

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:

CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

FACULDADE DE MEDICINA

**INSULINA CONTÍNUA POR 24 HORAS PARA NORMALIZAÇÃO DA
GLICEMIA EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS SUBMETIDOS A
INTERVENÇÃO CORONARIANA COM *STENT* : EFEITOS SOBRE O
ESTRESSE OXIDATIVO**

SIMONE DE SOUZA FANTIN

Orientadora: Prof^a Dr^a CARÍSI ANNE POLANCZYK

Co-Orientadora: Prof^a Dr^a BEATRIZ D'AGORD SCHAAN

*Dissertação de Mestrado apresentada no Programa
de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências
Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio
Grande do Sul para obtenção do título de Mestre*

Porto Alegre, dezembro de 2010

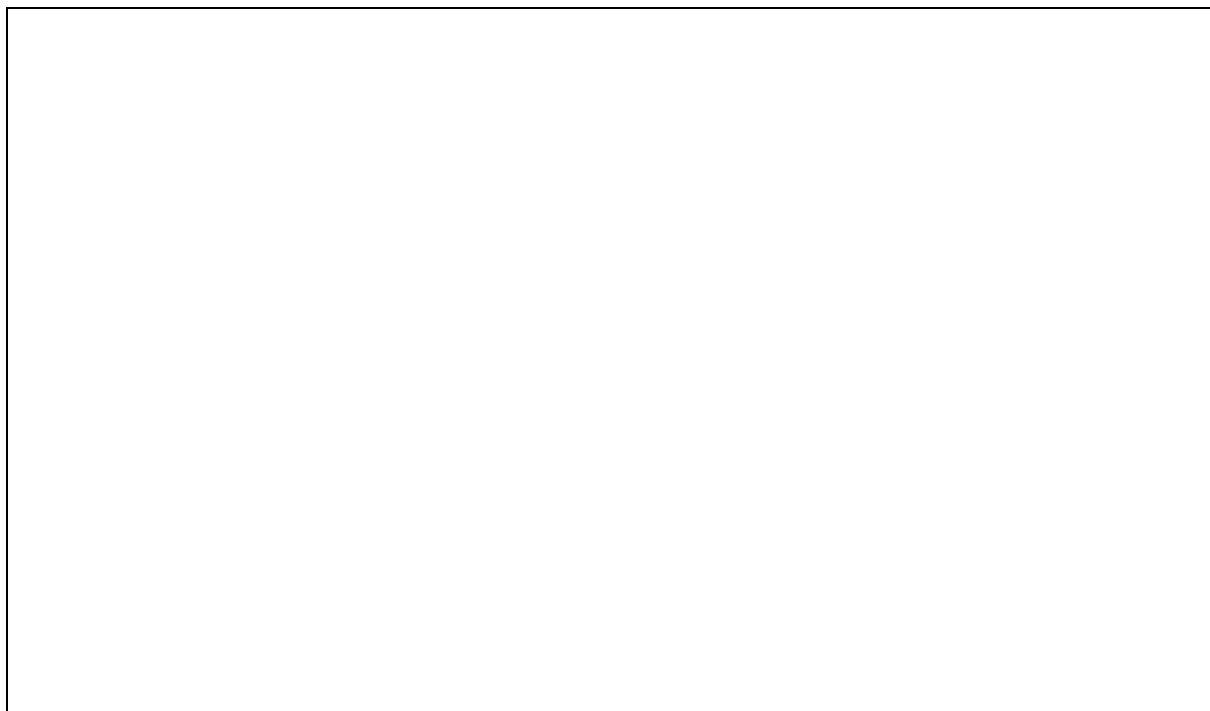
Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

FICHA CATALOGRÁFICA

(será preenchida após a Defesa)

A large, empty rectangular box with a thin black border, occupying the central portion of the page. It is intended for the user to fill in the catalog card information after the defense.

Este trabalho foi desenvolvido na Unidade de Hemodinâmica do Serviço de Cardiologia e nas Unidades de Internação Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Universidade Federal do Rio Grande do Sul, com o auxílio financeiro da FAPERGS e FIPE-HCPA.

AGRADECIMENTOS

São muitos a agradecer, espero que este espaço permita citar todos os envolvidos com esta qualificação, pois na minha memória e gratidão serão sempre lembrados pelo muito que representam e colaboraram nesta produção.

Dedico este trabalho, com muito carinho à minha estrela guia, hoje transmutada em luz, minha amada avó Ursulina, meu exemplo de integridade, determinação e benevolência.

Ao meu marido, Luiz Antonio, que sempre esteve ao meu lado e não mediu esforços no apoio a este desafio, esta também é uma conquista tua. Obrigada pelo teu amor.

Ao meu anjo Lorenzo, filho abençoado, meu amor incondicional sobrepuja qualquer palavra.

Aos meus pais, Genezio e Neusa, mestres por ofício, exemplos de honestidade e desvelo na educação e amor aos filhos, nos ensinaram a ter respeito, dedicação e responsabilidade em todos os momentos, essenciais a esta conquista.

Aos meus amorosos irmãos, Regina, Rogério e Isabel, onipresentes, sempre me apoiaram e torceram pelo meu sucesso.

Aos meus sobrinhos e afilhados, Giulia, Ana Luiza e Rafael, que este exemplo seja referência para vocês.

Aos meus enteados, Rafael (e Aline) e Renato (e Fabiane), pelo carinho e incentivo.

À minha orientadora, Prof^a Carisi Polanczyk, agradeço de modo muito especial, por ter me acolhido e aceitar o desafio. Pela proficiência, integridade e brilhantismo com que exerce o seu papel de mestre, meu mais intenso respeito e gratidão.

À Prof^a Beatriz Schann, por ter confiado em mim e oportunizado meu crescimento, com muita dedicação, competência e probidade.

A Prof^a Eneida Rabelo, acima de tudo uma amiga, pela confiança e incentivo, pelo exemplo de que é possível chegar aonde queremos, com paixão, dedicação e competência.

Aos professores, que prosperam este excelente Programa de Pós Graduação, em especial ao Prof. Luiz Eduardo Rodhe e Prof^a Nadine Clausell, obrigada pela oportunidade.

Ao Prof. Marco Wainstein, as dificuldades e desafios do caminho nos permitem o crescimento, meu respeito e consideração pela competência.

À equipe de enfermagem da hemodinâmica do HCPA, sem a qual este projeto não teria sido concluído. Profissionais dedicados e comprometidos com o cuidado dispensado a cada um dos indivíduos sob sua responsabilidade, o meu carinho e gratidão.

As minhas colegas enfermeiras, em especial à Marta Góes, Rose Lagemann e Carmen Lazzari que durante as longas 24 horas de coletas compartilharam comigo o exercício da complacência.

As acadêmicas, Maria Karolina Feijó e Priscila Ledur, incansáveis e dedicadas, foram meu braço direito e fundamentais na execução deste projeto. Muito obrigada.

A Prof^a Mara Benfato, coordenadora do Laboratório de Estresse Oxidativo do Departamento de Biofísica da UFRGS, Fernanda Hackenhaar e Cristini Klein, pela compreensão e contribuição na realização das análises.

Aos pacientes que aceitaram participar da pesquisa, contribuindo na construção do conhecimento científico. Assim como eles, acredito firmemente no vínculo de confiança indispensável a aplicação terapêutica.

As minhas amigas: Lucia, Miriam, Luciana, Catia, Maria Isabel, Fernanda, Jacqueline, Vera Beatriz, Graciele, Caroline e Adriana pelo incentivo, apoio e amizade.

Enfim, a todos que estiveram ao meu lado nessa jornada e que de alguma forma contribuíram para que ela fosse concluída.

