

CAPÍTULO 12

ABORDAGEM INTERVENCIONISTA OU CIRÚRGICA? DESAFIOS DA REVASCULARIZAÇÃO CORONÁRIA NO PACIENTE DIABÉTICO

Eder Voltolini

RESUMO

A escolha da estratégia de revascularização em pacientes diabéticos com doença arterial coronariana (DAC) multivascularizada continua sendo um dos principais desafios na cardiologia intervencionista e cirúrgica. Evidências robustas, incluindo o estudo FREEDOM, demonstram que o enxerto de revascularização do miocárdio (CABG) proporciona melhores desfechos clínicos de longo prazo em comparação com a intervenção coronariana percutânea (ICP) nesses pacientes, particularmente na redução da mortalidade e de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE). A aterosclerose coronariana em pacientes diabéticos é caracteristicamente difusa, com maior carga de placas e envolvimento multivascularizado, tornando a ICP menos eficaz em termos de durabilidade do tratamento, especialmente em DAC complexa (SYNTAX Score ≥ 33). Apesar dos avanços na tecnologia de stents farmacológicos, a taxa de revascularização repetida e a progressão da doença continuam sendo limitações da ICP. No entanto, para pacientes com anatomia favorável, como doença menos extensa e ausência de comprometimento do tronco da coronária esquerda, a ICP pode representar uma alternativa viável, especialmente em indivíduos com contraindicações cirúrgicas. Por outro lado, o CABG, especialmente quando realizado com enxertos arteriais (artéria torácica interna e radial), demonstra benefícios superiores em termos de patência dos enxertos e redução de mortalidade cardiovascular. A revascularização completa proporcionada pelo bypass arterial melhora a perfusão miocárdica a longo prazo, reduzindo a necessidade de novas intervenções. No entanto, o procedimento cirúrgico está associado a riscos perioperatórios significativos, como infecção de ferida operatória, acidente vascular cerebral e disfunção renal, que devem ser cuidadosamente avaliados na estratificação do risco cirúrgico. A decisão terapêutica deve ser baseada em uma avaliação multidisciplinar, envolvendo cardiologistas clínicos, intervencionistas e cirurgiões cardíacos, levando em consideração o perfil clínico do paciente, a complexidade anatômica da DAC e a viabilidade da revascularização cirúrgica. A abordagem individualizada e guiada por escores prognósticos, como SYNTAX e EuroSCORE II, continua sendo fundamental para otimizar os desfechos em pacientes diabéticos com DAC avançada.

Palavras-chave: Diabetes mellitus. Revascularização miocárdica. Stents farmacológicos. Aterosclerose. Intervenção coronária percutânea.

1. PANORAMA MUNDIAL

Atualmente, o diabetes mellitus (DM) afeta aproximadamente 537 milhões de adultos em todo o mundo, número que pode chegar a 643 milhões até 2030 e ultrapassar 783 milhões até 2045, segundo a International Diabetes Federation (IDF). O diabetes mellitus tipo 2 (DM2), relacionado ao sedentarismo, obesidade e hábitos alimentares inadequados, corresponde a mais de 90% dos casos e cresce especialmente em países de baixa e média renda. Além da alta prevalência, a doença é uma das principais causas de mortalidade global, sendo responsável por 6,7 milhões de mortes em 2021¹.

O DM também está fortemente associado a doenças cardiovasculares (DCVs), insuficiência renal, neuropatia, retinopatia e amputações, impactando significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Estima-se que 50% das pessoas com diabetes tipo 2 não sabem que têm a doença, o que atrasa o diagnóstico e favorece o desenvolvimento de complicações graves, incluindo a doença arterial coronariana (DAC), que exige gerenciamento médico de fatores de risco e, em certos casos, a utilização de estratégias intervencionistas, como intervenção coronária percutânea (ICP) e enxerto de revascularização da artéria coronária (CABG), com o CABG historicamente tendo resultados superiores^{1,2}.

2. DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA ACELERADA E DIABETES MELLITUS

O ambiente fisiopatológico no DM confere um alto risco de aterosclerose e leva a lesões coronárias complexas com envolvimento multissegmentar e multivascular^{3,4}. Placas ateroscleróticas no DM têm uma maior predisposição para ulceração⁵. A artéria descendente anterior esquerda é mais gravemente afetada, enquanto a rede de vasos colaterais é pouco desenvolvida – variantes anatômicas apresentam maior risco de resultados piores⁶.

A hiperglicemia leva à formação de produtos finais de glicosilação avançada (AGEs), que alteram proteínas e lipídios da superfície celular, causando anormalidades de sinalização e estresse oxidativo excessivo, além de reduzir a complacência da parede vascular. O DM promove a ativação da proteína quinase C (PKC) e a produção de di-acilglicerol (DAG). PKC/DAG aceleram a aterosclerose e promovem a inflamação e o recrutamento de células musculares lisas⁸. A ativação da PKC também diminui a produção de óxido nítrico (NO) endotelial, com a inibição da NO sintase endotelial (eNOS), e aumenta a produção de endotelina, inibindo assim a vasodilatação e elevando o estresse oxidativo⁹.

O DM promove inflamação vascular ao aumentar a expressão de genes pró-inflamatórios como o fator nuclear-κB (NF-κB), que impulsiona o recrutamento de leucócitos e músculos lisos e estimula a captação de lipídios

por macrófagos. Também acelera a remodelação vascular ao ativar metaloproteinases de matriz (MMP-1 e 2), levando à fisiologia vulnerável da placa e aumenta o risco de trombose e ruptura. Coexiste com a obesidade e a hipertensão, como parte da síndrome metabólica, ambas as quais aumentam o risco de DAC. O metabolismo lipídico é alterado no DM¹⁰.

A hipertrigliceridemia é a dislipidemia mais comum associada ao DM e exerce, indiretamente, efeitos aterogênicos por meio do metabolismo da lipoproteína rica em triglicerídeos (TGRL). Partículas menores de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) no DM oxidam com mais facilidade e, com isso, ampliam seu potencial aterosclerótico e facilitam a absorção pela parede vascular¹¹. Componentes lipídicos protetores, como o colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e a apolipoproteína A1, têm níveis diminuídos no DM¹².

Outra consequência, gerada pela doença, é o aumento da atividade plaquetária^{13,14}. A hiperglicemia promove a expressão de tromboxano (TxA2), glicoproteína-p e fator von-Willebrand (vWF) – ativadores da adesão e atividade plaquetária^{15,16}. O DM compromete a responsividade plaquetária ao NO e aos agentes prostaglandina/2 (PGI2), que suprimem a ativação plaquetária. O DM altera o perfil do receptor plaquetário, diminuindo a eficácia do medicamento antiplaquetário¹⁷.

2.1 Fatores de risco para doença arterial coronariana no diabetes

A progressão da DAC é acelerada no diabetes, devido à aterosclerose rápida, reatividade prejudicada da parede vascular, níveis elevados de lipídios circulantes e perfil plaquetário trombogênico. A imagem intravascular e a histopatologia demonstram diminuição da espessura da capa fibrosa, maior carga lipídica, de cálcio e inflamatória em placas ateroscleróticas em pacientes com DM, variantes histológicas que preveem um maior risco de ocorrência de eventos adversos nessas placas^{18,19}.

