

# Tratamento Clínico Adjuvante no Paciente Diabético Submetido à Intervenção Coronariana Percutânea

revisão

RESUMO

MOYSÉS DE OLIVEIRA LIMA FILHO  
GERALDO LUIZ DE FIGUEIREDO  
JORGE LUIS HADDAD  
ANDRÉ SCHMIDT  
NEREIDA KILZA DA COSTA LIMA

Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP (MOLF, GLF, AS & NKCL), São Paulo, SP, e Laboratório de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista, Hospital e Maternidade Celso Pierro – PUC (MOLF, GLF & JLH), Campinas, SP.

Os autores descrevem o tratamento medicamentoso adjuvante durante e após intervenção coronária percutânea (ICP) com o objetivo de obter-se redução da taxa de eventos cardiovasculares. Parece haver relação entre a taxa de reestenose angiográfica que ocorre nos seis primeiros meses após ICP e a taxa de eventos tardios. Porém, tal relação não foi encontrada em muitos estudos. No seguimento clínico do paciente diabético após ICP, deve ser dada ênfase nas medidas gerais para controle dos fatores de risco cardiovascular. Dentre essas medidas é fundamental um controle glicêmico adequado, que pode ser obtido com as práticas clínicas habituais. Quanto à anti-agregação plaquetária, está bem estabelecido o benefício do uso combinado de aspirina e uma medicação tienopiridinica, enquanto que a utilização dos inibidores de GPIIb/IIIa como adjuvante não deve ser irrestrita em pacientes diabéticos como preconizado por muitos; a sua utilização deve ser assegurada apenas naqueles casos com uma grande carga trombótica. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/2:334-344**)

**Descritores:** Intervenção coronária percutânea; Stents coronarianos; Diabetes mellitus; Revisão

ABSTRACT

## Adjuvant Drug Treatment in Diabetic Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention.

The authors describe the adjuvant drug treatment during and after percutaneous coronary intervention in order to obtain the reduction of major cardiovascular events, focusing in diabetic patients. In the clinical follow-up of diabetic patients after PCI, special attention to the control measures of cardiovascular risk factors should be observed. Among those measures, a normal glycaemic level is fundamental, which can be achieved with usual clinical care. Antiplatelet therapy is a controversy issue until know. Although combined antiplatelet therapy with aspirin and a thienopyridinic is well supported by a number of clinical trials, adding GPIIb/IIIa agents as adjuvants in diabetic patients should not be irrestrictive as suggested by some authors; they should be restricted to patients with a significative thrombotic burden. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/2:334-344**)

**Keywords:** Percutaneous coronary intervention; Coronary stents; Diabetes mellitus; Review

DESDE A PRIMEIRA ANGIOPLASTIA coronária percutânea por balão realizada em 1977 por Andreas Gruentzig (1), a utilização da intervenção coronária percutânea (ICP) como modalidade terapêutica em pacientes portadores de insuficiência coronária cresceu de forma exponencial, sendo hoje a modalidade de escolha quando há a necessidade de intervenção, tanto em síndromes coronárias agudas (SCA) quanto em crônicas

Recebido em 31/12/06  
Aceito em 05/01/07

(SCC). A maior experiência adquirida pelos operadores, associada ao grande desenvolvimento dos materiais utilizados e dos sistemas de aquisição de imagens, permitiu grande avanço, de forma que na última década os procedimentos intervencionistas percutâneos ultrapassaram em número os procedimentos cirúrgicos (CRVM) como modalidade terapêutica de revascularização do miocárdio.

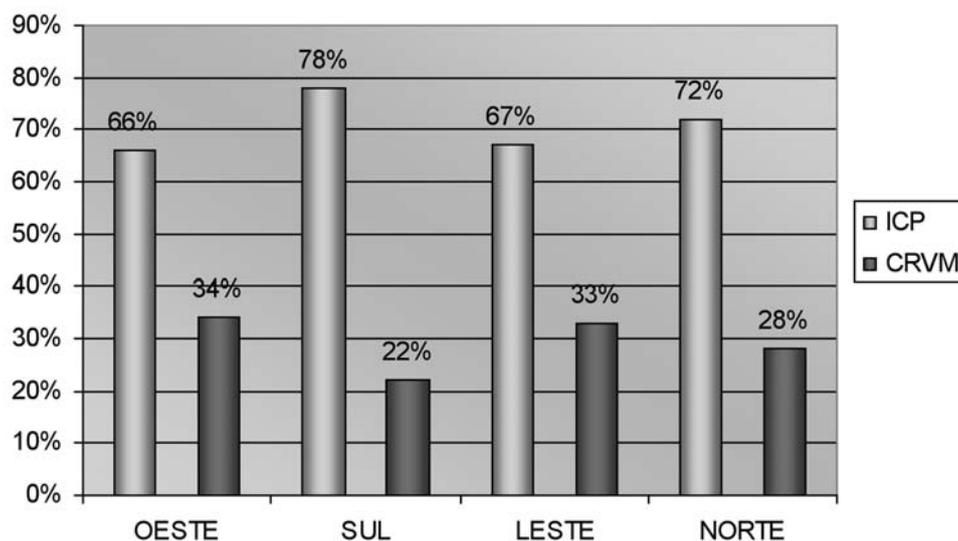
Os estudos *Euro Heart Survey ACS I e II* (2,3) com dados dos anos de 2002 e 2004 são um nítido exemplo desta evolução, nos quais, entre os pacientes com SCA com supra de ST, a taxa de ICP cresceu de 40% para 58%, enquanto a taxa de CRVM caiu de 3,4% para 2,9%. Já nos pacientes com SCA sem supra de ST, a taxa de ICP aumentou de 25% para 37%, enquanto a taxa de CRVM aumentou apenas de 5,4% para 7,4% do primeiro para o segundo estudo. Esta tendência foi também verificada nos indivíduos diabéticos. O gráfico da figura 1 demonstra a relação entre procedimentos intervencionistas percutâneos e cirúrgicos em pacientes com SCA no *Euro Heart Survey*, no qual o continente europeu foi separado em quatro regiões. Observa-se que, em todas as regiões, o tratamento percutâneo prevalece sobre o tratamento cirúrgico.