Sumário

Lista de Abreviaturas: Português.....	8
Lista de Abreviaturas: Inglês.....	9
1. REVISÃO DA LITERATURA.....	10
1.1. Introdução.....	10
1.2. Intervenção coronariana percutânea em pacientes com diabetes.....	15
1.3. Mecanismos de pior prognóstico em diabéticos pós ICP.....	17
1.4. Efeitos cardiovasculares da insulina e aplicações terapêuticas.....	20
1.5. Utilização de insulina em diabéticos para prevenção de reestenose.....	22
1.6. Referências.....	25
2. HIPÓTESE.....	31
3. OBJETIVOS.....	31
4. ARTIGO ORIGINAL 1	32
Diabete e Gravidade da Doença Arterial Coronariana na Intervenção	
Coronária Percutânea	
4.1. Resumo.....	33
4.2. Abstract.....	34
4.3. Introdução.....	35
4.4. Material e Métodos.....	36
4.5. Resultados.....	37
4.6. Discussão.....	39
4.7. Conclusão.....	41

4.8. Referências.....	42
4.9. Tabelas e Figuras.....	43

5. ARTIGO ORIGINAL 2	45
-----------------------------------	-----------

Estresse Oxidativo após Insulina Intravenosa em Pacientes com Diabetes

Mellitus tipo 2 Submetidos a Intervenção Coronária Percutânea com Stent: Ensaio

Clínico Randomizado

5.1 Resumo.....	46
5.2 Introdução.....	47
5.3 Material e Métodos.....	49
5.4 Resultados.....	54
5.5 Discussão.....	56
5.6 Conclusão.....	59
5.6 Tabelas e Figuras.....	60
5.7 Referências.....	66

6. ARTIGO ORIGINAL 2 – versão em inglês.....	69
---	-----------

Oxidative Stress after Intravenous Insulin in Percutaneous Coronary

Intervention with Stent in Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial

7. ANEXOS.....	89
7.1 Anexo I: Protocolo de Insulina.....	89
7.2 Anexo II: Formulário de Coleta de Dados.....	90
7.3 Anexo III: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	94

LISTA DE ABREVIATURAS – Português

AAS	Ácido Acetil Salicílico
AGEs	produtos Avançados da Glicação não-Enzimática
CKMB	Creatinaquinase fração MB
CPK	Creatinafosfoquinase
CRM	Cirurgia de Revascularização Miocárdica
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCV	Doença Cardiovascular
DM	Diabete Mellitus
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
FC	Frequência Cardíaca
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
ICP	Intervenção Coronária Percutânea
IECA	Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
IL-6	Interleucina-6
IV	Intravenosa
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
PAD / PAS	Pressão Arterial Diastólica / Pressão Arterial Sistólica
PCR	Proteína-C Reativa
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
SC	Subcutânea
TAS	Capacidade Antioxidante Total
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa

LISTA DE ABREVIATURAS – Inglês

ACE-i	Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor
AMI	Acute Myocardial Infarction
ASA	Acetyl Salicylic Acid
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting
CAD	Coronary Artery Disease
CK-MB	Creatine kinase isoenzyme MB
CRP	C-Reactive Protein
CVD	Cardiovascular Disease
DBP	Diastolic Blood Pressure
DM	Diabetes Mellitus
HbA1c	Glycosylated Hemoglobin
HDL	High-density lipoprotein cholesterol
HR	Heart Rate
IL-6	Interleukin-6
IV	Intravenous
LDL	Low-density lipoprotein cholesterol
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
PKC	Creatine Kinase
ROS	Reactive Oxygen Species
SBP	Systolic Blood Pressure
SC	Subcutaneous
TAS	Status Antioxidant Total
TNF- α	Tumor Necrosis Factor Alpha

REVISÃO DA LITERATURA

Introdução

Apesar de consideráveis avanços terapêuticos nos últimos anos, a doença cardiovascular aterosclerótica (DCV) mantém-se como principal causa de morbidade e mortalidade no mundo ocidental. Isto se deve ao predomínio da aterosclerose, resultante do envelhecimento da população, maior sobrevivência dos pacientes com doença cardiovascular e, sobretudo, ao desconhecimento da presença da doença e falta de tratamento dos indivíduos com fatores de risco para a mesma¹.

Estatísticas populacionais norte-americanas demonstram declínio nas taxas de mortalidade por DCV, com registro de 35,2% das mortes com esta causa principal, contudo a prevalência da doença permanece elevada². No Brasil o mesmo ocorre, uma análise da tendência de mortalidade por DCV no período de 50 anos recentes, revelou que, apesar da enfermidade representar a primeira causa de óbito na população brasileira, o risco de óbito apresentou-se em decréscimo, particularmente a partir da década de 1980, provavelmente pela maior alternativa de tratamentos disponíveis³.

A doença cardiovascular aterosclerótica, a qual inclui a doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular cerebral (AVC) e a doença arterial obstrutiva periférica (DAOP), é causa de morte em diversas populações. Entre os indivíduos com diabetes mellitus (DM) é a responsável por 50 a 75% de mortes. A presença de DM também eleva em 3 vezes a mortalidade por AVC⁴.

O DM vem se tornando progressivamente mais importante como causa de DCV, na medida em que sua prevalência tem aumentado^{5, 6}, assim como tem havido aumento da prevalência de obesidade das populações⁷. Em nosso meio também foi comprovado aumento da prevalência de DM, que, de 8,9% em 1992 passou a 12,4% no Rio Grande do

Sul em pesquisa realizada entre 1999 e 2000⁶. Os homens com DM apresentaram redução mais modesta (13%) do que os sem DM (36%) na prevalência de DCV, e as mulheres com DM apresentaram um aumento de 23% vs redução de 27% naquelas sem DM⁸.

Embora Haffner e colaboradores tenham observado o risco de morte por doença arterial coronariana em pacientes com DM do tipo 2 ser semelhante àquele identificado em indivíduos não diabéticos que tiveram um infarto agudo do miocárdio prévio⁹, estudos recentes contestam esta afirmação. Investigação comparando pacientes com DM tipo 2 e pacientes com infarto do miocárdio verificou duas vezes maior risco de morte por qualquer causa naqueles que haviam sofrido infarto prévio⁹. E, num estudo de coorte, pacientes sem DM que sofreram infarto do miocárdio tiveram um risco mais elevado de morte por todas as causas, morte cardiovascular e admissão hospitalar por infarto do miocárdio do que os indivíduos com DM de início recente¹⁰. Além destes, o seguimento do estudo ARIC, evidenciou que pacientes diabéticos que não tiveram infarto do miocárdio tinham menor risco de eventos coronarianos e mortalidade por DCV comparado com não diabéticos com infarto do miocárdio, mas o risco de AVC era similar entre os dois grupos¹¹.

Além de maior risco para DCV, indivíduos diabéticos têm pior prognóstico, apresentando menor sobrevida em curto prazo, maior risco de recorrência da patologia e de insuficiência cardíaca congestiva e pior resposta aos tratamentos¹². Tanto o DM tipo 1 como o tipo 2 são fatores de risco independentes para DAC, a qual frequentemente é assintomática nestes pacientes¹³. Além disso, estes pacientes apresentam mais frequentemente doença de múltiplas artérias^{14, 15}. As placas ateroscleróticas que causam infarto do miocárdio e morte súbita geralmente são leves a moderadas em gravidade, em indivíduos com ou sem intolerância à glicose¹⁶. O emprego do ultrassom intravascular permitiu demonstrar que estes pacientes exibem comprometimento arterial extenso e difuso, embora modesto quanto à gravidade da estenose, apresentando oclusões de 25 a 75% do

lúmen arterial¹⁷. Por outro lado, estudos que avaliaram o conteúdo de células musculares lisas nos ateromas de pacientes com DM demonstram que há uma tendência à formação de ateromas instáveis e mais vulneráveis à ruptura¹⁸.

As razões para a aterosclerose acelerada manifestada em pacientes diabéticos ainda não são completamente compreendidas, tendo sido sugeridos como mecanismos prováveis os efeitos tóxicos diretos da glicose sobre a vasculatura, a resistência à insulina e a associação do DM a outros fatores de risco para DAC⁹. Estes dois últimos fatores representam, em última análise, a freqüente associação de DM à síndrome metabólica, presente em até 80% dos pacientes com DM¹⁹. Além disto, fatores de risco clássicos para DAC em indivíduos não diabéticos, tais como hipercolesterolemia, tabagismo e hipertensão arterial sistêmica, demonstram-se aditivos ao DM em aumentar o risco de DAC²⁰.