2.2 Tratamento da doença arterial coronária estável no diabetes mellitus

A terapia médica ideal (TMO) é a pedra angular do tratamento estável da DAC. A terapêutica médica baseada em diretrizes demonstrou resultados semelhantes em comparação com estratégias intervencionistas em muitos ensaios de larga escala, incluindo os ensaios COURAGE²⁰ e ISCHEMIA²¹. A TMO também é a terapia inicial para DAC no DM. O BARI-2D²² e a subanálise do ensaio COURAGE não mostraram nenhum benefício significativo da adição de intervenções sobre a TMO – com a exceção da redução de eventos cardiovasculares na coorte CABG + TMO no BARI-2D. O atual tratamento antidiabético inclui inibidores do transportador de sódio-glicose-2 (SGLT-2) e agonistas do peptídeo semelhante ao glucagon (GLP)-1, que fornecem melhora significativa nos resultados cardiovasculares combinados em pacientes com DM²³⁻²⁵.

A terapia antiplaquetária é outro componente essencial do tratamento da DAC e a eficácia dos agentes antiplaquetários no DM difere em

comparação com pacientes sem DM, exigindo uma seleção cuidadosa dos medicamentos. O tratamento ideal da hiperlipidemia e da hipertensão é importante para diminuir o risco de eventos cardiovasculares no DM, especialmente após ICP²⁶.

Intervenções processuais para o tratamento da DAC no DM são recomendadas apenas em situações particulares, conforme ilustrado na Tabela 1. Uma avaliação abrangente da DAC no diabetes usando testes não invasivos é necessária para definir o risco e dar suporte à tomada de decisão intervencionista. Isso pode ocorrer na forma de avaliação dinâmica, incluindo radionuclídeo, eletrocardiografia, teste de estresse baseado em ecocardiografia; ou anatômica – angiografia por tomografia computadorizada coronária (CCTA). A seleção apropriada de pacientes e procedimentos depende dos resultados dos testes e dos desfechos esperados²⁷.

Tabela 1 – Indicações de utilização de ICP ou CABG no tratamento da DAC estável no DM^{28,29}.

- Síndromes coronárias agudas
- Sintomas anginosos refratários à terapia anginosa médica
- Grande área de isquemia no teste funcional cardíaco
- Disfunção cardíaca grave que causa doença multiarterial ou sintomas anginosos graves
- Doença grave da artéria coronária principal esquerda ou da artéria coronária descendente anterior esquerda

A terapia médica ideal é a linha inicial de tratamento da DAC estável no DM e inclui medicamentos antidiabéticos, como inibidores de SGLT-2/análogos de GLP-1, estatinas, anti-hipertensivos e agentes antiplaquetários.

3. DIABETES MELLITUS E DOENÇAS ARTERIAIS

3.1 Doença multiarterial

A maioria das evidências que comparam estratégias de revascularização em pacientes com DM vem de ensaios envolvendo pacientes com doença cardíaca isquêmica estável (DISC) e doença coronária multiarterial. Os ensaios Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI)³⁰ e BARI 2 Diabetes (BARI 2D)²² sugeriram que a CABG poderia ser superior à ICP nessa população. O ensaio Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease (FREEDOM)³¹, no entanto, foi o primeiro ensaio randomizado com poder adequado a comparar essas duas estratégias em pacientes com DM.

Um total de 1.900 pacientes foram inscritos e acompanhados durante um período médio de 3,8 anos. A idade média na randomização foi de 63 anos, sendo 30% mulheres, hemoglobina glicada média (HbA1c) de 7,8%, com aproximadamente um terço recebendo prescrição de insulina e mais de 80% com doença de três vasos – os demais tinham doença de dois vasos.

Quando comparado ao ICP, o CABG apresentou a menores taxas do composto de mortalidade por todas as causas, IM e acidente vascular cerebral e IM, com um pequeno aumento no número de acidentes vasculares cerebrais³¹.

Um acompanhamento de longo prazo (7,5 anos) do estudo FREEDOM foi realizado e o CABG, comparado ao PCI, foi associado a menores taxas de mortalidade por todas as causas. Interação significativa foi relatada para pacientes com menos de 63 anos, fumantes e habitantes da América do Norte³². Esses subgrupos, aparentemente, tiveram benefícios mais substanciais de longo prazo com CABG, o que pode ser importante ao tomar decisões clínicas. A maioria dos procedimentos de ICP no estudo FREEDOM foi realizada com stents liberadores de fármacos (DES) de primeira geração³¹.

Alguns pesquisadores consideram que o uso de stents de nova geração poderia registrar resultados semelhantes ao CABG em pacientes com DM³³. Dados observacionais e meta-análises não apoiaram totalmente essa alegação, especialmente quando a revascularização completa não é alcançada com ICP³⁴. O envolvimento multiarterial da árvore coronária em pacientes com DM pode ser a razão para a superioridade do CABG. Embora stents mais novos possam reduzir complicações locais (como reestenose), eles ainda são uma intervenção focal³⁵.

O estudo Randomized Comparison of Coronary Artery Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease (BEST)³⁶ randomizou 880 pacientes com doença coronária multiarterial para serem submetidos a CABG ou ICP com um stent liberador de everolimus – dispositivo médico usado para tratar artérias coronárias estreitadas – de segunda geração. O estudo foi interrompido precocemente devido ao baixo recrutamento e a não inferioridade do ICP não foi reivindicada. No subgrupo com DM (40% dos pacientes), uma menor taxa do composto de morte por todas as causas, IM e revascularização repetida foi observada nos pacientes CABG versus ICP em um acompanhamento mediano de 4,6 anos.

Uma grande análise, incluindo aproximadamente 190.000 pacientes com 65 anos de idade ou mais da American College of Cardiology Foundation (ACCF), da Society of Thoracic Surgeons (STS), dos bancos de dados Medicare e Medicaid, relatou menor mortalidade em quatro anos em pacientes submetidos a CABG versus ICP. Esse resultado foi observado em vários subgrupos, incluindo pacientes com DM com prescrição de insulina ou não³⁷.

Head et al³⁸ relataram dados obtidos nos principais ensaios de revascularização coronária em uma análise individual de 11.518 pacientes. Quando comparado ao CABG, o ICP foi relacionado a uma maior probabilidade de mortalidade por todas as causas, em cinco anos, em pacientes com DM e doença coronária multiarterial. Por outro lado, o ICP foi associado a taxas significativamente menores de acidente vascular cerebral

em cinco anos em comparação ao CABG, especialmente em pacientes com DM. Uma análise histórica de toda a população (com ou sem DM) sugeriu que o risco aumentado de acidente vascular cerebral após CABG é mais evidente nos primeiros 30 dias após o procedimento. As taxas de acidente vascular cerebral do 31º dia a cinco anos foram comparáveis entre ICP e CABG.