Se nos primórdios do desenvolvimento da técnica de ICP, nos idos anos 80 e início dos anos 90, a oclusão aguda e a reestenose eram os calcanhares de Aquiles, a partir do advento dos *stents* houve uma redução dramática na taxa daquela complicação e uma

nítida regressão gradual da reestenose coronariana, inicialmente de 40% para 30%, e posteriormente para 15%, com o advento dos *stents* farmacológicos impregnados com rapamicina e paclitaxel. É importante salientar que entre 50 e 75% dos pacientes que apresentam reestenose angiográfica, definida como a volta da lesão tratada obstruindo 50% ou mais da luz do vaso, necessitarão de um novo tratamento da lesão-alvo, seja por nova intervenção coronária percutânea (ICP) ou então por tratamento cirúrgico (revascularização miocárdica).

A reestenose coronária — fenômeno que ocorre na grande maioria dos casos entre o segundo e sexto meses após ICP — e seus desdobramentos clínicos estão entre os mais importantes desafios da cardiologia atual, sendo objeto de inúmeros estudos experimentais e clínicos que visam fundamentalmente o entendimento dos mecanismos fisiopatológicos, assim como das formas para seu controle, seja mediante a utilização de novos dispositivos ou então pela administração de medicações adjuvantes.

Neste contexto clínico, o diagnóstico do diabetes mellitus (DM) constitui fator preponderante, uma vez que o mesmo firmado significa, por si só, um incremento em duas vezes na chance de reestenose coronária nos pacientes submetidos à ICP. Mesmo com o advento dos *stents* farmacológicos, esta proporção entre os pacientes diabéticos e aqueles sem alteração no metabolismo da glicose persiste.



**Figura 1.** Comparação entre os percentuais de ICP e CRVM para pacientes com SCA no EHS 2004 (2). Os pacientes submetidos apenas a tratamento medicamentoso não estão relacionados (2).

## OBJETIVOS DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO ADJUVANTE

Após uma ICP, o tratamento medicamentoso tem basicamente três objetivos: prevenção secundária da aterosclerose e suas complicações, controle da isquemia miocárdica e controle da reestenose, sendo que estes logicamente se sobrepõem. Além do arsenal farmacológico disponível, as medidas gerais não-farmacológicas atuam em sentido amplo, embora imponderável, no alcance desses objetivos.

O contexto clínico no qual a ICP é realizada, se agudo ou crônico, e mesmo nos pacientes agudos, a ocorrência ou não do supradesnívelamento do segmento ST influencia a indicação de abordagens diferentes no que concerne à prescrição das medicações que atuam nos fatores hemodinâmicos do sistema cardiovascular. Idealmente, os pacientes recebem, após o evento isquêmico agudo, vasodilatadores coronarianos tipo nitrato ou bloqueadores de canais de cálcio (menos regularmente), inibidores de enzima conversora de angiotensina ou inibidores diretos do receptor ATII e beta-bloqueadores. Os pacientes com insuficiência cardíaca também são medicados com espironolactona e outros diuréticos. Tais medicações são administradas independentemente da presença de diabetes ou da realização de ICP.

## IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO DE DIABETES PREVIAMENTE À ICP

O estudo internacional, multicêntrico BARI (4), comparativo entre CRVM e ICP, observou taxas de mortalidade, após cinco anos, em torno de 35% no grupo tratado com ICP sem utilização de *stents*, e de 19% no grupo submetido à cirurgia, para pacientes portadores de diabetes tipo 1 ou tipo 2 tratados com hipoglicemiante oral ou insulina. Este resultado atinge ainda maior relevância devido ao fato de a taxa de mortalidade ser de apenas 9% no mesmo período para ambos os grupos em pacientes não diabéticos (5). Portanto, a presença de DM não é unicamente um fator de risco para coronariopatia aterosclerótica, mas também relevante fator preditor de morbi-mortalidade em relação aos tratamentos de revascularização percutâneos ou cirúrgicos disponíveis. Desta forma, é essencial o diagnóstico firmado de diabetes como estratificador de risco para os pacientes a serem submetidos à ICP. Muhlestein e cols. (6) evidenciaram que a presença de glicemia em jejum  $\geq 109$  mg/dl triplicou a mortalidade em pacientes submetidos à ICP em coorte de

1.612 pacientes acompanhados por período de  $2,8 \pm 1,2$  anos. Neste estudo, a incidência de distúrbios do metabolismo da glicose nos pacientes submetidos à ICP foi de 61%.

Em estudo do nosso grupo (7), no qual foi realizada uma busca ativa de distúrbios do metabolismo de glicose, encontramos 56% de pacientes com algum tipo de alteração, seja glicemia de jejum alterada (GJA), intolerância à glicose (IG) ou DM manifesto mediante teste de tolerância à glicose (GTTO). Se, por um lado, a presença de DM está sabidamente relacionada a uma pior evolução clínica, a influência das outras alterações do metabolismo da glicose no prognóstico dos pacientes submetidos à ICP ainda está por ser determinada.

Na maioria dos grandes estudos clínicos em ICP, o percentual de portadores de diabetes varia entre 15 e 30%, conforme ilustrado na figura 2 (8-11). Estudos realizados com *stents* farmacológicos como o SIRIUS (12) e o TAXUS IV (13) evidenciaram aproximadamente 25% de diabéticos, sem realização de uma busca ativa e sem caracterização de outros distúrbios do metabolismo da glicose, o que foi semelhante a estudos anteriores com *stents* não-farmacológicos. Os PAMI TRIALS (14) são referentes a quatro estudos do grupo PAMI realizados com pacientes nas primeiras 12 horas de IAM; o diagnóstico de DM considerado foi o anterior à internação.

Mais recentemente, Takagi e cols. (15) relacionaram a hiperproliferação neointimal com a hiperinsulinemia durante teste de tolerância glicêmica oral, tendo como limitação o fato de não haver um grupo controle de pacientes diabéticos. A mesma equipe de investigadores evidenciou redução do grau da hiperproliferação após implante de *stents* coronários, em pacientes diabéticos, no grupo que recebeu hipoglicemiante oral, no caso a troglitazona (16). O limitado número de trabalhos existentes na literatura não permite estabelecer adequadamente a importância dos níveis de insulina, assim como da resistência periférica e da intolerância à glicose na incidência da reestenose. Portanto, eventual papel da hiperinsulinemia ou da resistência à insulina no fenômeno da reestenose ainda não está definido.