Os resultados de vários estudos, especialmente de dois grandes ensaios clínicos, em pacientes com DM do tipo 1 (DCCT) e do tipo 2 (UKPDS 33), demonstraram a relação direta entre a hiperglicemia crônica e as complicações micro e macrovasculares^{21, 22}. O aumento de glicose intracelular é o principal determinante do dano tecidual causado pelo DM, dano este que pode ser reversível quando restaurada a normoglicemia, ou irreversível, mesmo revertida a hiperglicemia, pois se originou de alterações cumulativas em macromoléculas de vida longa²³. Os mecanismos bioquímicos propostos para explicar anormalidades estruturais e funcionais associadas com a exposição prolongada dos tecidos vasculares à hiperglicemia são: 1) formação de produtos avançados da glicação não-enzimática (AGEs); 2) aumento da atividade da aldose-redutase, levando a alterações decorrentes do aumento de sorbitol e redução de mio-inositol; 3) alterações de radicais livres e estado de oxidação; e 4) ativação da proteína creatinafosfoquinase (CPK) via acúmulo hiperglicemia-induzido de diacilglicerol²⁴. Tanto alterações redox causadas pelo aumento do fluxo na via do sorbitol, como o aumento da formação de espécies reativas de

oxigênio (ROS) hiperglicemia-induzido podem ser responsáveis por todas as outras alterações bioquímicas. Também a formação de AGEs, induzida pela hiperglicemia crônica do diabetes, além de causar dano tecidual direto, também pode aumentar a formação de ROS²⁵.

O controle glicêmico rigoroso, principal fator de prevenção de complicações microvasculares, tem mostrado ter um limitado efeito no desenvolvimento da doença macrovascular^{21, 22}. Dados do acompanhamento de mais longo prazo dos pacientes com DM tipo 1 que participaram do DCCT mostraram redução de 57% do risco de mortalidade por doenças cardiovasculares nos pacientes que inicialmente tinham sido alocados para o controle metabólico intensivo²⁶. Esses mesmos efeitos foram também demonstrados em pacientes com DM tipo 2 e hipertensão, os quais representam 90% dos pacientes com DM²⁷, associando controle da pressão arterial houve risco reduzido de complicações.

Apesar disso, intervenções para normalizar a glicemia, tiveram resultados inconsistentes em estudos mais recentes realizados em pacientes criticamente doentes, os quais não conseguiram demonstrar uma melhora significativa na mortalidade com o controle glicêmico intensivo ou mesmo apresentaram risco maior de mortalidade. O controle glicêmico recomendado é hemoglobina glicada (HbA1c) de 7%, já que reduções maiores não trouxeram benefícios, segundo ensaios clínicos recentes que puseram em evidência o risco de hipoglicemia grave resultante de tais esforços^{28, 29, 30}.

No estudo ADVANCE, uma estratégia de controle glicêmico intensivo que reduziu o valor médio da HbA1c para 6,5%, não apresentou nenhuma evidência de redução nos eventos macrovasculares e na taxa de morte por qualquer causa ou por causas cardiovasculares, entre os dois grupos de estudo²⁸. Esses dados divergem dos resultados do estudo ACCORD que apresentou um excesso de mortalidade e redução não significativa dos eventos cardiovasculares principais, que levou ao encerramento prematuro da estratégia

de controle glicêmico intensivo²⁹. Estes resultados identificam um prejuízo até então desconhecido da redução intensiva da glicemia em pacientes de alto risco com diabetes tipo 2. Especula-se que os mecanismos subjacentes ao excesso de mortalidade encontrado com controle intensivo da glicemia sejam decorrentes do nível inicial de hemoglobina glicada, o grau e ritmo de diminuição da glicemia, e os tratamentos utilizados para alcançar tal redução²⁹.

A partir de dados observacionais descrevendo a associação entre hemoglobina glicada e eventos cardiovasculares em uma metaanálise de estudos randomizados com controle glicêmico, uma redução de maior magnitude no valor da HbA1c pode ser necessária para produzir uma redução na taxa de eventos macrovasculares. A taxa de eventos macrovasculares inferior a outros estudos prévios em pacientes com diabetes tipo 2, possivelmente como uma consequência da maior utilização de estatinas, drogas antihipertensivas e agentes antiplaquetários²⁸.

No maior estudo multicêntrico (n=6.104) multinacional que testou o efeito do controle glicêmico rigoroso (alvo 81-108 mg/dl) em pacientes criticamente doentes, a maioria em ventilação mecânica, a mortalidade por causas cardiovasculares foi mais comum no grupo intensivo (41,6 vs 35,8%). Hipoglicemia grave foi também mais comum no grupo tratado intensivamente (6,8 vs 0,5%). O motivo para o aumento da mortalidade no grupo rigidamente controlado é desconhecido³¹. Os resultados deste estudo contrastam com o famoso estudo de Van den Berghe³² realizado em centro único que encontrou uma redução de 42% da mortalidade em pacientes criticamente doentes de uma unidade de terapia intensiva cirúrgica tratados com alvo glicêmico de 80-110 mg/dl.

O grupo controle do estudo NICE-SUGAR manteve um bom controle glicêmico médio (144 mg/dl) vs. 115mg/dl dos pacientes intensivamente manejados. Assim, os resultados deste estudo não contestaram a idéia de que o controle glicêmico em UTI é

importante. No entanto, eles sugerem que não é necessário obter valores alvo de glicemia <140 mg/dl e que um alvo altamente rigoroso de <110 mg/dl na realidade pode ser perigoso³¹.

Intervenções coronarianas percutâneas em pacientes com diabetes

Os limitados efeitos terapêuticos disponíveis com potencial para reduzir complicações cardiovasculares entre diabéticos, junto com o aumento mundial da prevalência de DM, resulta em aumento da fração de pacientes diabéticos que são submetidos à intervenção percutânea coronariana³³. Em nosso meio cerca de 23 % dos pacientes que são submetidos à intervenção coronariana percutânea são diabéticos³⁴.

O desfecho clínico após intervenção coronariana percutânea entre pacientes com DM é menos favorável que o desfecho entre pacientes sem DM, o que é demonstrado pela maior taxa de reestenose após angioplastia por balão^{35, 36} e, por colocação de stent coronariano^{37, 38, 39}. Estudos comparativos apontaram uma taxa de reestenose de 63% para a angioplastia convencional contra 36% para os stents em pacientes diabéticos⁴⁰, dados que foram ratificados pelo estudo STRESS (60% vs. 24%)⁴¹. O risco aumentado de reestenose após angioplastia com ou sem stent em pacientes diabéticos é primariamente devido a uma exagerada hiperplasia intimal reativa que provoca, tardiamente, o decréscimo na área do lúmen do vaso. Parte do ganho luminal adquirido imediatamente após o procedimento fica comprometido, reduzindo-se novamente a luz do vaso tratado⁴². Em análise de alguns ensaios clínicos, o diabetes demonstrou ser um forte preditor para reestenose, com risco de quase 50% no vaso alvo revascularizado em 1 ano de seguimento⁴³.

Quadros e colegas demonstraram que a taxa de sucesso clínico da intervenção coronariana com implante de stent, correspondente a estenose residual menor do que 30% e ausência de eventos cardiovasculares maiores na internação, foi menor nos pacientes

diabéticos (88% vs 92%; $P = 0,05$). Em relação ao seguimento tardio dos pacientes, observaram que os diabéticos apresentaram taxas de eventos em um ano maiores do que os não diabéticos, sendo a presença de DM associada com reestenose clínica⁴⁴.

Apesar do maior risco relacionado com procedimento percutâneo, em pacientes com DM, existem muitas dúvidas sobre a terapia ideal para pacientes com múltiplos vasos acometidos e com DM. O estudo BARI-2D não acrescentou respostas a questão de tratamento ideal no DM, uma vez que foram selecionados pacientes diabéticos com diagnóstico angiográfico de DAC estável, com meta para atingir níveis de HbA1c $< 7,0\%$ e não foram incluídos casos agudos. Na comparação entre tratamento clínico otimizado e intervenção coronária percutânea houve igualdade de resultados no seguimento tardio e, na comparação com a cirurgia, essa ofereceu melhor resultado aos cinco anos de evolução, porém não houve diferença na sobrevida livre de eventos cardiovasculares adversos maiores entre os grupos⁴⁵.

A introdução dos *stents* farmacológicos foi um importante avanço da cardiologia intervencionista na última década, considerando-se o benefício clínico em pacientes com maior risco de reestenose, como pacientes com DM⁴⁶. Em uma análise de 525 pacientes com DM incluídos em ensaios clínicos e acompanhados por 9 meses, os *stents* farmacológicos diminuíram as taxas de revascularizações (5,8% vs. 22,3%; $p < 0,0001$) quando comparados aos *stents* convencionais⁴⁷.