Os condutos arteriais têm melhor permeabilidade a longo prazo quando comparados aos enxertos venosos, mas o uso de enxerto bilateral de artéria mamária interna em pacientes com DM ainda é discutível, dadas as preocupações com infecção da ferida esternal³⁹. Faltam evidências randomizadas especificamente para pacientes com DM. No Arterial Revascularization Trial (ART)⁴⁰, apesar das altas taxas de crossover, o enxerto de artéria mamária interna bilateral (BIMA), comparado ao enxerto mamário interno único, não gerou melhores resultados nem na população geral nem no subgrupo com DM.

3.2 Doença de um ou dois vasos

Pacientes com DM apresentam mais frequentemente DAC difusa e multiarterial, enquanto o envolvimento focal ou de um único vaso não é tão comum nessa população. Como resultado, a maioria dos ensaios clínicos sobre revascularização coronária em pacientes com DM incluiu apenas aqueles com doença coronária multiarterial⁴¹.

Uma análise conjunta dos ensaios FREEDOM, BARI-2D e Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) comparou desfechos cardiovasculares em 5.034 pacientes com DM após CABG versus ICP, de acordo com o número de vasos doentes. Embora nenhuma interação formal tenha sido observada, 1.150 pacientes com doença de vaso único aparentemente tinham um risco semelhante do composto de morte, IM e acidente vascular cerebral com CABG versus ICP, enquanto CABG levou a melhores resultados em pacientes com doença de três vasos. Nenhuma diferença foi relatada para pacientes com envolvimento de artéria descendente anterior esquerda (LAD) única, embora a estimativa pontual tendesse a favorecer CABG⁴².

Pacientes com doença de dois vasos, por sua vez, não apresentaram benefício diferencial com CABG versus ICP nos estudos FREEDOM e BEST. Nesses estudos, o IC para a comparação CABG vs. ICP cruza a linha unitária em pacientes com doença de dois vasos, mas não naqueles com doença de três vasos, embora nenhuma interação tenha sido observada^{31,36}. Na análise combinada de ensaios, pacientes com doença de dois vasos apresentaram resultados semelhantes com CABG vs. ICP, independentemente da localização angiográfica das lesões⁴².

As diretrizes de prática clínica consideram a possibilidade de revascularização com ICP em pacientes com DM e anatomia coronária menos complexa^{43,44}. O The American College of Cardiology/ American Heart Association 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in

Patients with Stable Ischemic Heart Disease⁴⁵ faz recomendações de escolha entre ICP e CABG em pacientes com doença de dois vasos e DM, dependendo do envolvimento da LAD, identificados em testes não invasivos e sintomas. A ICP pode ser apropriada em pacientes com DM e doença de dois vasos.

O escore SYnergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) é outro método de análise da complexidade anatômica coronária e da complexidade antecipada da ICP. Seu uso é recomendado em diretrizes de prática clínica⁴⁶. Escores SYNTAX baixos correspondem a baixa carga anatômica da doença com implantação de stent tecnicamente ótima prevista, enquanto escores altos envolvem alta carga anatômica da doença com lesões que podem não ser facilmente passíveis de implantação de stent tecnicamente ótima. Particularmente em pacientes com DM do estudo FREEDOM, o escore SYNTAX foi um preditor independente do composto de morte, IM, acidente vascular cerebral e revascularização repetida (MACCE) em pacientes com ICP – que apresentaram um aumento de 2% no MACCE para cada aumento de uma unidade no escore SYNTAX –, mas não nos pacientes de CABG. A incidência de MACCE foi maior no braço ICP do que no braço CABG em todos os estratos de pontuação SYNTAX⁴⁷.

3.3 Doença do tronco da coronária esquerda

A maioria das evidências sobre revascularização de pacientes com DM e doença do tronco da coronária esquerda é obtida de análises de subgrupos de ensaios clínicos, uma vez que nenhum estudo até o momento se concentrou apenas nessa população⁴⁸. Embora sejam as melhores evidências disponíveis, esses resultados devem ser analisados com cautela, pois podem não ter informações adequadas para o subgrupo com DM⁴⁹.

Em uma análise conjunta dos ensaios SYNTAX, Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease (PRECOMBAT) e BEST, nenhuma diferença nas taxas de cinco anos do composto de morte, IM ou acidente vascular cerebral foi observada em pacientes com DM e doença do tronco da coronária esquerda, independentemente do escore SYNTAX⁵⁰.

O ensaio Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization (EXCEL)⁵¹ randomizou 1.905 pacientes com doença do tronco da coronária esquerda para serem submetidos a CABG ou ICP com DES de segunda geração. Os pacientes tinham pontuação SYNTAX baixa ou intermediária e a randomização foi estratificada para a presença de DM (30% de toda a população).

Em uma análise de subgrupo pré-especificada deste estudo, a ocorrência do composto de morte por todas as causas, acidente vascular cerebral ou IM em três anos foi 60% maior em pacientes com DM, confirmando ainda mais o papel do DM nos resultados de longo prazo após

revascularização coronária. Nenhuma interação foi encontrada entre a estratégia de revascularização e DM em relação à ocorrência do composto de morte por todas as causas, acidente vascular cerebral ou IM em três anos. Em pacientes com DM e escore SYNTAX mais alto, a mortalidade por todas as causas em três anos foi maior após ICP em comparação à CABG, sem, no entanto, uma interação significativa entre o escore SYNTAX e a estratégia de revascularização⁵².

Na meta-análise de Head et al³⁸, CABG e ICP resultaram em taxas de mortalidade semelhantes em cinco anos em pacientes com DM e doença do tronco principal esquerdo. Na ausência de doença coronária multiarterial concomitante, o DM pode não ser um bom discriminador prognóstico ao escolher entre ICP e CABG em pacientes com doença do tronco principal esquerdo⁵³.

4. DIABETES MELLITUS E SÍNDROME CORONARIANA AGUDA

Somente nos Estados Unidos, cerca de um terço dos pacientes com síndrome coronária aguda (SCA) sem supradesnívelamento do segmento ST são submetidos a CABG, um número que tem se mantido estável nos últimos anos. Em pacientes com anatomia coronária mais complexa – doença de três vasos com envolvimento da LDA proximal) –, essa proporção é maior (quase 60%), enquanto em pacientes com anatomia menos grave (doença de dois vasos sem envolvimento da LDA proximal), esse número cai para aproximadamente 15%⁵⁴.

A maioria das evidências para revascularização coronária em pacientes com DM foi obtida na população com doença cardíaca isquêmica (DCI) estável e há apenas algumas análises até o momento no cenário de síndrome coronariana aguda (SCA). Uma grande análise observacional baseada em registro combinou todos os procedimentos de revascularização realizados na população com DM e doença coronária multiarterial na província de British Columbia, Canadá, de 2007 a 2014⁵⁵.