Nesse contexto, é possível especular que a resposta exacerbada do processo cicatricial após a lesão endotelial que ocorre nos pacientes diabéticos submetidos à angioplastia dependa de anormalidades da regulação da ativação do receptor de IGF-I nas células musculares lisas. Esses distúrbios potenciais poderiam ocorrer por competição pelo respectivo receptor em relação ao IGF-I, estando a hiperinsulinemia envolvida neste

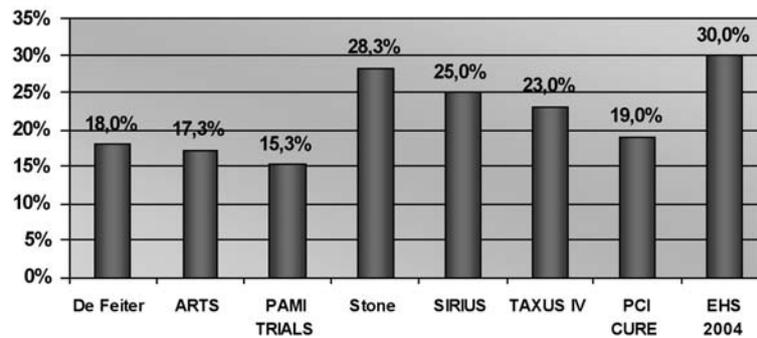


Figura 2. Prevalência de diabetes em grandes estudos clínicos com ICP.

processo, provavelmente por um efeito cruzado no receptor de IGF-I. Entretanto, essas hipóteses fisiopatológicas claramente demandam investigações apropriadas para seu aprofundamento e esclarecimento.

### ANTIAGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA

Os pacientes diabéticos apresentam um risco de óbito duas a quatro vezes maior do que os não-diabéticos após eventos cardiovasculares, devido a suas complicações. Desta forma, a terapia com aspirina é recomendada não só na prevenção secundária, mas também na prevenção primária de eventos cardiovasculares em todo paciente diabético acima de 40 anos, de ambos os gêneros, e também naqueles abaixo desta faixa etária com outros fatores de risco adicionais como hipertensão, história familiar de coronariopatia ou acidente vascular cerebral, dislipidemia, microalbuminúria e tabagismo (17).

A antiagregação plaquetária dupla com ácido acetil salicílico atuando na inibição do tromboxane e uma droga tienopiridínica (ticlopidina ou clopidogrel) atuando no ciclo do ADP é conduta recomendada após ICP com *stents* desde a segunda metade da década passada. Esta conduta é corroborada por três grandes estudos multicêntricos, randomizados e comparativos entre esta e a anticoagulação plena, que era usada nos primórdios da ICP, os quais demonstraram plena vantagem da antiagregação plaquetária dupla não só em termos de eficácia, como também em segurança (18-20).

Este esquema terapêutico, o mais precoce possível e mantido por um período de oito meses, também se mostrou eficaz no aumento da sobrevida livre de eventos cardiovasculares em pacientes portadores de síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST ao eletrocardiograma (21) e, mais

recentemente, este princípio terapêutico foi ampliado também aos pacientes com síndrome coronária aguda com supradesnivelamento do segmento ST submetidos à trombólise química (22).

Independentemente da presença de DM, a antiagregação plaquetária combinada é prescrita na quase totalidade dos pacientes submetidos à ICP, conforme tabela 1.

Em pacientes de alto risco, nos quais a ICP é considerada de urgência (23), ou então em ICP primária nas 12 primeiras horas de IAM com supradesnivelamento do segmento ST, utiliza-se uma dose de ataque de 300 mg de clopidogrel associadamente à aspirina (24).

O tempo de manutenção da terapia combinada dependerá do tipo de *stent* que foi implantado, se farmacológico ou não-farmacológico, do contexto clínico no qual foi realizada a ICP, se durante SCA ou SCC, e da presença ou não de contra-indicações relativas ao prolongamento deste esquema terapêutico, principalmente devido ao risco de sangramentos, ou então considerando aqueles pacientes com indicação de procedimento cirúrgico não-cardíaco em situação de urgência ou eletiva não adiável.

O tempo médio de reendotelização do local de implante do *stent* é de duas semanas quando implantado *stent* não-farmacológico, o que permite uma boa margem de segurança quando se prolonga a antiagregação plaquetária combinada por mais semanas. É sempre importante salientar que, em um país como o nosso, com um sistema público de saúde com poucos recursos econômicos e com predomínio de uma população de baixo poder aquisitivo, muitas vezes por motivos óbvios não conseguimos completar o tratamento preconizado nas diretrizes. Portanto, a combinação terapêutica antiagregante acaba por ser abreviada para duas ou quatro semanas conforme a disponibilidade dos recursos.

**Tabela 1.** Indicações e posologia de uso de AAS e tienopiridínicos em pacientes com e sem diabetes.

	<b>AAS</b>	<b>TIENOPIRIDÍNICOS</b>
Após ICP sem stent em pacientes tratados fora de um contexto de SCA	200 a 325 mg diariamente por 30 dias. Após este período, manter entre 75 e 100 mg/dia.	Não há evidências de que devam ser prescritos.
Após ICP com stent não-farmacológico em pacientes tratados fora de um contexto de SCA	200 a 325 mg diariamente por 30 dias. Após este período, manter entre 75 e 100 mg/dia.	Clopidogrel 75 mg/dia ou Ticlopidina 250 mg duas vezes ao dia durante 30 dias.
Após ICP sem stent ou com stent não-farmacológico em pacientes com SCA	200 a 325 mg diariamente por 30 dias. Após este período, manter entre 75 e 100 mg/dia.	Clopidogrel 75 mg/dia durante oito meses (perfil do paciente do protocolo CURE).
Após ICP com stent farmacológico em qualquer contexto clínico	200 a 325 mg diariamente por 30 dias. Após este período, manter entre 75 e 100 mg/dia.	Clopidogrel 75 mg/dia durante um ano.