A segurança e eficácia da utilização de stent eluído em medicamento foram demonstradas em estudos observacionais, os quais foram baseados em registros e envolveram aproximadamente 20.000 pacientes. Em uma população de diabéticos do “mundo real”, o implante de stent farmacológico quando comparado ao implante de stent metálico convencional esteve associado a menores taxas de mortalidade, reinfarto e revascularização do vaso alvo no seguimento de 18 meses⁴⁸ e 15 meses⁴⁹. Por outro lado, os

estudos randomizados que compararam a utilização de stent farmacológico e stent convencional em portadores de DM, de modo geral, foram compostos de amostras não suficientes do ponto de vista estatístico para estabelecer diferenças em desfechos clínicos⁵⁰.

Em uma metaanálise envolvendo 35 estudos e 14.799 sujeitos, sendo 26% diabéticos, para comparar a eficácia e a segurança de dois tipos de *stents* farmacológicos e o stent metálico em indivíduos com e sem diabetes mellitus, o *stent* farmacológico foi associado com a redução nas taxas de revascularização do vaso alvo. No entanto os resultados sugerem relação entre a mortalidade geral e à duração da dupla terapia antiplaquetária, principalmente nos pacientes diabéticos⁵¹.

Portanto, apesar das intervenções coronarianas percutâneas desempenharem um papel fundamental no manejo dos pacientes com cardiopatia isquêmica, anormalidades vascular e metabólicas características do DM resultam em maior incidência de reestenose, complicações e pior evolução clínica.

Mecanismos responsáveis pelo pior prognóstico de pacientes diabéticos após intervenções coronarianas percutâneas

Reestenose

A reação de reparo vascular após lesão caracteriza-se por crescimento neointimal e remodelamento vascular, que são os principais determinantes do calibre luminal final. Análises seriadas por ultrassom endovascular demonstraram que o principal mecanismo para o maior risco de reestenose em pacientes diabéticos é a hiperplasia intimal que ocorre após a ICP com ou sem o uso de stents⁴². Embora, a reestenose após implante de stent coronário tem sido atribuída à proliferação neointimal, trombose e remodelamento negativo, a inflamação pode ser um gatilho para essas reações vasculares após implante de stent coronário. Estudos têm demonstrado uma acentuada ativação local e sistêmica de

resposta inflamatória após implante de stent, sugerindo que a inflamação pode desempenhar um papel importante na determinação da reestenose intra-stent⁵². O DM está associado com anormalidades hormonais e vasculares que podem acelerar o fenômeno de proliferação das células musculares lisas da camada neointimal do vaso após uma intervenção coronariana percutânea⁵³. Uma diminuição da capacidade de regeneração das células endoteliais após a lesão pelo balão de angioplastia, simultaneamente com alterações na produção local de vasodilatadores, anti-agregantes e substâncias antiproliferativas, promovem um efeito deletério no vaso, que culmina no processo de reestenose⁵⁴.

Estudos em animais ^{55, 56} demonstraram que na presença de DM as células musculares lisas do vaso são mais sensíveis às ações dos fatores pró-inflamatórios e trombóticos. Estes efeitos parecem ser influenciados por um receptor na superfície celular, que medeia a ação dos produtos avançados de glicação não-enzimática (AGEs), sendo que seu bloqueio em estudos experimentais e em humanos diminuiu a hiperplasia intimal pós-angioplastia ⁵⁷.

Além disso, a hiperglicemia pode promover efeitos proliferativos das células musculares lisas através da síntese e liberação de fatores de crescimento de fibroblastos no local da lesão, aumentando a reação inflamatória no interior do vaso⁵⁸. O comprometimento da microvasculatura também é maior nos diabéticos, que podem apresentar piores respostas e contribuir com deficiência endotelial⁵⁹.

Lesão de isquemia-reperusão

A lesão de isquemia-reperusão pode ocorrer como dano ao miocárdio após a restauração do fluxo sanguíneo após período de oclusão coronariana. De fato, este é um problema clínico que se associa à trombólise, angioplastia e cirurgia de revascularização miocárdica, que são comumente usadas para restabelecer o fluxo sanguíneo e minimizar o

dano ao coração decorrente de isquemia miocárdica grave. A lesão de isquemia-reperfusão inclui arritmias de reperfusão, dano microvascular, disfunção mecânica miocárdica reversível (miocárdio stunning) e morte celular (apoptose), que podem ocorrer individualmente ou em associação. Os principais mecanismos responsáveis pela lesão de isquemia-reperfusão são o aumento do estresse oxidativo e sobrecarga de cálcio (Ca^{2+})⁶⁰.

O estresse oxidativo, que se acompanha de maior formação de espécies reativas de oxigênio, modifica fosfolipídios e proteínas, levando à peroxidação lipídica e oxidação de grupos tiol, alterações que podem alterar a permeabilidade e configuração das membranas, além de produzir modificações funcionais de várias proteínas celulares. Estas alterações podem levar a alterações iônicas, tanto em cardiomiócitos, como em células musculares lisas das artérias coronárias e têm sido mostrado que podem ser revertidas com o uso de antioxidantes⁶¹.

Apoptose, ou morte celular programada, é uma forma distinta de destruição celular que se associa com a síntese de enzimas que degradam o seu próprio DNA. Os mecanismos subjacentes a apoptose que ocorre na isquemia-reperfusão são pouco conhecidos, mas podem desencadear condições hipóxicas e estresse oxidativo⁶².

Estresse Oxidativo

Um denominador comum dos processos de alteração de reparo e remodelamento vascular, característicos da reestenose e do processo de aterosclerose no DM, é o estresse oxidativo e a redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO). Estudos experimentais demonstraram que os processos redox têm importante papel na reação de reparo vascular⁶³. Em especial, a produção de ROS é proeminente imediatamente após a lesão e implica em ativação de NF- κ B⁶⁴ e outros sinalizadores. A sugestão de que o estresse oxidativo contribua significativamente para a reestenose sugere que os níveis plasmáticos de marcadores de estresse oxidativo possam ser preditores de reestenose⁶⁵. Portanto, o estresse

oxidativo após lesão vascular é um evento precoce transitório, que é paralelo às fases inflamatórias e proliferativas da resposta vascular. A produção de ROS na neointima e adventícia também foi documentada em estágios tardios do reparo vascular⁶⁶.

Em acordo com estas afirmações, estão os resultados benéficos do uso de antioxidantes, tais como o probucol⁶⁷ e superóxido dismutase humana recombinante⁶³, que podem reduzir estes mecanismos de pior prognóstico.

Classicamente são conhecidos os efeitos da insulina sobre o metabolismo dos substratos, mas este hormônio tem também muitos outros efeitos. No coração, a insulina tem efeitos sobre a melhor utilização dos substratos pelos cardiomiócitos⁶⁸, sobre o aumento do fluxo coronariano⁶⁹, atua como antiinflamatório⁷⁰, tem efeitos benéficos diretos na sobrevivência celular miocárdica^{71, 72} e efeitos antioxidantes^{62, 73}.

Para determinar a capacidade do sistema em resistir às condições de estresse oxidativo utiliza-se um método para avaliar a capacidade antioxidante total dos fluidos biológicos (TAS). Além disso, valores diminuídos podem estar associados a doenças causadas por concentrações aumentadas de radicais livres. O sistema de defesa antioxidante tem muitos componentes, uma deficiência em qualquer um destes componentes pode causar redução no estado antioxidante global do indivíduo

A presença de grupos carbonil em resíduos de aminoácidos protéicos (lisina, prolina, arginina e treonina) é um indicativo de estresse oxidativo⁷⁴.

Efeitos cardiovasculares da insulina e aplicações terapêuticas recentes

O conceito de que um coquetel metabólico, representado por uma solução contendo glicose, insulina e potássio (GIK), poderia proteger os cardiomiócitos dos efeitos da isquemia foi inicialmente introduzido por Sodi-Pallares em 1962⁷⁵. Muitos estudos

foram subsequentemente descritos. Na “era da reperfusão” um importante estudo avaliando apenas indivíduos com DM^{76, 77} reduziu a mortalidade dos pacientes que receberam insulina e glicose em 30% no primeiro ano de acompanhamento e 11% no seguimento adicional de 2,5 anos.

Em modelos animais de diabetes tem sido observado aumento de estresse oxidativo em vários tecidos, inclusive no tecido cardíaco, efeitos estes que podem ser revertidos pelo uso de insulina associada ou não a antioxidantes^{74, 78}. De especial interesse são os resultados do uso de insulina em experimentos com cardiomiócitos in vitro, os quais, após uso de peróxido de hidrogênio sofrem apoptose. A insulina adicionada ao meio previne a apoptose mediada pelo estresse oxidativo por ativar a PI3K (fosfatidil-inositol 3 quinase) e inibir o peptídeo BAD, proteína pró-apoptótica⁷³.