Um total de 3.017 procedimentos foram realizados após uma SCA, correspondente a um total de 1.966 ICPs e 1.051 CABGs. O CABG, comparado a ICP, foi associado a menores taxas de 30 dias do composto de morte por todas as causas, IM e acidente vascular cerebral, menores taxas de IM, taxas semelhantes de morte e aumento nas taxas de acidente vascular cerebral. Este benefício inicial do CABG sobre PCI nos primeiros 30 dias após o procedimento não é comumente observado em ensaios com a população SIHD e merece avaliação adicional. Entre 31 dias e 5 anos, o CABG foi relacionado a menores taxas de morte por todas as causas, IM e acidente vascular cerebral, morte por todas as causas, IM, revascularização repetida, além de taxas semelhantes de AVC⁵⁵.

5. DIABETES MELLITUS E DOENÇA RENAL CRÔNICA

Pacientes com DM e doença renal crônica (DRC) representam uma população com grande risco de doença cardíaca coronariana (DCC), eventos

isquêmicos e mortalidade frequentemente excluídos ou subrepresentados em ensaios clínicos. A melhor evidência sobre essa população vem de estudos observacionais ou subanálises de ensaios randomizados⁵⁶.

Em um estudo baseado em registro de centro único, pacientes com DM e doença coronária multiarterial foram estratificados de acordo com o estado da função renal – função renal normal, taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) > 90 mL/min; DRC leve, TFGe 60-89 mL/min; DRC moderada, TFGe 30-59 mL/min – e estratégia de revascularização, referentes a CABG, ICP ou terapia médica isoladamente. No estrato de DRC leve, a terapia médica, comparada ao CABG, foi relacionada a uma taxa maior do composto de morte, IM e revascularização repetida em 5,4 anos. No estrato de DRC moderada, nenhuma diferença foi observada entre as estratégias de revascularização⁵⁷.

Em uma análise de subgrupo FREEDOM de pacientes com ou sem DRC – definida como eGFR <60mL/min/1,72m² –, os benefícios do CABG sobre a ICP com DES foram preservados em pacientes com DM e DRC ao longo de um acompanhamento, em média, de 3,8 anos. O desfecho primário de morte por todas as causas, IM e acidente vascular cerebral vascular foi de 26,0% no grupo CABG versus 35,6% no grupo ICP, sem evidência de interação⁵⁸. A análise conjunta dos ensaios FREEDOM, BARI 2D e COURAGE, com 1.058 pacientes com DRC, não relatou nenhuma diferença nas taxas do composto de morte, IM e acidente vascular cerebral entre CABG e ICP⁵⁹. O estudo Taxus Element versus Xience Prime em uma população diabética (TUXEDO-Índia) randomizou 1.830 pacientes com DM para stents liberadores de everolimus versus stents liberadores de paclitaxel. Os pesquisadores observaram que os stents liberadores de paclitaxel não foram inferiores aos stents liberadores de everolimus em relação aos resultados de falha do vaso-alvo em 1 ano⁶⁰.

Em uma subanálise, o stents liberadores de everolimus foi superior ao stents liberadores de paclitaxel apenas em pacientes sem DRC – definida como TFGe igual ou superior a 60 mL/min/1,72 m² –, com interações significativas para os resultados de falha do vaso-alvo e o composto de morte, IM ou revascularização da lesão-alvo induzida por isquemia, após ajuste do escore de propensão⁶¹.

6. IMPORTÂNCIA DO CONTROLE DOS FATORES DE RISCO

O controle dos fatores de risco para a progressão da DAC é relevante no período pós-revascularização, seja com CABG ou ICP. Porém, atingir as metas exigidas pelas diretrizes é desafiador, mesmo no cenário de um ensaio randomizado⁶². No ensaio BARI-2D, apenas 7% dos pacientes tinham controlado os seis principais fatores de risco no início do estudo – ou seja, não fumar, colesterol não-HDL (lipoproteína de alta densidade) <130 mg/dL (3,4 mmol/L), triglicerídeos <150 mg/dL (1,7 mmol/L), HbA1c <7%, pressão arterial sistólica <130 mmHg e pressão arterial diastólica <80 mmHg⁶³.

A quantidade média de fatores de risco controlados aumentou de 3,5 no início do estudo para 4,2 em cinco anos, com a maior mudança no uso de medicamentos ocorrendo durante o primeiro ano de acompanhamento. Quando comparados a pacientes com seis fatores de risco sob controle em um ano, pacientes com 0 a 2 fatores de risco controlados tiveram risco significativamente maior de mortalidade por todas as causas e o composto de morte, IM e acidente vascular cerebral⁴³.

Uma publicação relatou os dados de mortalidade em 690 pacientes com DM do estudo COURAGE de acordo com o controle do fator de risco. Os alvos foram HbA1C <7,0%; pressão arterial sistólica <130 mmHg; colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) <85 ou 70 mg/dL (2,2 ou 1,8 mmol/L); controle de peso; não fumar; pelo menos 150 min/semana de atividade física; adesão a uma dieta saudável e balanceada. Os seguintes fatores foram significativamente associados à mortalidade: abstinência tabágica, atividade física, adesão a uma dieta saudável e controle glicêmico⁴⁴.

No estudo SYNTAX – com 1.800 pacientes com DM –, o uso de terapia médica ideal, correspondente a agentes antiplaquetários, estatinas, inibidores do sistema renina-angiotensina e betabloqueadores, foi relacionado a uma redução na mortalidade em cinco anos, independentemente da estratégia de revascularização⁶⁵. De acordo com os American Diabetes Association (ADA) Standards of Medical Care in Diabetes 2019 e a Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guideline, é aconselhável manter HbA1C ≤7,0%; pressão arterial <130/80 mmHg e prescrever estatinas em altas doses para reduzir o colesterol LDL a níveis pelo menos abaixo de 70 mg/dL^{66,67}.

7. IMPORTÂNCIA DO CONTROLE DA GLICOSE

Níveis elevados de glicose e HbA1c estão relacionados a piores resultados no período pós-operatório de cirurgia cardiovascular em pacientes com DM^{68,69}. A melhor estratégia para o controle ideal da glicose pós-operatória ainda é discutível, e nenhum benefício claro foi demonstrado em uma meta de glicose rigorosa (90 a 120 mg/dL, 5 a 6,5 mmol/L) em comparação a uma menos rigorosa (120 a 180 mg/dL, 6,5 a 10 mmol/L)⁷⁰, possivelmente devido aos potenciais efeitos deletérios da hipoglicemia em pacientes com DCV⁷¹⁻⁷³.

No Randomized Controlled Trial of Intensive Versus Conservative Glucose Control in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery (GLUCO-CABG)⁷⁴, nenhuma diferença nas complicações pós-operatórias, incluindo mortalidade, infecção, insuficiência respiratória, lesão renal aguda e eventos cardiovasculares, foi observada em pacientes pós-CABG com DM randomizados para uma meta intensiva de glicose (100 a 149 mg/dL) versus uma meta conservadora (141 a 180 mg/dL) na unidade de terapia intensiva. As taxas do composto de IM, insuficiência cardíaca congestiva e arritmias cardíacas também foram semelhantes entre os dois grupos. Por outro lado, pacientes com hiperglicemia, mas sem DM,

apresentaram uma taxa menor de complicações pós-operatórias quando randomizados para a meta intensiva de glicose.