**ICP:** intervenção coronária percutânea; **SCA:** síndrome coronariana aguda.

### INIBIDORES DE GLICOPROTEÍNA IIb/IIIa

Os inibidores de glicoproteína IIb/IIIa compõem a classe de drogas anti-agregantes plaquetárias mais potente disponível atualmente para uso clínico. Os seus indiscutíveis benefícios em pacientes com alta carga trombótica, principalmente em um contexto de síndromes coronárias agudas, podem ser eclipsados pela alta taxa de complicações hemorrágicas. Diante disso, a parcimônia em sua utilização é compartilhada pela maioria dos cardiologistas intervencionistas nos mais diversos contextos. De qualquer forma, a utilização de inibidores de glicoproteína IIb/IIIa em pacientes diabéticos continua sendo motivo de controvérsia. Mesmo diante de resultados de três estudos que demonstraram uma redução significativa de mortalidade no seguimento de um ano de 4,5% versus 2,5% em 1.462 pacientes (25), favorável à utilização de abciximab, é importante salientar que a utilização desta droga ainda não foi testada comparativamente à associação de antiagregação plaquetária combinada (AAS + clopidogrel) no contexto da intervenção coronária percutânea em pacientes com quadro de SCA.

Embora a sub-análise retrospectiva, realizada na população de pacientes diabéticos do estudo EPIS-TENT (26), tenha evidenciado uma redução em aproximadamente 50% na taxa de necessidade de uma nova intervenção naqueles pacientes que receberam o abciximab, não houve diferença na taxa de eventos cardiovasculares maiores. Estes resultados foram congru-

entes com o estudo ISAR SWEET (27), que avaliou exclusivamente pacientes diabéticos em um contexto de SCC e não houve benefício clínico nos pacientes que receberam abciximab, apesar de uma menor taxa de reestenose angiográfica (28,9% versus 37,8%, RR= 0,76, IC= 95%, 0,62–0,94, p= 0,01) e de revascularização da lesão-alvo (23,2% versus 30,4%, p= 0,03). No grupo tratado com abciximab, não foram observadas diferenças na taxa de infarto agudo do miocárdio e óbito combinados (8,3% versus 8,6%, RR= 0,97, IC= 95%, 0,58–1,62, p= 0,91). O DANTE *trial* (28), realizado em nosso meio, demonstrou com emprego do ultra-som intracoronário seis meses após o implante que a taxa de hiperplasia neointimal foi semelhante nos dois grupos de pacientes diabéticos. Dessa forma, existiria algum benefício adicional na administração de inibidores de glicoproteína IIb/IIIa em pacientes com SCA, nos quais uma alta carga trombótica identificada pela angiografia estivesse presente. Mesmo assim, a comparação destes resultados versus AAS + tienopiridínicos ainda não foi testada, principalmente entre os pacientes diabéticos. As últimas diretrizes europeias para ICP considera a utilização de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa em pacientes estáveis apenas quando há maior risco de oclusão aguda como indicação IIa com nível de evidência C, independentemente da presença de DM.

Concluindo, a presença de DM não agrega automaticamente à prescrição alguma medicação inibidora de glicoproteína IIb/IIIa. Esta classe de

medicamentos está reservada para casos bem selecionados em um contexto de SCA, principalmente diante de uma carga trombótica elevada à angiografia coronária.

### HEPARINA NÃO FRACIONADA E DE BAIXO PESO MOLECULAR

Não existe qualquer recomendação de utilização de um tipo específico de heparina para os pacientes diabéticos. As orientações são as mesmas para os pacientes sem distúrbio do metabolismo da glicose. No contexto das SCA sem supradesnivelamento de ST, em pacientes de alto risco, recomenda-se a utilização de heparina não-fractionada, principalmente pela facilidade de reversibilidade de seu efeito anti-coagulante com a administração de protamina, quando houver previsibilidade de ICP. No entanto, a facilidade posológica da heparina de baixo peso molecular é um grande atrativo, o que não impede que a mesma seja administrada nestes pacientes antes da intervenção (29).

### CONTROLE GLICÊMICO

No estudo UKPDS (30), o controle glicêmico adequado demonstrou-se efetivo na redução da incidência de complicações microvasculares em pacientes portadores de DM tipo 2. No entanto, o mesmo não pôde ser afirmado em relação às complicações macrovasculares, embora tenha sido observada uma tendência à menor incidência de infarto fatal e não-fatal e morte súbita (RR= 16%,  $p= 0,052$ ) nos pacientes melhor controlados. A extrapolação destes resultados para o universo da cardiologia intervencionista carece de evidências sólidas, apesar de ser conceitualmente correto supor-se que uma melhor evolução clínica advirá de um controle adequado. Neste sentido, os resultados de algumas séries retrospectivas reforçam este princípio. Corpus e cols. (31) encontraram maior taxa de revascularização da lesão tratada um ano após ICP, em pacientes diabéticos com hemoglobina glicada (HbA1c) > 7,0% comparativamente àqueles indivíduos diabéticos controlados, com valores de HbA1c basal  $\leq 7,0\%$  (34% versus 15%,  $p= 0,02$ ). Neste estudo, a taxa de revascularização do grupo controle de pacientes não-diabéticos foi de 18%. A presença de HbA1c > 7,0% foi considerada fator preditor independente de revascularização da lesão tratada (OR= 2,87, IC 95% 1,13–7,24,  $p= 0,03$ ). Além disso, os diabéticos controlados apresentaram menor taxa de reinter-

nação por eventos cardiovasculares (15% vs. 31%,  $p= 0,03$ ) e menor recorrência de angina (13% vs. 37%,  $p= 0,002$ ) comparativamente aos indivíduos não-controlados no seguimento de um ano. Van Belle e cols. (32) evidenciaram que a obstrução total de uma coronária decorrente do fenômeno da reestenose em pacientes diabéticos foi considerada preditor de mortalidade tardia após ICP (figura 3).

A contribuição do DM como fator de reestenose, apesar de incontestável (33,34), demanda investigação específica, já que os mecanismos subjacentes a esse efeito ainda estão por ser determinados. Postula-se que o aumento crônico dos níveis glicêmicos levaria à disfunção endotelial, aumento da agregação plaquetária e incentivo à formação de trombos. A explicação para um maior grau de reestenose em pacientes diabéticos é multifatorial. No entanto, tem sido constantemente enfatizado o papel da hiperglicemia como mecanismo essencial. A hiperglicemia mantida causa disfunção endotelial, aumenta a agregabilidade plaquetária e incentiva a formação de trombos, fatores esses relacionados com maior grau de hiperplasia neointimal. A disfunção endotelial manifesta-se principalmente pela diminuição dos fatores de relaxamento produzidos pelo endotélio (35), pelo aumento da formação de radicais livres (36) e pela diminuição da produção de prostaciclina (37). A hiperagregabilidade plaquetária está relacionada com o incremento da produção de tromboxane A2, fator VII e de antitrombina III (38-40).