Um suporte indireto para o potencial benefício de um ótimo controle diabético é derivado de um estudo realizado pelo Diabetes Control e Complications Trial Group (DCCT)⁷⁹ realizado em diabéticos tipo 1 e identificou uma redução na espessura da camada íntima-média da artéria carótida no grupo que recebeu tratamento hipoglicemiante intensivo, comparado com o grupo tratado com hipoglicemiante convencional (HbA1c 7,2% e 9%, respectivamente). O nível de HbA1c foi identificado como sendo um preditor independente para a progressão da espessura de íntima-média⁷⁹. Estas diferenças foram notadas 6 anos após, mas não em 1 ano de seguimento, indicando um efeito tardio do controle do diabetes nas complicações macrovasculares. Em outro estudo, o grau de estresse oxidativo e ativação de monócitos, quando da intervenção coronariana, foi maior em pacientes com reestenose que naqueles sem reestenose e significativamente correlacionado com os níveis de LDL pré-procedimento⁸⁰. No mesmo estudo, a hipertensão foi mais freqüente e a necessidade de insulina foi 2 vezes maior entre pacientes com elevado nível de HbA1c comparado com normoglicêmicos, embora os níveis de LDL

tenham sido similares. É possível que HbA1c, um marcador para a glicação e controle glicêmico, possa também espelhar a gravidade do diabetes por refletir o perfil de risco total da doença.

Utilização da insulina em pacientes diabéticos submetidos a angioplastia coronariana na prevenção da reestenose e da lesão isquemia-reperfusão

Apesar da grande quantidade de estudos utilizando infusões de insulina associada ou não à glicose após infarto e CRM, não há estudos com seu uso após angioplastia coronariana eletiva em diabéticos. Os efeitos benéficos do uso da insulina nas condições citadas se devem a uma associação de seus efeitos em melhorar o metabolismo miocárdico, em causar vasodilatação, reduzir a inflamação e o estresse oxidativo. Muitos pacientes nestas condições sofrem lesão isquemia-reperfusão, quer seja pelo uso de trombolíticos, realização de angioplastia primária ou cirurgia de revascularização miocárdica. É possível que o uso de insulina nestes estudos tenha oferecido benefício em atenuar a reestenose após intervenção coronariana percutânea, mas isto não foi observado especificamente.

Indolfi e cols avaliaram modelo experimental de hiperplasia neointimal induzida por balão em ratos diabéticos tratados ou não com insulina, observando que a lesão vascular induzida não se associava a aumento de formação da neoíntima, primeiro achado que difere do que ocorre em humanos. Além disto, o uso de insulina exógena, via subcutânea, por 14 dias, aumentou a insulinemia dos animais e levou à hiperplasia de neoíntima, o que levou os autores a sugerirem que a hiperinsulinemia, mais do que a hiperglicemia, causava esta alteração, e que a insulina deveria ser usada com cuidado em pacientes diabéticos⁸¹. O uso de insulina no modelo animal estudado apenas reduziu, mas não normalizou a hiperglicemia, de forma que esta não pode ser descartada como fator causal das lesões observadas. Estes resultados devem ser interpretados com cautela, tendo em vista a

diferença do modelo experimental para com o DM em humanos: o uso de estreptozotocina induz a uma síndrome hiperglicêmica muito próxima ao DM tipo 1 e a maioria dos pacientes diabéticos são do tipo 2. Nestes, outros fatores estão envolvidos na gênese das lesões coronarianas, os quais não estão presentes no modelo estudado por Indolfi e cols. Um dos fatores importantes presentes na vasta maioria dos pacientes com DM tipo 2 é a resistência à insulina, cujo efeito, este sim, pode estar ligado à aterogênese acelerada que estes pacientes apresentam, justamente por provável resistência à insulina em nível vascular⁸². Como pacientes com resistência à insulina usualmente apresentam hiperinsulinemia, a esta podem ser erroneamente atribuídos os efeitos adversos da resistência à insulina.

Além disto, os clássicos estudos DIGAMI e UKPDS nos indicam um caminho exatamente contrário a seguir: o uso de insulina exógena no diabetes, ao reduzir a glicemia e melhorar outros parâmetros alterados relacionados ao mau controle glicêmico, reduz o risco de complicações e de mortalidade em longo prazo^{22, 76, 77}.

Estudo comparando desfechos clínicos e angiográficos de pacientes diabéticos que foram submetidos à angioplastia eletiva em ocasião de ótimo controle glicêmico (HbA1c <7 %) versus controle glicêmico não ideal (HbA1c >7 %) demonstrou que pacientes com controle glicêmico ótimo obtiveram menores índices de reestenoses, reinternação por causa cardiológica e angina recorrente versus aqueles que apresentavam pior controle glicêmico por ocasião da angioplastia, quando reavaliados após 12 meses⁸³.

Em uma recente metaanálise envolvendo 26 estudos (n = 13.567), o risco relativo de morte com terapia insulínica intensiva foi de 0,93, em comparação com a terapia convencional e, em geral, essa tratamento aumentou o risco de hipoglicemia, mas não forneceu nenhum benefício na mortalidade em pacientes em estado crítico, além de sugerir

um benefício para os pacientes cirúrgicos em cuidados intensivos o que não se confirmou nos demais pacientes em UTI⁸⁴.

Portanto, idealmente, o melhor controle glicêmico possível deveria ser objetivado para a realização de intervenção coronária percutânea. Se o controle glicêmico agudo após o procedimento é efetivo na redução destas complicações, é desconhecido.

Referências:

1. Sanz J, Fayad ZA (2008) Imaging of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature* 451: 953-7
2. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. (2008) Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 117: e25-146
3. Cesse EAP, Carvalho EF, Souza WV, Luna CF (2009) Tendência da mortalidade por DAC. *Arq Bras Cardiol* 93(5) : 454-60
4. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D (1993) Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 16:434-44
5. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Nelson DE, Engelgau MM, Vinicor F, Marks JS (2000) Diabetes trends in the U.S.: 1990-1998. *Diabetes Care* 23:1278-83
6. Schaan B, Harzeim, E, Gus, I (2004) Perfil de risco cardíaco no diabetes mellitus e na glicemia de jejum alterada. *Revista de Saúde Pública* 34:1-8
7. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H (2004) Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27:1047-53
8. Gu K, Cowie CC, Harris MI (1999) Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 281:1291-7
9. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M (1998) Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339:229-34
10. Evans JMM, Wang J, Morris AD (2002) Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 324:939
11. Lee CD, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL (2004) Cardiovascular Events in Diabetic and Nondiabetic Adults With or Without History of Myocardial Infarction. *Circulation* 109: 855-60
12. Bloomgarden ZT (2003) Cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 26:230-7
13. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC, Sowers JR (1999) Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 100:1134-46
14. Schaan BD, Quadros A, Sarmiento-Leite R, Gottschall CAM (2006) Diabetes e Implante de Stents Coronarianos: Experiência de Um Centro de Referência em Cardiologia Intervencionista. *Arq Bras Endocrinol Metab* 50 (1): 38-45
15. Quadros AS, Sarmiento-Leite R, Bertoluci M, Duro K, Schmidt A, de Lucca G Jr, Schaan BD (2007) Angiographic coronary artery disease is associated with progressively higher levels of fasting plasma glucose. *Diabetes Res Clin Pract* 78(3):435-6
16. Ledru F, Theroux P, Lesperance J, Laurier J, Ducimetiere P, Gueronprez JL, Diebold B, Blanchard D (1999) Geometric features of coronary artery lesions favoring acute occlusion and myocardial infarction: a quantitative angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 33:1353-61
17. Ledru F, Ducimetiere P, Battaglia S, Courbon D, Beverelli F, Guize L, Gueronprez JL, Diebold B (2001) New diagnostic criteria for diabetes and