No geral, o controle glicêmico parece desempenhar um papel importante na incidência de eventos cardiovasculares após uma ICP na maioria dos estudos, mas existem exceções^{75,76}. Pacientes com HbA1c >10,0% no momento da ICP apresentam mortalidade 50% maior em comparação a pacientes com HbA1c <7% após um acompanhamento médio de 5,4 anos⁷⁷. Em mulheres na pós-menopausa com SCA, a HbA1c mais baixa está associada a menor risco de eventos cardiovasculares, especialmente revascularização repetida⁷⁸.

O controle glicêmico de longo prazo após ICP também está associado a menores taxas de nova hospitalização cardíaca, angina recorrente e revascularização repetida em 12 meses⁷⁹. Em uma análise de propensão-pontuação pareada, pacientes com DM e HbA1c <7% em 2 anos após ICP, em comparação com aqueles com HbA1c ≥7%, apresentaram menores taxas de 7 anos do composto de morte cardiovascular, IM, acidente vascular cerebral ou revascularização repetida. Essa diferença foi motivada principalmente por uma diminuição na revascularização repetida e foi mais pronunciada em pacientes com revascularização incompleta⁸⁰.

8. NOVOS MEDICAMENTOS REDUTORES DE GLICOSE

Novos medicamentos redutores de glicose foram associados a uma menor incidência de eventos cardiovasculares. Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) e os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) foram intensamente estudados em ensaios clínicos. Os inibidores do SGLT2 foram associados a menores taxas de MACE de 3 pontos (morte cardiovascular, IM não fatal, acidente vascular cerebral não fatal) com uma redução acentuada no composto de hospitalização por insuficiência cardíaca e morte cardiovascular para empagliflozina⁸¹, canagliflozina⁸² e dapagliflozina⁸³.

Quando comparados à terapia padrão para diabetes, os agonistas do receptor GLP-1 demonstraram segurança cardiovascular – incluindo lixisenatida⁸⁴ e exenatida⁸⁵ – e benefício na redução do composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral não fatal, como é o caso de liraglutida⁸⁶, semaglutida⁸⁷, dulaglutida⁸⁸ e albiglutida⁸⁹. Todos os agonistas do receptor GLP-1 são administrados por via subcutânea, com uma versão oral de semaglutida disponível⁹⁰. Os mecanismos para benefício cardiovascular associados aos inibidores de SGLT2 e agonistas do receptor GLP-1 ainda não são totalmente compreendidos, mas não parecem estar relacionados exclusivamente ao controle glicêmico⁹¹.

Diretrizes americanas sobre prevenção primária de doenças cardiovasculares recomendaram que pacientes com DM e fatores de risco cardiovascular adicionais (prevenção primária) que requerem terapia de redução de glicose, apesar das modificações iniciais no estilo de vida e

metformina, podem receber prescrição de um inibidor de SGLT-2 ou um agonista do receptor de GLP-1 para melhorar o controle glicêmico e reduzir o risco cardiovascular⁹².

Da mesma forma, os American Diabetes Association (ADA) Standards of Medical Care in Diabetes 2019 afirmam que em pacientes com DM e doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida (prevenção secundária), inibidores de SGLT2 ou agonistas do receptor de GLP-1, com benefício cardiovascular comprovado, são recomendados como parte da terapia anti-hiperglicêmica⁶⁷. Uma recomendação semelhante também pode ser encontrada nas Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines⁶⁶.

O efeito desses medicamentos no tratamento da DAC em pacientes com DM pode alterar ainda mais o processo de tomada de decisão entre as opções de buscar terapia médica, ICP ou CABG, o que precisa ser avaliado em estudos randomizados. Dados dedicados sobre o uso desses agentes em pacientes com DM submetidos à revascularização coronária ainda são limitados. Uma subanálise post-hoc do estudo Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes (EMPA-REG OUTCOME)⁹³ comparou os resultados cardiovasculares em 1738 pacientes com DM e CABG anterior. A empagliflozina foi associada a reduções na mortalidade cardiovascular e por todas as causas, hospitalização por insuficiência cardíaca e incidência ou agravamento da doença renal. Esses resultados são consistentes com a população principal do estudo⁹³. É importante ressaltar que o uso perioperatório de inibidores de SGLT2 ainda é controverso, dado o risco de cetoacidose diabética euglicêmica, uma complicação rara, mas potencialmente grave⁹⁴.

Em relação aos agonistas do receptor GLP1, pequenos estudos sugerem melhor controle glicêmico e segurança cardiovascular quando usados no período perioperatório de CABG^{95,96}. Os agonistas do receptor GLP1 também podem proteger contra atordoamento miocárdico quando administrados por via intravenosa antes de uma ICP eletiva^{97,98}. Uma subanálise do estudo Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER)⁹⁹ não mostrou interação entre o principal desfecho cardiovascular – composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal – e cirurgia de revascularização do miocárdio prévia.

9. OUTRAS CONSIDERAÇÕES RELEVANTES

Uma proporção considerável de indivíduos diagnosticados com DAC sofre de DM ou pré-diabetes. Estudos anteriores mostraram que 6 a 30% dos pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCSST) são diagnosticados com DM na admissão ao hospital. Essa fração sobe para 50% se o diagnóstico for baseado em um teste oral de tolerância à glicose. Vários estudos concluíram que pacientes com DM têm um risco 2 a 3 vezes maior de mortalidade devido à DCI do que indivíduos não diabéticos¹⁰⁰.

O DM pode permanecer sem ser detectado por um longo período e a implementação tardia do tratamento, não raramente resultante do início indolor do infarto do miocárdio ou de doenças atípicas como consequência da neuropatia diabética, é um fator prognóstico negativo em pacientes cardíacos. Distúrbios do metabolismo de carboidratos pioram o prognóstico em pacientes com infarto do miocárdio, especialmente IAMCSST. A hiperglicemia se correlaciona com um aumento nos níveis de marcadores inflamatórios, como interleucinas pró-inflamatórias e o fator von Willebrand, maiores concentrações de ácidos graxos livres e hiperinsulinemia. Isso resulta em maior progressão da isquemia, maior incidência de arritmias com risco de vida e um aumento da necrose miocárdica. Além disso, a hiperglicemia, documentada na admissão ou durante a hospitalização, é um forte fator prognóstico negativo independente na SCA, tanto em pacientes com DM quanto em indivíduos não diabéticos¹⁰⁰.

9.1 Lesões ateroscleróticas nas artérias coronárias de pacientes diabéticos

Pacientes com DM são predispostos à aterosclerose precoce, sistêmica e de progressão dinâmica e, portanto, requerem revascularização com mais frequência. Eles também apresentam risco aumentado de doença coronária multiarterial, com tendência ao envolvimento do tronco da artéria coronária esquerda, estenose de segmentos arteriais distais, presença de placas ateroscleróticas com trombose vascular e calcificação. A circulação colateral é geralmente mal desenvolvida, e nenhuma dilatação compensatória do lúmen arterial é observada na proximidade da placa aterosclerótica. Todos esses distúrbios predisõem os pacientes a piores resultados clínicos de revascularização¹⁰¹.