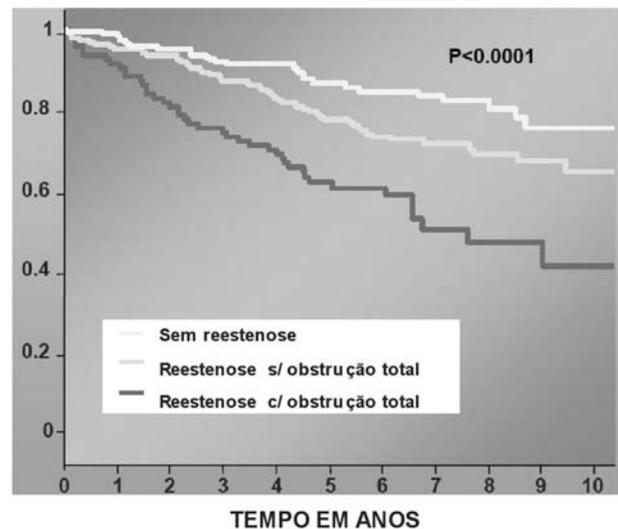


Figura 3. Sobrevida em pacientes diabéticos conforme a presença e o grau de reestenose. Gráfico modificado de Van Belle e cols. (32).

Neste contexto, é importante tentar definir qual o papel do tratamento medicamentoso no controle adequado do paciente diabético, seja ele mediante hipoglicemiantes orais ou por insulina.

### INSULINOTERAPIA

Os pacientes insulino-dependentes apresentam pior evolução em relação aos demais pacientes no âmbito das intervenções coronárias percutâneas, talvez pelo maior grau de acometimento aterosclerótico da circulação coronária (prévio à ICP), assim como pelo menor calibre efetivo (relativo?) das artérias coronárias. Dessa forma, não existe avaliação do real efeito da insulina sobre o resultado precoce e tardio do procedimento, uma vez que a insulino-terapia é um recurso utilizado no controle dos pacientes com grau mais avançado de DM no qual, teoricamente, o acometimento cardiovascular também é maior. Mathew e cols. (41) evidenciaram que os pacientes em uso de insulina apresentavam menor sobrevida comparativamente aos pacientes em uso de hipoglicemiantes orais e/ou tratamento não-medicamentoso ( $p=0,001$ ). No entanto, após ajuste para as diferenças entre as características basais, o tratamento insulínico não teve efeito adverso independente sobre a mortalidade (RR= 1,10, IC 95% 0,77–1,58).

O efeito direto da insulinização sobre o sistema cardiovascular em pacientes com distúrbios do metabolismo da glicose (DM, GJA e IG) será melhor avaliado mediante a análise dos resultados do protocolo ORIGIN (*Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention*). Este estudo, ainda em andamento, tem como objetivo primário avaliar os efeitos da insulinização precoce em pacientes com DM, GJA e IG e risco cardiovascular aumentado sobre o desfecho composto por óbito, infarto fatal e não-fatal em cinco anos de acompanhamento. A extrapolação destes resultados para os pacientes submetidos à ICP não será imediata e necessitará de outros estudos para qualquer conclusão. Em termos teóricos, a insulinização eficaz com um melhor controle metabólico teria efeitos benéficos significativos para o sistema cardiovascular, listados abaixo:

- Redução dos efeitos tóxicos da glicose sobre o sistema cardiovascular;
- Redução de lactato e, conseqüentemente, de acidose e do aumento da concentração de radicais livres após eventos agudos como infarto agudo do miocárdio e AVC;
- Redução dos ácidos graxos livres;
- Melhora da disfunção endotelial;
- Redução dos marcadores inflamatórios;
- Efeito vasodilatador e antitrombótico.

### DROGAS HIPOGLICEMIANTE ORAIS

#### Metformina

Anormalidades na função do endotélio vascular estão presentes em pacientes portadores de DM tipo 2 e muito provavelmente relacionadas à resistência insulínica. O tratamento com metformina foi eficaz em melhorar o fluxo arterial estimulado por acetilcolina em estudo com pequeno número de pacientes diabéticos sem outros componentes da síndrome metabólica (42), corroborando esta hipótese e abrindo alternativa para posteriores avaliações terapêuticas da utilização deste fármaco em situações clínicas que se beneficiariam de um adequado controle da função endotelial. No reparo vascular após ICP, a função endotelial assume papel primordial, sendo desta forma uma situação clínica na qual poderia haver um potencial benefício da utilização deste sensibilizador insulínico.

Em análise retrospectiva do estudo PRESTO (*Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes*), foi encontrado que, comparativamente à administração de insulina e/ou sulfoniluréia, a administração de metformina em associação ou não a outro hipoglicemiante esteve relacionada a menor taxa de eventos cardiovasculares maiores, especialmente óbito (OR= 0,39, IC 95% 0,19–0,77,  $p=0,007$ ) e infarto agudo (OR= 0,31, IC 95% 0,15–0,66,  $p=0,002$ ) em pacientes submetidos à ICP (43). No entanto, a hipótese central de que a melhora da função endotelial causada pelo aumento da sensibilidade periférica à insulina induzida por metformina levaria a uma menor taxa de hiperproliferação neointimal, diminuindo o grau de reestenose e, conseqüentemente, a taxa de eventos cardiovasculares maiores, ainda necessita ser confirmada mediante realização de estudos prospectivos, comparativos e randomizados. De qualquer forma, é sempre importante lembrar que, no UKPDS, o uso da metformina foi associado a menor taxa de doença cardiovascular (30).

#### Metformina e contraste radiológico

A acidose láctica decorrente da administração de contraste radiológico iodado em pacientes sob uso de metformina é fenômeno raro, mas com taxa de mortalidade em torno de 50%, havendo maior suscetibilidade nos indivíduos com disfunção renal. Desta forma, é preconizada a suspensão da droga em todos os pacientes a serem submetidos à ICP de forma eletiva, assim como a procedimentos diagnósticos como cineangiocoronariografia, em função da utilização de contraste radiológico. Esta suspensão durante um período de 48 horas é suficiente, podendo ser a droga

reiniciada em um prazo de 24 a 48 horas após. Além da suspensão da medicação, reposição hídrica, utilização de contraste radiológico de baixa osmolaridade, principalmente os não-iônicos e monitorização da diurese e da função renal antes e após o procedimento são medidas que diminuem a chance de complicações. Não há necessidade de suspender o procedimento em situações de emergência em função do uso de metformina, devendo apenas serem intensificadas as medidas de controle. Para os pacientes que apresentaram disfunção renal durante o procedimento, a suspensão definitiva da metformina deve ser considerada. No entanto, se optado por manutenção, a mesma deve ser reiniciada apenas após a volta dos parâmetros laboratoriais aos níveis anteriores ao procedimento (44).