- coronary artery disease: insights from an angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 37:1543-50
18. Fukumoto H, Naito Z, Asano G, Aramaki T (1998) Immunohistochemical and morphometric evaluations of coronary atherosclerotic plaques associated with myocardial infarction and diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb* 5:29-35
 19. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L (2001) Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24:683-9
 20. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D (1993) Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 16:434-44
 21. (1993) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 329:977-86
 22. (1998) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352:837-53
 23. Nishikawa T, Edelstein D, Brownlee M (2000) The missing link: a single unifying mechanism for diabetic complications. *Kidney Int Suppl* 77:S26-30
 24. Koya D, King GL (1998) Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 47:859-66
 25. Brownlee M (2005) The Pathobiology of Diabetic Complications: A Unifying Mechanism. *Diabetes* 54:1615-25
 26. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B (2005) Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group *N Engl J Med*. 22; 353(25):2643-53.
 27. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HAW, Matthews DR UKPDS (2008) Long-Term Follow-up after Tight Control of Blood Pressure in Type 2 Diabetes. *N Eng J Med* 359:1565-76
 28. The ADVANCE Collaborative Group. (2008) Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2560-72
 29. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (2008). Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2545-59.
 30. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. the VADT Investigators (2009) Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360:129-39.
 31. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D et al. NICE-SUGAR Study Investigators (2009) Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360: 1283– 97
 32. Van Den Berghe G, Wouters, P, Weekers, F, Verwaest, C, Bruyninckx, F, Schetz, M, Vlasselaers, D, Ferdinande, P, Lauwers, P, Bouillon, R. (2001) Intensive insulin therapy in critically ill patients. *New England Journal of Medicine* 345:1359-67.
 33. Ghosh J, Weiss MB, Kay RH, Frishman WH (2003) Diabetes mellitus and coronary artery disease: therapeutic considerations. *Heart Dis* 5:119-28
 34. Quadros AS, Sarmiento Leite RE, Gottshall CA, Schaan BD (2004) Evolução clínica intra-hospitalar e em um ano de pacientes com diabetes mellitus tratados com

- angioplastia coronariana com implante de stents. *Arq Bras Endocrinologia e Metabologia* 48:S558
35. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SSP, et al (1995) Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transmural coronary angioplasty . *Circulation* 91:979-89
 36. Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Yeh W, Kelsey SF, Currier J. Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1996; 94:1818-25
 37. Carrozza JP, Jr., Kuntz RE, Fishman RF, Baim DS (1993) Restenosis after arterial injury caused by coronary stenting in patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 118:344-9
 38. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, Mehran R, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wu H, Popma JJ, Leon MB (1998) The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 32:584-9
 39. Elezi, S., Kastrati, A., Pache, J., Wehinger, A., Hadamitzky, M., Dirschinger, J., Neumann, F. J., and Schomig, A. (1998) Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 32, 1866-1873
 - Van Belle E, Bauters C, Hubert E, Bodart JC, Abolmaali K, Meurice T, McFadden EP, Lablanche JM, Bertrand ME (1997) Restenosis rates in diabetic patients: a comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels. *Circulation* 96:1454-60
 41. Savage MP, Fischman DL, Rake R, Leon MB et al (STRESS Investigators) (1998) Efficacy of Coronary Stenting Versus Balloon Angioplasty in Small Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 31:307-11
 42. Kornowski R, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Bucher TA, Hong MK, Popma JJ, Leon MB (1997) Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 95:1366-9
 43. Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:2082-9.
 44. Quadros AS, Sarmiento Leite RE, Gottshall CA, Schaan BD (2004) Evolução clínica intra-hospitalar e em um ano de pacientes com diabetes mellitus tratados com angioplastia coronariana com implante de stents. *Arq Bras Endocrinologia e Metabologia* 48:S558
 45. The BARI 2D Study Group. (2009) A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease – BARI-2D *New Engl J Med* 2009; 360: 2503-15
 46. Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ (2004) A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet* 364(9434):583-91
 47. Quadros A, Diemer F, Lima T, Abdalla R, Vizotto M, Gottschall CAM, Schaan BD (2007) Intervenção Coronária Percutânea no Diabetes Mellitus: Análise da Prática Médica Atual. *Arq Bras Endocrinol Metab* 51/2:327-33
 48. Garg P, Normand SL, Silbaugh T, Wolf R, Zelevinsky K, Lovett A, Varma M, Zhou Z, Mauri L (2008) Drug-Eluting or Bare-Metal Stenting in Patients with Diabetes Mellitus-Results From the Massachusetts Data Analysis Center Registry. *Circulation*
 49. Maeng M, Jensen LO, Kaltof A, Hansen HHT, Bottcher M, Lassen JF, Thayssen P, Krusell LF, Rasmussen K, Pedersen L, Sorensen HT, Johnsen SP, Thuesen L (2008)

- Comparison of Stent Thrombosis, Myocardial Infarction and Mortality Following Drug-Eluting Versus Bare-Metal Stent Coronary Intervention in Patients With Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 102: 165-72
50. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, Lezo JS, Goy JJ (2007) Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 370: 937–48
 51. Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC et al (2008) Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ* 337:a1331
 52. Li JJ et al (2007) Coronary restenotic reduction of drug-eluting stenting may be due to its anti-inflammatory effects. *Medical Hypotheses* 69: 1004-9
 53. Aronson D, Bloomgarden Z, Rayfield EJ (1996) Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 27:528-535.
 54. Scott-Burden T, Vanhoutte PM (1994) Regulation of smooth muscle cell growth by endothelium-derived factors. *Tex Heart Inst J* 21:91-97.
 55. Murphy LJ, Ghahary A, Chakrabarti S (1990) Insulin regulation of IGF-I expression in rat aorta. *Diabetes* 39:657-662.
 56. Kanzaki T, Shinomiya M, Ueda S, Morisaki N, Saito Y, Yoshida S (1994) Enhanced arterial intimal thickening after balloon catheter injury in diabetic animals accompanied by PDGF beta-receptor overexpression of aortic media. *Eur J Clin Invest* 24:377-381.
 57. Marso SP, Giogi LV, Johnson WL, et al. Diabetes mellitus is associated with a shift in the temporal risk profile of in hospital death after percutaneous coronary intervention: an analysis of 25,223 patients over 20 years. *Am Heart J* 2002; 145:270-7.
 58. Brownlee M (2001) Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414:813-820.
 59. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T, Raskin P (2008) Hyperglycemia and Acute Coronary Syndrome. *Circulation* 117: 1-10
 60. Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, Makino N (2000) Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 47:446-456.
 61. Grover AK, Sanson SE, Fomin VP (1992) Peroxide inactivates calcium pumps in pig coronary artery. *Am J Physiol* 263: 537-43
 62. Aikawa R, Nawano M, Gu Y, Katagiri H, Asano T, Zhu W, Nagai R, Komuro I (2000) Insulin prevents cardiomyocytes from oxidative stress-induced apoptosis through activation of PI3 kinase/Akt. *Circulation* 102:2873-79
 63. Leite PF, Danilovic A, Moriel P, Dantas K, Marklund S, Dantas AP, Laurindo FR (2003) Sustained decrease in superoxide dismutase activity underlies constrictive remodeling after balloon injury in rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:2197-2202.
 64. Souza HP, Souza LC, Anastacio VM, Pereira AC, Junqueira ML, Krieger JE, da Luz PL, Augusto O, Laurindo FR (2000) Vascular oxidant stress early after balloon injury: evidence for increased NAD(P)H oxidoreductase activity. *Free Radic Biol Med* 28:1232-1242.
 65. Wykretowicz A, Dziarmaga M, Szczepanik A, Guzik P, Wysocki H (2003) Prospective evaluation of hydroperoxide plasma levels and stable nitric oxide end products in patients subjected to angioplasty for coronary artery disease. *Int J Cardiol* 89:173-178.