9.2 ICP vs. CABG

Tanto o CABG quanto a ICP, com ou sem stents, são tipos alternativos de revascularização coronária. Esses dois métodos estão entre os procedimentos de cardiologia intervencionista mais difundidos realizados na Europa. O CABG continua sendo o tratamento de escolha em pacientes com doença de três vasos, estenose do tronco da artéria coronária esquerda e DAC disseminada, frequentemente associada à disfunção ventricular esquerda concomitante¹⁰².

Ensaio clínicos randomizados demonstraram que o tratamento intervencionista está associado a uma sobrevida mais longa do que uma abordagem conservadora. A ICP, por sua vez, é o método preferido de revascularização na maioria dos pacientes com doença de um único vaso, pois representa um menor risco de morbidade. O procedimento atenua os sinais de angina e isquemia miocárdica neste grupo de pacientes¹⁰².

Pacientes com DM submetidos à ICP com stents metálicos convencionais apresentam evidências clínicas e angiográficas de reestenose significativamente mais frequentes do que indivíduos não diabéticos. Os DES

provaram ser mais seguros do que os stents metálicos, e sua implantação em pacientes com DM resulta em menores taxas de revascularização repetida da mesma lesão ou vaso do que em indivíduos sem diabetes. A angioplastia coronária está associada a uma diminuição na mortalidade intra-hospitalar e na mortalidade em 6 meses, de 20 para 7% e de quase 35 para 12%, respectivamente¹⁰⁰.

Ensaios randomizados comparando ICP multiarterial – com angioplastia com balão ou implantação de um stent metálico – e CABG registraram a superioridade do CABG em pacientes com DM, resultando em maior sobrevida, menor incidência de infartos recorrentes e necessidade reduzida de reintervenção neste grupo de pacientes¹⁰⁰.

9.3 ICP com stents

A implantação de stents revestidos com fármacos na prática clínica indicou melhores resultados de revascularização percutânea em pacientes com DM. Uma meta-análise comparando os efeitos de DES e stents convencionais de metal descoberto, em subgrupos de pacientes diabéticos que participaram de alguns ensaios clínicos, revelou que o uso de DES promoveu uma redução de 80% no risco relativo de reestenose intra-stent durante o primeiro ano após o procedimento.

No entanto, se a terapia antiplaquetária dupla durou menos de 6 meses, as taxas de mortalidade de pacientes implantados com DES foram significativamente maiores do que em indivíduos tratados com BMS. Em contraste, os 2 grupos não diferiram em termos de taxas de mortalidade e a incidência de um ponto final composto (morte e infarto) se a terapia antiplaquetária dupla foi continuada por mais de 6 meses. Além disso, independentemente da duração da terapia antiplaquetária, a taxa de revascularização repetida para o mesmo vaso revelou-se marcadamente menor após o implante de DES do que após o implante de BMS¹⁰³.

O tipo de tratamento antidiabético também parece afetar o resultado da revascularização. Um grande ensaio clínico comparando os resultados do implante de stents liberadores de everolimus e stents liberadores paclitaxel indicou que os pacientes que não receberam insulina apresentaram menor risco de revascularização repetida da mesma lesão isquêmica após o implante de stents liberadores de everolimus. Por outro lado, o risco de revascularização repetida em indivíduos que receberam terapia com insulina foi menor após o implante de stents liberadores de paclitaxel. Essas descobertas confirmam que o tratamento antidiabético, especialmente a terapia com insulina, pode afetar significativamente os resultados clínicos em pacientes submetidos ao implante de DES¹⁰⁴.

9.4 Stents liberadores de fármacos

Os stents liberadores de fármacos são particularmente úteis na angioplastia coronária em pacientes com DM. Embora seu uso esteja associado a uma menor incidência de reestenose pós-revascularização, ele

também resulta em um risco maior de trombose aguda intra-stent. O implante de DES em pacientes com DM está associado a melhores resultados angiográficos e clínicos do que no caso de stents metálicos convencionais. Pacientes tratados com DES apresentam com menor frequência reestenose ou infarto do miocárdio recorrente e necessidade reduzida de angioplastia repetida¹⁰⁵.

9.5 Stents biodegradáveis

O uso de de stents revestidos com biopolímero na prática clínica está sendo cada vez mais relatado. Evidências preliminares sugerem que esses dispositivos podem representar um risco menor de trombose tardia intra-stent do que DES convencionais. A implantação de DES resulta em inflamação crônica da parede arterial, induzida pelo revestimento de polímero durável do stent, fato que, eventualmente, leva à trombose. Em contraste, a superfície dos novos stents biodegradáveis, que é exposta após a liberação de um agente antiproliferativo, se assemelha à superfície dos stents convencionais de metal descoberto, diminuindo o processo inflamatório¹⁰⁶.

Dados de três ensaios randomizados – comparando os resultados do tratamento com stents biodegradáveis e DES de liberação de sirolimus (ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4 e LEADERS) – foram analisados. A meta-análise, incluindo informações de um total de 4062 pacientes, mostrou que, em comparação com DES, os stents biodegradáveis têm melhor eficácia clínica e um melhor perfil de segurança durante um acompanhamento de quatro anos. Além disso, o uso de stents biodegradáveis foi associado a menor incidência de trombose tardia¹⁰⁶.

Porém, não está claro se a incidência de trombose foi menor quando os stents biodegradáveis foram comparados com stents farmacológicos de segunda geração. Consequentemente, nenhuma conclusão definitiva sobre a superioridade dos primeiros dispositivos deve ser formulada até que uma análise comparativa dos stents biodegradáveis com DES de segunda geração tenha sido conduzida¹⁰⁶.

REFERÊNCIAS

1. International Diabetes Federation (IDF). Type 2 diabetes and cardio-renal complications. Disponível em: https://idf.org/what-we-do/epidemiology-and-research/t2d_and_cardio-renal/
2. Cordero A, López-Palop R, Carrillo P, et al. Comparison of long-term mortality for cardiac diseases in patients with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2016; 117(7):1088–1094.
3. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375(9733): 2215–2222.