### Sulfoniluréias

As sulfoniluréias promovem a liberação de insulina mediante o bloqueio de canais de potássio ATP-sensíveis nas membranas das células beta-pancreáticas. No entanto, essa classe de drogas também promove o mesmo tipo de ação nos miócitos cardíacos e nas células lisas da musculatura da coronária. Esta ação parece levar a uma piora no pré-condicionamento isquêmico do músculo cardíaco e também à redução da ação vasodilatadora coronária reflexa em resposta à isquemia (45). Portanto, é uma classe de drogas que deve ser evitada, principalmente no contexto de uma SCA. Corroborando esta afirmação, Garrat e cols. (46) encontraram taxas duas vezes maior de mortalidade intra-hospitalar nos pacientes diabéticos em uso de sulfoniluréia submetidos à ICP primária, tendo sido considerada preditiva independentemente de mortalidade, assim como a presença de insuficiência ventricular esquerda e fração de ejeção de VE < 40%.

Não há evidências de que esta classe de drogas hipoglicemiantes atue positiva ou negativamente no fenômeno da reestenose, de forma que deva ou não ser utilizada nos pacientes diabéticos neste sentido; a sua prescrição está relacionada única e exclusivamente ao controle do perfil glicêmico nos pacientes diabéticos.

### Tiazolidinedionas

As tiazolidinedionas são drogas antidiabéticas orais que atuam aumentando a sensibilidade periférica à insulina. Estudos experimentais sugerem que estas drogas inibem a proliferação de células musculares lisas. É importante salientar a importância destas células não só no desenvolvimento da placa aterosclerótica como também na hiperplasia neointimal, que é o mecanismo histopatológico inicial do fenômeno reestenose após a agressão endotelial causada pela angioplastia.

Resultados de estudos não sustentam ainda a conduta de prescrição dessa classe de medicação visando impedir a reestenose. Para chegar a esta resposta, atualmente alguns protocolos de pesquisa estão em andamento. Dentre eles, podemos citar o Protocolo APPROACH (fase 3), em período de recrutamento, que avaliará aproximadamente 600 pacientes diabéticos, tendo como objetivo principal quantificar a progressão da carga de placa aterosclerótica, mediante ultra-som intracoronário, em pacientes sob uso de rosiglitazona comparativamente à glimepirida, tendo como objetivo secundário avaliar o grau de reestenose após ICP no mesmo grupo de pacientes.

Embora o DREAM *trial* (47) tenha evidenciado uma redução no desenvolvimento de diabetes em pacientes com intolerância à glicose ou glicemia de jejum alterada, no acompanhamento de três anos, em uso de rosiglitazona comparativamente ao placebo, a prescrição desta medicação nos pacientes não-diabéticos, mas com alteração do metabolismo da glicose e submetidos à ICP, visando a uma diminuição da taxa de eventos cardiovasculares, ainda necessita de evidências mais robustas que a justifiquem. É importante salientar que, neste mesmo estudo, houve maior incidência de desenvolvimento de insuficiência cardíaca nos pacientes que receberam rosiglitazona. As tiazolidinedionas provocam maior retenção hídrica sendo, portanto, comum a presença de edema nos pacientes em uso. Portanto, os pacientes com diminuição da reserva funcional do ventrículo esquerdo, ou seja, com FEVE < 0,50, apresentam maior risco de apresentarem sintomas de insuficiência cardíaca com a utilização de rosiglitazona e pioglitazona. Nestes casos, a utilização da medicação deve ser suspensa de acordo com o consenso das associações americanas de diabetes (ADA) e doença cardiovascular (AHA) (48).

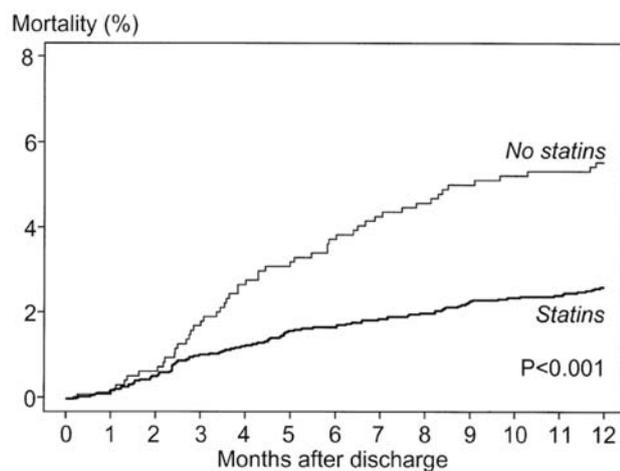
### INIBIDORES DE ENZIMA DE CONVERSÃO

Embora sejam reconhecidos os efeitos anti-proliferativos das medicações da classe dos inibidores de enzima de conversão de angiotensina (IECA), as mesmas não foram eficazes na diminuição da reestenose, tanto em pacientes diabéticos quanto não-diabéticos. No entanto, em alguns estudos em pacientes coronariopatas com disfunção ventricular esquerda, como o HOPE (3.578 pacientes diabéticos) e EUROPA (1.502 pacientes diabéticos), houve redução relativa de risco de eventos cardiovasculares maiores de 24% e 19%, respectivamente (49,50). A extrapolação destes resultados para o contexto clínico pós-ICP é natural.

Marso e cols. (51), em estudo retrospectivo de série de pacientes consecutivos submetidos à ICP na *Cleveland Clinic*, encontrou uma taxa de mortalidade em dois anos de 20,3% nos pacientes diabéticos com proteinúria versus 9,1% nos pacientes sem proteinúria, taxa esta idêntica aos pacientes não-diabéticos. Além disso, naqueles indivíduos com proteinúria elevada, a taxa de mortalidade encontrada foi de 43,1% versus 16,2% nos indivíduos com baixa concentração proteinúrica. Talvez o fator protetor dos IECA na prevenção e controle da proteinúria possa interferir positivamente na redução da mortalidade destes pacientes.