66. Rey FE, Pagano PJ (2002) The reactive adventitia: fibroblast oxidase in vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22:1962-1971.
67. Tardif JC, Cote G, Lesperance J, Bourassa M, Lambert J, Doucet S, Bilodeau L, Nattel S, de Guise P (1997) Probucol and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. Multivitamins and Probucol Study Group. *N Engl J Med* 337:365-372.
68. Zorzano A, Sevilla, L, Camps, M, Becker, C, Meyer, J, Kammermeier, H, Muñoz, P, Gumà, A, Testar, X, Palacín, M, Blasi, J, Fischer, Y. (1997) Regulation of glucose transport, and glucose transporters expression and trafficking in the heart: studies in cardiac myocytes. *American Journal of Cardiology* 80:65A-76A.
69. Sundell J, Knuuti, J. (2003) Insulin and myocardial blood flow. *Cardiovascular Research* 57:312-9
70. Hansen T, Thiel, S, Wouters, PJ, Christiansen, JS, Van Den Berghe, G. (2003) Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 88:1082-8
71. Jonassen A, Sack, MN, Mjos, OD, Yellon, DM (2001) Myocardial protection by insulin at reperfusion requires early administration and is mediated via Akt and p70s6 kinase cell-survival signaling. *Circulation Research* 89:1191-1198.
72. Gao F, Gao, E, Yue, TL, Ohlstein, EH, Lopez, BL, Christopher, TA, Ma, XL (2002) Nitric oxide mediates the antiapoptotic effect of insulin in myocardial ischemia-reperfusion: The roles of PI3-kinase, Akt, and endothelial nitric oxide synthase phosphorylation. *Circulation* 105:1497-1502.
73. Zobali F, Avci A, Canbolat O, Karasu C (2002) Effects of vitamin A and insulin on the antioxidative state of diabetic rat heart: a comparison study with combination treatment. *Cell Biochem Funct* 20:75-80.
74. Levine, R. L., Garland, D., Oliver, C. N., Amici, A., Climent, I., Lenz, A. G., Ahn, B. W., Shaltiel, S., and Stadtman, E. R. (1990) Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol* 186, 464-478
75. Sodi-Pallares D, Testelli, MR, Fishleder, BL, Bisteni, A, Medrano, GA, Friedland, C, De Micheli, A. (1962) Effects of an intravenous infusion of potassium-insulina-glucose solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 9:166-181.
76. Malmberg K, Ryden, L, Efendic, S. (1995) Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI Study): effects on mortality at 1 year. *Journal American College Cardiology* 26:57-65.
77. Malmberg K, for the DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group (1997) Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *British Medical Journal* 314:1512-1515.
78. Strother RM, Thomas TG, Otsyula M, Sanders RA, Watkins JB, 3rd (2001) Characterization of oxidative stress in various tissues of diabetic and galactose-fed rats. *Int J Exp Diabetes Res* 2:211-216.
79. Nathan DM, Lachin J, Cleary P, et al (2003) Diabetes Control and Complications Research Group. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus *N Engl J Med* 348:2294-303.
80. Cipollone F, Fazio M, Iezzi A, et al. High pre-procedural non-HDL cholesterol is associated with enhanced oxidative stress and monocyte activation after coronary angioplasty: possible implications in restenosis. *Heart* 2003; 89:773-9.

81. Indolfi C, Torella D, Cavuto L, Davalli AM, Coppola C, Esposito G, Carriero MV, Rapacciuolo A, Di Lorenzo E, Stabile E, Perrino C, Chieffo A, Pardo F, Chiariello M (2001) Effects of balloon injury on neointimal hyperplasia in streptozotocin-induced diabetes and in hyperinsulinemic nondiabetic pancreatic islet-transplanted rats. *Circulation* 103:2980-2986.
82. Dandona P, Chaudhuri A, Bandyopadhyay A (2003) The potential influence of inflammation and insulin resistance on the pathogenesis and treatment of atherosclerosis-related complications in type 2 diabetes. *J Clinical Endocrinology e Metabolism* 88:2422-9.
83. Corpus RA, George PB, House JA, Dixon SR, Ajluni SC, Devlin WH, Timmis GC, Balasubramaniam M, O'Neill WW (2004) 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* 43:8-14.
84. Griesdale DEG, Souza RJ, van DAM RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, Dhaliwal R, Henderson WR, Chittock DR, Finfer S, Talmor D (2009) Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients. *Canadian Med Assoc J* 180: 8

Hipótese:

A infusão de insulina contínua objetivando normalização da glicemia reduz o estresse oxidativo quando comparada ao esquema de insulina convencional (subcutânea) em pacientes diabéticos submetidos à angioplastia coronariana eletiva com implante de *stent*.

Objetivo:

Avaliar os efeitos metabólicos e sobre o estresse oxidativo em curto prazo de uma infusão de insulina contínua objetivando normalização da glicemia em pacientes diabéticos submetidos a angioplastia coronariana eletiva, com implante de *stent*.

Objetivos específicos:

1) Implementar um protocolo de infusão contínua de insulina que rápida e efetivamente reduza e mantenha a glicemia de pacientes diabéticos submetidos a angioplastia coronariana eletiva;

2) Avaliar glicemia, hemoglobina glicada, insulinemia e resistência à insulina (pela avaliação do HOMA-IR) imediatamente após angioplastia coronariana eletiva e o efeito da infusão de insulina/normalização da glicemia por 24 horas sobre estes parâmetros.

3) Avaliar o estresse oxidativo imediatamente após angioplastia coronariana eletiva através da medida plasmática de TAS (avalia capacidade antioxidante total) e carbonilas (marcador precoce de oxidação protéica) e o efeito da infusão de insulina/normalização da glicemia por 24 horas sobre estes parâmetros.

**Diabete e Gravidade da Doença Arterial Coronariana na Intervenção Coronária
Percutânea**

Diabetes and Coronary Artery Severity in Percutaneous Coronary Intervention

Simone de Souza Fantin^{1,2}; Marco Vugman Wainstein^{1,2}; Carísi Anne Polanczyk^{1,2}; Maria Karolina Feijó¹; Priscila Ledur¹; Beatriz D'Agord Schaan⁴

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

² Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

³ Departamento de Biofísica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

⁴ Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Palavras Chave:

Diabetes Mellitus tipo 2; Doença Arterial Coronariana; Intervenção Coronária Percutânea

Key words: Diabete mellitus; coronary artery disease; percutaneous coronary interventions

Apoio: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS 05/19366), CNPq e Fundação de Incentivo a Pesquisa (FIPE - Hospital de Clínicas de Porto Alegre).

Não há conflito de interesse para declarar.

RESUMO

Fundamento: Pacientes com diabetes mellitus e doença arterial coronariana (DAC) são freqüentemente considerados para revascularização miocárdica, mas sabe-se que aqueles submetidos à intervenção coronariana percutânea (ICP) têm maior risco de complicações e reestenose.

Objetivos: Avaliar gravidade e extensão angiográfica da DAC em pacientes com diabetes tratados com ICP.

Métodos: Estudo transversal. Diabetes foi diagnosticado pelo histórico pessoal positivo, glicemia capilar ≥ 126 mg/dL (jejum) ou >200 mg/dL (acaso). Extensão da DAC: [I] lesão única $>50\%$ lúmen do vaso; [II] duas lesões $>50\%$ lúmen ou reestenose de ICP prévia; [III] lesão $>50\%$ no tronco da coronária esquerda; [IV] lesão $>50\%$ em 3 vasos ou enxerto venoso. **Resultados:** Em 13 meses foram realizadas 617 ICP, implante de 718 *stents*, 569 pacientes consecutivos, dos quais 177 (32,2%) tinham DM. Havia DAC grave (categorias III e IV) em 51,2% dos pacientes com diabetes vs 37,6% daqueles sem diabetes ($p < 0,001$). Indivíduos sem DM apresentaram DAC de menor gravidade, acometendo apenas um vaso, ao serem comparados aos com DM (38,5% vs 27,9%, $p < 0,001$).

Conclusões: Existe associação entre diabetes e gravidade angiográfica da DAC em pacientes submetidos à ICP.

ABSTRACT

Fundament: Patients with diabetes mellitus and coronary artery disease (CAD) are frequently considered for myocardial revascularization; however, it is well-known that patients submitted to percutaneous coronary intervention (PCI) are prone to more complications and restenosis.

Aims: To evaluate the association between severity and extension of CAD with the presence of diabetes in patients submitted PCI.

Methods: Cross-sectional study. Diabetes was diagnosed by personal history of the disease, fasting blood glucose ≥ 126 mg/dL or non-fasting >200 mg/dL. CAD severity: [I] single lesion $>50\%$ stenosis; [II] 2 lesions $>50\%$ stenosis or in-stent restenosis; [III] $>50\%$ left main coronary stenosis; [IV] $>50\%$ stenosis 3 vessel disease or bypass graft stenosis $>50\%$. **Results:** In 13 consecutive months, 617 PCIs with 718 stents were performed in 569 patients; 177 patients (32%) had diabetes. Severe CAD (III and IV) was found in 51.2% of patients with diabetes compared to 37.6% without diabetes ($p=0.001$). CAD was less severe in subjects without diabetes *vs* those with diabetes (38.5% and 27.9%, $p<0.001$).