4. Wu TG and Wang L. Angiographic characteristics of the coronary artery in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Cardiol* 2002; 7(4): 199–200.
5. Kovarnik T, Chen Z, Mintz GS, et al. Plaque volume and plaque risk profile in diabetic vs. non-diabetic patients undergoing lipid-lowering therapy: a study based on 3D intravascular ultrasound and virtual histology. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16(1): 156.
6. Shen Y, Ding FH, Dai Y, et al. Reduced coronary collateralization in type 2 diabetic patients with chronic total occlusion. *Cardiovascular Diabetology* 2018; 17(1): 26.
7. Fishman SL, Sonmez H, Basman C, et al. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review. *Mol Med* 2018; 24(1): 59.
8. Rask-Madsen C and King GL. Proatherosclerotic mechanisms involving protein kinase C in diabetes and insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(3): 487–496.
9. Rask-Madsen C and King GL. Mechanisms of disease: endothelial dysfunction in insulin resistance and diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3(1): 46–56.
10. Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009; 5(3): 150–159.
11. Gardner CD, Fortmann SP and Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 1996; 276(11): 875–881.
12. Mazzone T, Chait A and Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet* 2008; 371(9626): 1800–1809.
13. Schoos MM, Dangas GD, Mehran R, et al. Impact of hemoglobin A1c levels on residual platelet reactivity and outcomes after insertion of coronary drug-eluting stents (from the ADAPT-DES Study). *Am J Cardiol* 2016; 117(2): 192–200.
14. Ferroni P, Basili S, Falco A, et al. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost* 2004; 2(8): 1282–1291.

15. Halushka PV, Rogers RC, Loadholt CB, et al. Increased platelet thromboxane synthesis in diabetes mellitus. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1981; 97(1): 87–96.
16. Brunner D, Klinger J, Weisbort J, et al. Thromboxane, prostacyclin, beta-thromboglobulin, and diabetes mellitus. *Clinical Therapeutics* 1984; 6(5): 636–642.
17. Akai T, Naka K, Okuda K, et al. Decreased sensitivity of platelets to prostacyclin in patients with diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1983; 15(11): 523–526.
18. Sugiyama T, Yamamoto E, Bryniarski K, et al. Coronary plaque characteristics in patients with diabetes mellitus who presented with acute coronary syndromes. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(14): e009245.
19. Prati F, Romagnoli E, Gatto L, et al. Relationship between coronary plaque morphology of the left anterior descending artery and 12 months clinical outcome: the CLIMA study. *European Heart Journal* 2019; 41(3): 383–391.
20. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *New Engl J Med* 2007; 356(15): 1503–1516.
21. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *New England Journal of Medicine* 2020; 382(15): 1395–1407.
22. BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *New Engl J Med* 2009; 360(24): 2503–2515.
23. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2016; 375(19): 1834–1844.
24. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393(10166): 31–39.
25. American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care* 2020; 43(1): S111–S134.

26. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving H-H, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2008; 358(6): 580–591.
27. Arnold SV, Bhatt DL, Barsness GW, et al. Clinical management of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020; 141(19): e779–e806.
28. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/ EACTS guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* 2018; 40(2): 87–165.
29. Henderson RA and O'Flynn N. Management of stable angina: summary of NICE guidance. *Heart* 2012; 98(6): 500–507.
30. The BARI Investigators. Influence of Diabetes on 5-Year Mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease. *N Engl J Med*. 1997;96:1761-1769.
31. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367:2375-2384.
32. Farkouh ME, Domanski M, Dangas GD, et al. Long-term survival following multivessel revascularization in patients with diabetes: The FREEDOM Follow-On Study. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:629-638.
33. Bangalore S, Toklu B, Feit F. Outcomes with coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention for patients with diabetes mellitus: can newer generation drug-eluting stents bridge the gap? *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:518-525.
34. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, et al. Everolimus eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery for patients with diabetes mellitus and multivessel disease. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e002626.
35. Domanski MJ, Farkouh ME. Type 1 diabetes, coronary disease complexity, and optimal revascularization strategy. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1452-1454.
36. Park SJ, Ahn JM, Kim YH, et al. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med*. 2015;372:1204-1212.

37. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *New England Journal of Medicine*. 2012;366:1467-1476.
38. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet*. 2018;391:939-948.
39. Dorman MJ, Kurlansky PA, Traad EA, et al. Bilateral internal mammary artery grafting enhances survival in diabetic patients: a 30-year follow-up of propensity score-matched cohorts. *Circulation*. 2012;126:2935-2942.
40. Taggart DP, Benedetto U, Gerry S, et al. Bilateral versus single internal-thoracic-artery grafts at 10 years. *New England Journal of Medicine*. 2019;380:437-446.
41. Natali A, Vichi S, Landi P, et al. Coronary atherosclerosis in Type II diabetes: angiographic findings and clinical outcome. *Diabetologia*. 2000;43:632-641.
42. Mancini GB, Farkouh ME, Brooks MM, et al. Medical treatment and revascularization options in patients with type 2 diabetes and coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:985-995.
43. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87-165.
44. Teo KK, Cohen E, Buller C, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology/Canadian Society of Cardiac Surgery position statement on revascularization--multivessel coronary artery disease. *Can J Cardiol*. 2014;30:1482-1491.
45. Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ, et al. 2017 Appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with stable ischemic heart disease. *J Nucl Cardiol*. Vol 24. United States 2017:1759-1792.
46. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:961-972.
47. Esper RB, Farkouh ME, Ribeiro EE, et al. SYNTAX Score in patients with diabetes undergoing coronary revascularization in the FREEDOM Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2826-2837.

48. Andrade PJN, Falcao J, Falcao BAA, Rocha HAL. Stent versus coronary artery bypass surgery in multi-vessel and left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized trials with subgroups evaluation. *Arq Bras Cardiol.* 2019.
49. Ruel M, Falk V, Farkouh ME, et al. Myocardial revascularization trials. *Circulation.* 2018;138:2943-2951.
50. Cavalcante R, Sotomi Y, Mancone M, et al. Impact of the SYNTAX scores I and II in patients with diabetes and multivessel coronary disease: a pooled analysis of patient level data from the SYNTAX, PRECOMBAT, and BEST trials. *Eur Heart J.* 2017;38:1969- 1977.
51. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2016;375:2223-2235.
52. Milojevic M, Serruys PW, Sabik JF, 3rd, et al. Bypass surgery or stenting for left main coronary artery disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:1616- 1628.
53. Park SJ, Park DW. Diabetes in myocardial revascularization for left main coronary artery disease: predictor or decision maker? *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:1629-1632.
54. Pandey A, McGuire DK, de Lemos JA, et al. Revascularization Trends in Patients With Diabetes Mellitus and Multivessel Coronary Artery Disease Presenting With Non-ST Elevation Myocardial Infarction: Insights From the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get with the Guidelines (NCDR ACTION Registry-GWTG). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2016;9:197-205.
55. Ramanathan K, Abel JG, Park JE, et al. Surgical versus percutaneous coronary revascularization in patients with diabetes and acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2995-3006.
56. Szczech LA, Best PJ, Crowley E, et al. Outcomes of patients with chronic renal insufficiency in the bypass angioplasty revascularization investigation. *Circulation.* 2002;105:2253-2258.
57. Lima EG, Hueb W, Gersh BJ, et al. Impact of chronic kidney disease on long-term outcomes in type 2 diabetic patients with coronary artery disease on surgical, angioplasty, or medical treatment. *Ann Thorac Surg.* 2016;101:1735-1744.