### ESTATINAS

A administração de estatinas mostrou-se consistente na redução da taxa de eventos cardiovasculares, tanto em pacientes diabéticos quanto em não-diabéticos, como forma de prevenção primária ou secundária mediante os seus efeitos redutores dos níveis séricos de LDL-colesterol. No entanto, algumas evidências sinalizam no sentido de que estes efeitos benéficos sobre o sistema cardiovascular extrapolam as suas ações anti-lipêmicas. No âmbito da ICP, Schömig e cols. (52), em estudo retrospectivo, encontraram que a administração de estatinas diminuiu a mortalidade em um ano comparativamente àqueles pacientes que não receberam independentemente dos níveis séricos de LDL-colesterol conforme demonstrado na figura 4. Estes resultados não foram explicados por alteração no fenômeno da reestenose.



**Figura 4.** Sobrevida em pacientes submetidos à ICP conforme utilização de estatinas. Adaptado de Schömig e cols. (52).

As recomendações para administração de estatinas após ICP em pacientes diabéticos seguem, em linhas gerais, as mesmas recomendações para os pacientes que apresentaram eventos cardiovasculares, conforme as diretrizes estabelecidas (53).

### MEDIDAS GERAIS

O controle do DM e dos outros fatores de risco para doença coronariana é fundamental na diminuição na taxa de eventos cardiovasculares em todo o paciente com aterosclerose estabelecida, independentemente se o mesmo apresentou quadro clínico de SCA ou ICP. Uma síntese das medidas gerais preconizadas pelas diretrizes norte-americanas para a prevenção secundária após ICP (54) está listada abaixo:

- Cessar imediata e completamente o uso de qualquer forma de tabaco;
- Controle pressórico adequado com média de pressão arterial abaixo de 140/90 mmHg, sendo recomendável abaixo de 130/80 mmHg para diabéticos e abaixo de 125/75 mmHg para pacientes nefropatas com proteinúria > 1 g/l;
- Controle dos níveis lipídicos sanguíneos, tendo como objetivo triglicérides < 200 mg/dl e LDL-colesterol < 100 mg/dl (< 70 mg/dl em pacientes considerados de risco muito alto);
- Fazer atividade física regularmente;
- Controle de peso: índice de massa corporal entre 18,5 e 24,9 kg/m<sup>2</sup>;
- Circunferência abdominal (cintura) < 104 cm (homens) e < 91 cm (mulheres);
- Controle do diabetes, mantendo HbA1c < 7,0%.

### CONCLUSÃO

A terapia adjuvante durante e após ICP em pacientes diabéticos visa à diminuição dos eventos cardiovasculares. Embora teoricamente a relação entre a taxa de reestenose angiográfica que ocorre nos seis primeiros meses após ICP e a taxa de eventos tardios sejam correlatas, isto não foi encontrado em muitos estudos. No seguimento clínico do paciente diabético após ICP, deve ser dada ênfase às medidas gerais para controle dos fatores de risco cardiovascular. Dentre essas medidas, é fundamental um controle glicêmico adequado, que pode ser obtido com as práticas clínicas habituais.

A terapia anti-agregante plaquetária no contexto dos pacientes diabéticos submetidos à ICP continua

sendo motivo de controvérsia. Embora a anti-agregação plaquetária combinada com aspirina e uma medicação tienopiridínica esteja muito bem fundamentada pelos resultados de vários estudos clínicos, a utilização dos inibidores de GPIIb/IIIa como adjuvante não deve ser irrestrita em pacientes diabéticos, como preconizado por muitos; a sua utilização deve ser assegurada apenas naqueles casos com uma grande carga trombótica.

## REFERÊNCIAS

1. Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. **N Engl J Med** 1979;301:61-8.
2. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment and outcome of patients with acute coronary syndromes in Europe and Mediterranean basin in 2004. **Eur Heart J** 2006;27:2285-93.
3. Lenzan MJ, Boersma E, Bertrand ME. Management and outcome of patients with established coronary artery disease: the Euro Heart Survey on coronary revascularization. **Eur Heart J** 2005;26:1169-79.
4. Bourassa MG, Roubin GS, Detre KM; the BARI Study Group. Bypass angioplasty revascularization investigation: patient screening, selection and recruitment. **Am J Cardiol** 1995;75:3C-8.
5. Sobel BE. In editorial. Potentiation of vasculopathy by insulin. Implications from an NHLBI clinical alert. **Circulation** 1996;93:1613-5.
6. Muhlestein JB, Anderson JL, Horne BD. Effect of fasting glucose levels on mortality rate in patients with and without diabetes mellitus and coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. **Am Heart J** 2003;146:351-8.
7. Lima-Filho MO. **Intervenção coronária percutânea com a utilização de endopróteses de sustentação intraluminal (stents) em pacientes com disglícemia. Aspectos angiográficos, ultrassonográficos e metabólicos.** Ribeirão Preto, 2003. Tese de Doutorado – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo. Marin-Neto JA (orientador).
8. De Feyter PJ, Serruys PW, Unger F. Bypass surgery versus stenting for the treatment of multivessel disease in patients with unstable angina compared with stable angina. **Circulation** 2002;105:2367-72.
9. Serruys PW, Unger F, Sousa JE; on behalf of the ARTS Trial investigators. Randomized comparison of coronary artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. **N Engl J Med** 2001;344:1117-24.
10. Stone GW, Mehran R, Dangas G. Differential impact on of electrocardiographic Q-wave versus enzymatic myocardial infarction after percutaneous intervention. A device-specific analysis of 7,147 patients. **Circulation** 2001;104:642-7.
11. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG; for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. **Lancet** 2001;358:527-33.
12. Holmes DR Jr, Leon MB, Moses JW. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. **Circulation** 2004;109:634-40.
13. Stone GW, Ellis SG, Cox DA. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. **Circulation** 2004;109:1942-7.
14. Stone GW, Cox D, Garcia E. Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction (PAMI) trials. **Circulation** 2001;104:636-41.
15. Takagi T, Yoshida K, Akasaka T. Hyperinsulinemia during oral glucose tolerance test is associated with increased neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in nondiabetic patients. A serial intravascular ultrasound study. **J Am Coll Cardiol** 2000;36:731-8.
16. Takagi T, Akasaka T, Yamamuro A. Troglitazone reduces neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. A serial intravascular ultrasound study. **J Am Coll Cardiol** 2000;36:1529-35.
17. ADA recommendation: Aspirin therapy in diabetes (position statement). **Diabetes Care** 2004;27:S72-3.
18. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary artery stents. **N Engl J Med** 1996;334:1084-9.
19. Bertrand ME, Legrand V, Boland J. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting: the Full Anticoagulation Versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC) study. **Circulation** 1998;98:1597-603.
20. Leon MB, Baim DS, Popma JJ. A clinical trial comparing 3 antithrombotic drug regimens after coronary artery stenting. **N Engl J Med** 1998;339:1665-71.
21. The CURE trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-elevation. **N Engl J Med** 2001;345:494-502. [Erratum in: **N Engl J Med** 2001;345:1506,1716]
22. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM; on behalf of CLARITY-TIMI 28 investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. **N Engl J Med** 2005;352:1179-89.
23. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ; for the MATTIS Investigators. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients. **Circulation** 1998;98:2126-32.
24. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P; for the CLASSICS investigators. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting. The Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). **Circulation** 2000;102:624-9.
25. Bhatt DL, Marso SP, Lincoff AM. Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention. **J Am Coll Cardiol** 2000;35:922-8.
26. Marso SP, Lincoff AM, Ellis SG. Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus. **Circulation** 1999;100:2477-84.
27. Mehilli J, Kastrati A, Schulte H. Intracoronary stenting and antithrombotic regimen: Is Abciximab a Superior Way to Eliminate Elevated Thrombotic Risk in Diabetics (ISAR-SWEET) study investigators. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel. **Circulation** 2004;110:3627-35.
28. Chaves AJ, Sousa AGMR, Mattos LA. Volumetric analysis of in-stent intimal hyperplasia in diabetic patients treated with or without abciximab: results of the Diabetes Abciximab SteNT Evaluation (DANTE) randomized trial. **Circulation** 2004;109:861-6.
29. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al.; Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. **Eur Heart J** 2005;26(8):804-47.

30. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). **Lancet** **1998**;352:837-53.
31. Corpus RA, George PB, House JA. Optimal glycemic control is associated with a lower rate of target vessel revascularization in treated type ii diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. **J Am Coll Cardiol** **2004**;43:8-14.
32. Belle EV, Ketelers R, Bauters C. Patency of percutaneous transluminal coronary angioplasty sites at 6-month angiographic follow-up. A key-determinant of survival in diabetics after coronary balloon angioplasty. **Circulation** **2001**;103:1218-24.
33. Stein SB, Weintraub WS, Gebhart SP. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. **Circulation** **1995**;91:979-89.
34. Carrozza JP Jr, Kuntz RE, Fishman RF. Restenosis after arterial injury caused by coronary stenting in patients with diabetes mellitus. **Ann Intern Med** **1993**;118:344-9.
35. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. **Circulation** **1993**;88:2510-6.
36. Tesfamariam B. Free radicals in diabetic endothelial cell dysfunction. **Free Radic Biol Med** **1994**;383-91.
37. Umeda F, Inoguchi T, Nawata H. Reduced stimulatory activity on prostacyclin production by cultured endothelium cells in serum from aged diabetic patients. **Atherosclerosis** **1989**;75:61-6.
38. Davi G, Catalano I, Averna M. Thromboxane biosynthesis and platelets function in type ii diabetes mellitus. **N Engl J Med** **1990**;322:1769-74.
39. Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A. Blood glucose may condition factor VII levels in diabetic and normal subjects. **Diabetologia** **1988**;31:889-91.
40. McGill JB, Schneider CL, Arfken CI. Factors responsible for impaired fibrinolysis in obese subjects and NIDDM patients. **Diabetes** **1994**;43:104-9.
41. Mathew V, Frye RL, Lennon R. Comparison of survival after successful percutaneous coronary intervention of patients with diabetes mellitus receiving insulin versus those receiving only diet and/or oral hypoglycemic agents. **Am J Cardiol** **2004**;93:399-403.
42. Mather KJ, Verma S, Anderson TJ. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. **J Am Coll Cardiol** **2001**;37:1344-50.
43. Kao J, Tobis J, McClelland RL; for the Investigators in the Prevention of Restenosis With Tranilast and Its Outcomes Trial. Relation of metformin treatment to clinical events in diabetic patients undergoing percutaneous intervention. **Am J Cardiol** **2004**;93:1347-50.
44. American College of Cardiology / Society for Cardiac Angiography and Interventions. Clinical expert consensus document on cardiac catheterization laboratory standards. **J Am Coll Cardiol** **2001**;37:2170-214.
45. Cleveland JC, Meldrum DR, Cain BS. Oral sulphonylurea hypoglycemic agents prevent ischemic preconditioning in human myocardium: Two paradoxes revisited. **Circulation** **1997**;96:29-32.
46. Garratt KN, Brady PA, Hassinger NL, Grill DE, Terzic A, Holmes DR Jr. Sulfonylurea increase AMI early mortality after direct PTCA in diabetics. **J Am Coll Cardiol** **1999**;33:119-24.
47. The DREAM (Diabetes REduction Assessment With ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. **Lancet** **2006**;368:1096-105.
48. Nesto RW, Bell D, Bonow R. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure. A consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. **Circulation** **2003**;108:2941-8.
49. Yusuf S, Sleight P, Poque J; on behalf of the Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. **N Engl J Med** **2000**;342:145-53.
50. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events With Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). **Lancet** **2003**;362:782-8.
51. Marso SP, Ellis SG, Tuzcu M, Whitlow PL, Franco I, Raymond RE, et al. The importance of proteinuria as a determinant of mortality after PCI in diabetics. **J Am Coll Cardiol** **1999**;33:1269-77.
52. Schömig A, Mehilli J, Holle H. Statin treatment following coronary artery stenting and one-year survival. **J Am Coll Cardiol** **2002**;40:854-61.
53. AHA/ACC Guidelines for secondary prevention for patients with coronary ad other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. **Circulation** **2006**;113:2363-72.
54. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB 3rd, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Cardiology/American Heart Association/Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention — summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). **Circulation** **2006**;113(1):156-75.

**Endereço para correspondência:**

Moysés de Oliveira Lima Filho  
Departamento de Clínica Médica  
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP  
14049-900 Ribeirão Preto, SP