroups delineated by the use of simple clinical variables. *Circulation*. 1981;63(6):1329-38.
9. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ*. 1998;316(7134):823-8.
10. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation I. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med*. 1996;335(4):217-25.
11. Group BDS, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2503-15.
12. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2375-84.
13. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1503-16.
14. Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Alexander KP, Senior R, et al. Baseline characteristics and risk profiles of participants in the ISCHEMIA Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2019;4(3):273-86.
15. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.

16. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.
17. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):347-357.
18. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):644-657.
19. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008.
20. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364(17):1607-16.
21. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. 2014;383(9922):1068-83.
22. Monnier VM, Vishwanath V, Frank KE, Elmets CA, Dauchot P, Kohn RR. Relation between complications of type I diabetes mellitus and collagen-linked fluorescence. *N Engl J Med*. 1986;314(7):403-8.

23. Matthaei S, Stumvoll M, Kellner M, Haring HU. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocr Rev.* 2000;21(6):585-618.
24. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-22.
25. Raev DC. Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type I diabetic patients. *Diabetes Care.* 1994;17(7):633-9.
26. Ferrari G, Cook BD, Terushkin V, Pintucci G, Mignatti P. Transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta1) induces angiogenesis through vascular endothelial growth factor (VEGF)-mediated apoptosis. *J Cell Physiol.* 2009;219(2):449-58.
27. Witteles RM, Fowler MB. Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanisms, and treatment options. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(2):93-102.
28. Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *J Clin Invest.* 1991;87(2):432-8.
29. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2004;25(4):543-67.
30. Paolisso G, De Riu S, Marrazzo G, Verza M, Varricchio M, D'Onofrio F. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with chronic congestive heart failure. *Metabolism.* 1991;40(9):972-7.

31. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976;54(3):522-3.
32. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46-e110.
33. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2005;28 Suppl 1:S37-42.
34. Writing Committee M, Acc/Aha Task Force M. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail*. 2016;22(9):659-69.
35. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, Quinones MA, Pitt B, Stewart D, et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol*. 1996;77(11):1017-20.
36. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol*. 1972;30(6):595-602.
37. Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH, Stevenson LW, Gersh BJ. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(2):421-8.

38. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, Follmann D, Ghali JK, Gilbert E, et al. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(5):914-22.
39. Swan JW, Anker SD, Walton C, Godsland IF, Clark AL, Leyva F, et al. Insulin resistance in chronic heart failure: relation to severity and etiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(2):527-32.
40. Poulsen MK, Henriksen JE, Dahl J, Johansen A, Gerke O, Vach W, et al. Left ventricular diastolic function in type 2 diabetes mellitus: prevalence and association with myocardial and vascular disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(1):24-31.
41. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
42. Aso Y, Inukai T, Tayama K, Takemura Y. Serum concentrations of advanced glycation endproducts are associated with the development of atherosclerosis as well as diabetic microangiopathy in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2000;37(2):87-92.
43. Bell DS. Diabetic cardiomyopathy. A unique entity or a complication of coronary artery disease? *Diabetes Care*. 1995;18(5):708-14.
44. Cowie MR, Komajda M, Murray-Thomas T, Underwood J, Ticho B, Investigators P. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH). *Eur Heart J*. 2006;27(10):1216-22.47.

45. Blair JE, Pang PS, Schrier RW, Metra M, Traver B, Cook T, et al. Changes in renal function during hospitalization and soon after discharge in patients admitted for worsening heart failure in the placebo group of the EVEREST . *Eur Heart J*. 2011;32(20):2563-72.
46. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*. 2005;28(1):164-76.
47. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
48. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(3):681-9.