58. Baber U, Farkouh ME, Arbel Y, et al. Comparative efficacy of coronary artery bypass surgery vs. percutaneous coronary intervention in patients with diabetes and multivessel coronary artery disease with or without chronic kidney disease. *Eur Heart J*. 2016;37:3440-3447.
59. Farkouh ME, Sidhu MS, Brooks MM, et al. Impact of chronic kidney disease on outcomes of myocardial revascularization in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:400-411.
60. Kaul U, Bangalore S, Seth A, et al. Paclitaxel-eluting versus everolimus-eluting coronary stents in diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:1709-1719.
61. Bangalore S, Abhaichand R, Mulasari A, et al. Everolimus eluting stents in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease: Insights from the TUXEDO trial. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2019.
62. Farkouh ME, Boden WE, Bittner V, et al. Risk factor control for coronary artery disease secondary prevention in large randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1607-1615.
63. Bittner V, Bertolet M, Barraza Felix R, et al. Comprehensive Cardiovascular Risk Factor Control Improves Survival: The BARI 2D Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:765-773.
64. Mancini GBJ, Maron DJ, Hartigan PM, et al. Lifestyle, Glycosylated Hemoglobin A1c, and Survival Among Patients With Stable Ischemic Heart Disease and Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73:2049-2058.
65. Iqbal J, Zhang Y-J, Holmes DR, et al. Optimal medical therapy improves clinical outcomes in patients undergoing revascularization with percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting. *Circulation*. 2015;131:1269-1277.
66. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2018;42:S1-S325.
67. Cardiovascular Disease and Risk Management: American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019;42:S103-S123.

68. Frioud A, Comte-Perret S, Nguyen S, et al. Blood glucose level on postoperative day 1 is predictive of adverse outcomes after cardiovascular surgery. *Diabetes & Metabolism*. 2010;36:36-42.
69. Wang TKM, Woodhead A, Ramanathan T, Pemberton J. Relationship Between Diabetic Variables and Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting in Diabetic Patients. *Heart, Lung and Circulation*. 2017;26:371-375.
70. Kulik A, Ruel M, Jneid H, et al. Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131:927-964.
71. Bhamidipati CM, LaPar DJ, Stukenborg GJ, et al. Superiority of moderate control of hyperglycemia to tight control in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:543-551.
72. Lazar HL, McDonnell MM, Chipkin S, et al. Effects of aggressive versus moderate glycemic control on clinical outcomes in diabetic coronary artery bypass graft patients. *Ann Surg*. 2011;254:458-463; discussion 463-454.
73. Rezende PC, Everett BM, Brooks MM, et al. Hypoglycemia and elevated troponin in patients with diabetes and coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72:1778-1786.
74. Umpierrez G, Cardona S, Pasquel F, et al. Randomized controlled trial of intensive versus conservative glucose control in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: GLUCO-CABG Trial. *Diabetes Care*. 2015;dc150303.
75. Kassaian SE, Goodarzynejad H, Boroumand MA, et al. Glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels and clinical outcomes in diabetic patients following coronary artery stenting. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:82.
76. Lemesle G, Bonello L, de Labriolle A, et al. Prognostic value of hemoglobin A1C levels in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention with stent implantation. *American Journal of Cardiology*. 2009;104:41-45.
77. Sharma PK, Agarwal S, Ellis SG, et al. Association of glycemic control with mortality in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2014;7:503-509.
78. Lao Y, Feng L, Yuan Y, et al. Prognostic value of hemoglobin A1c levels in postmenopausal diabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) for acute coronary syndrome. *Med Sci Monit*. 2018;24:9399-9405.

79. Corpus RA, George PB, House JA, et al. Optimal glycemic control is associated with a lower rate of target vessel revascularization in treated type II diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43:8-14.
80. Hwang JK, Lee SH, Song YB, et al. Glycemic control status after percutaneous coronary intervention and long-term clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10.
81. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-2128.
82. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-657.
83. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347-357.
84. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373:2247-2257.
85. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:1228-1239.
86. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-322.
87. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-1844.
88. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2019;394:121-130.
89. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018;392:1519-1529.

90. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019.
91. Sattar N, Petrie MC, Zinman B, Januzzi JL, Jr. Novel Diabetes Drugs and the Cardiovascular Specialist. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2646-2656.
92. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019.
93. Verma S, Mazer CD, Fitchett D, et al. Empagliflozin reduces cardiovascular events, mortality and renal events in participants with type 2 diabetes after coronary artery bypass graft surgery: subanalysis of the EMPA-REG OUTCOME(R) randomised trial. *Diabetologia*. 2018;61:1712-1723.
94. Lau A, Bruce S, Wang E, et al. Perioperative implications of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: a case series of euglycemic diabetic ketoacidosis in three patients after cardiac surgery. *Can J Anaesth*. 2018;65:188-193.
95. Kohl BA, Hammond MS, Cucchiara AJ, Ochroch EA. Intravenous GLP-1 (7-36) amide for prevention of hyperglycemia during cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;28:618-625.
96. Sokos GG, Bolukoglu H, German J, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on glycemic control and left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2007;100:824-829.
97. McCormick LM, Hoole SP, White PA, et al. Pre-treatment with glucagon-like Peptide-1 protects against ischemic left ventricular dysfunction and stunning without a detected difference in myocardial substrate utilization. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:292-301.
98. Read PA, Hoole SP, White PA, et al. A pilot study to assess whether glucagon-like peptide-1 protects the heart from ischemic dysfunction and attenuates stunning after coronary balloon occlusion in humans. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4:266-272.
99. Verma S, Mazer CD, Bain S, et al. Abstract 14529: Effect of liraglutide on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and prior coronary artery bypass graft (CABG) surgery: a sub-analysis of the LEADER Trial. *Circulation*. 2018;138:A14529-A14529.

100. Poloński L, Gąsior M. Great internal medicine – Cardiology with elements of angiology (Part 1). Warszawa: Medical Tribune Polska; 2009:562–564.
101. Sieradzki J, Witek P, Kozek E, et al. Changes in the circulatory system in diabetes. In: Szczeklik A, Tendera M, ed. Cardiology Volume 2. Textbook based on the principles of EBM. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2010:951–952, 961–962.
102. Ito H. Optimal treatment for coronary artery disease in patients with diabetes: Percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass graft and medications. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;59:6–13.
103. Worthley S, Silber S. New-generation DES in patients with diabetes. *Medscape Diabetes and Endocrinology*. Disponível em: <http://www.medscape>.
104. Stone GW, Kedhi E, Kereiakes DJ, et al. Differential clinical responses to everolimus-eluting and paclitaxel-eluting coronary stents in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation*. 2011;124:893–900.
105. Aronson D, Edelman ER. Revascularization for coronary artery disease in diabetes mellitus: Angioplasty, stents and coronary artery bypass grafting. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11:75–86.
106. Wolny R. Biopolymer-coated coronary prostheses reduce the risk of late stent thrombosis compared to classic DES - meta-analysis. Scientific reports of PTK. Disponível em: http://www.ptkardio.pl/Protezy_wiencowe_pokryte_biopolimerem_reduce_the_risk_of_late_stent_thrombosis_in_stencie_w_porownaniu_with_classic_DES_metaanalysis-1805.