Conclusions: There is a significant correlation between the presence of DM and the severity of CAD in patients submitted to PCI.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) está associado a risco aumentado de doença cardiovascular¹, o que reduz sua expectativa de vida em 5 a 10 anos². Haffner e cols mostraram que o risco de morte cardiovascular em pacientes com DM é semelhante àquele observado em indivíduos não diabéticos com infarto agudo do miocárdio prévio³.

O emprego do ultrassom intravascular demonstrou que pacientes com DM exibem comprometimento arterial extenso e difuso, embora modesto quanto à gravidade da estenose⁴. Estudos que avaliaram o conteúdo de células musculares lisas nos ateromas de pacientes com DM demonstram que há uma tendência à formação de ateromas instáveis e mais vulneráveis à ruptura⁵. As razões para a aterosclerose acelerada manifestada nestes pacientes ainda não são completamente compreendidas; são sugeridos como mecanismos prováveis hiperglicemia, resistência insulínica e associação do DM a outros fatores de risco para DAC^{4,5}.

Pacientes com DM e DAC são freqüentemente considerados para realização de revascularização miocárdica com o objetivo de reduzir o risco de eventos cardiovasculares e melhorar sua qualidade de vida, mas estes pacientes, quando submetidos à intervenção coronária percutânea têm maior risco de complicações e reestenose^{6,7,8}. Estudo realizado em pacientes diabéticos com síndrome coronariana aguda que foram submetidos à angioplastia primária mostrou maior ocorrência de fenômeno de ausência de reperfusão miocárdica (*no reflow*) e maior área infartada no grupo com hiperglicemia, sugerindo que esta influenciaria no resultado do procedimento⁹. Corpus e colaboradores compararam os desfechos clínicos e angiográficos de pacientes com DM submetidos à angioplastia em ocasião de ótimo controle glicêmico vs. controle glicêmico não ótimo. Os pacientes do primeiro grupo apresentaram menores taxas de reestenose, reinternação e angina recorrente após 12 meses, sugerindo benefício do controle glicêmico ideal antes da angioplastia¹⁰.

O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de DM em pacientes tratados com intervenção coronariana percutânea em Serviço de Hemodinâmica de referência, avaliando a associação da presença de DM com a gravidade da doença arterial coronariana observada através de imagens angiográficas obtidas previamente à intervenção.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, onde foram incluídos consecutivamente todos os pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea no período compreendido entre 01 de novembro de 2006 a 30 de novembro de 2007, inclusive aqueles que não tiveram sucesso no procedimento. Pacientes que retornaram para nova intervenção, no mesmo ou em outro vaso, foram excluídos no retorno. Os pacientes foram submetidos a um questionário e coleta de sangue por punção digital para a realização do teste de glicemia capilar (Fitas reagentes, Optium, Abbott) antes da realização do procedimento. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (GPPG 06/036), e os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Foi compreendido como intervenção coronariana percutânea (ICP) o procedimento terapêutico mecânico de remodelamento da placa ateromatosa coronária, com ou sem implante de *stent*. Consideramos com DM os pacientes que informaram a doença e/ou vinham em tratamento farmacológico para a mesma, indivíduos com glicemia capilar igual ou superior a 126mg/dl em jejum mínimo de 8 horas ou acima de 200mg/dl independente do tempo de jejum ¹¹.

Foram analisados os resultados angiográficos obtidos por imagem contrastada das artérias epicárdicas: coronária esquerda (tronco, artéria descendente anterior e circunflexa), coronária direita, ramos coronários e enxertos venosos. O grau da lesão foi determinado através da interpretação e estimativa visual da angiografia coronária prévia e recente à ICP,

classificados em cinco níveis: [0], vaso sem lesão ateromatosa significativa; [I], vaso com lesão ateromatosa menor que 50%; [II], vaso com lesão ateromatosa maior do que 50%; [III], reestenose maior do que 50% intra-*stent* previamente implantado; [IV], vaso com duas lesões ateromatosas ou duas lesões em dois vasos, maiores do que 50%; [V], vaso com lesão sub-oclusiva ou oclusiva.

Os pacientes foram classificados em 4 categorias de acordo com a extensão da doença arterial coronariana (DAC): [I], lesão única acima de 50% do lúmen do vaso; [II], duas lesões acima de 50% do lúmen, consecutivas ou em dois vasos, ou reestenose de ICP prévia; [III], lesão acima de 50% no tronco da coronária esquerda; [IV], lesão maior do que 50% em 3 vasos ou em enxerto vascular (ponte de safena ou mamária).

Análise Estatística

As características clínicas dos pacientes e informações da intervenção foram analisadas usando proporções e o Teste chi-quadrado para variáveis categóricas e teste T de *Student* para variáveis contínuas. Teste de correlação de Spearman e de regressão logística foram usados para avaliar a associação entre DM ou glicemia elevada com a presença e gravidade da doença arterial coronariana. Os resultados estão apresentados com intervalo de confiança de 95%. Todos os valores de probabilidade reportados são bi-caudais, e valores de $p < 0,05$ foram aceitos como estatisticamente significativos. Todas as análises foram feitas utilizando o programa estatístico SPSS, versão 14.0.

RESULTADOS

No período de 13 meses, iniciado em novembro de 2006, foram realizadas 617 intervenções coronárias percutâneas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em 569 indivíduos. Dessas intervenções, 546 (88,5%) foram com implante de *stents*, sendo que em 146 (20,3%) delas foram tratadas duas ou mais lesões no mesmo procedimento. Foram

implantados 718 *stents*, uma média de 1,32 *stents* por ICP, sendo que apenas 7,4% foram *stents* eluídos em fármaco.

Na Tabela 1 apresentamos as variáveis clínicas e demográficas dos pacientes estudados, de acordo com a presença ou não de DM, e as características dos procedimentos realizados. Não houve diferença entre as variáveis clínicas e angiográficas presentes nos pacientes com e sem DM. Dos 549 pacientes incluídos, 161 (29,3%) tinham diagnóstico prévio de DM. Dezesesseis (2,9%) indivíduos desconheciam a presença da enfermidade, porém apresentaram o resultado da glicemia capilar no momento da admissão para o procedimento intravascular com nível igual ou superior a 126mg/dl, num período de 8 horas de jejum. Esses indivíduos foram classificados como diabéticos sem tratamento farmacológico.

Foram excluídas da análise da associação DM e DAC as intervenções (3,2%) realizadas no mesmo indivíduo os quais já haviam sido submetidos a outra intervenção coronariana num período inferior a 180 dias da primeira inclusão. Apenas 14 (2,3%) procedimentos não alcançaram a lesão alvo para tratamento percutâneo.

Entre os indivíduos com DM, 22% eram usuários de insulina subcutânea, 81 (45,8%) usavam algum hipoglicemiante oral, isolado ou associado a outro tipo de tratamento para o controle glicêmico. Considerando-se o controle glicêmico de acordo com faixas de glicemia de jejum nos pacientes com DM, encontramos 34,1% dos indivíduos com nível ideal (glicemia capilar até 110mg/dL), em 40,6% controle glicêmico razoável (glicemia capilar entre 111 e 160mg/dL) e ruim (>160mg/dL) em 25,4% dos pacientes analisados. Considerando-se o resultado do estudo angiográfico, 198 indivíduos (35,1%) tinham DAC significativa em um vaso, 148 pacientes (26,4%) DAC acometendo dois vasos diferentes ou reestenose de doença coronariana previamente tratada, e 207 (37%) foram

classificados como DAC grave, estendo-se por três vasos, ou tronco da coronária esquerda ou enxerto vascular.

Como pode ser observado na Figura 1, os pacientes com DM tiveram maior gravidade de extensão da DAC ao serem comparados aos sem DM, considerando os níveis glicêmicos observados. Presença de DAC grave (categorias III e IV) foi encontrada em 51,2% dos pacientes com DM submetidos à ICP comparados com 37,6% dos pacientes sem diabetes ($p < 0,001$). Indivíduos sem DM tiveram uma tendência maior a DAC de menor gravidade, acometendo apenas um vaso, do que os pacientes com DM com ou sem tratamento farmacológico (38,5% vs 27,9%, $p < 0,001$). Os pacientes com DM em uso de insulina apresentaram nível médio de glicemia capilar mais elevado do que os pacientes em vigência de outros tratamentos ($147,8 \text{ mg/dl} \pm 65,2$ vs $135,5 \text{ mg/dl} \pm 42 \text{ mg/dl}$, $p < 0,001$), e maior prevalência de DAC grave (41% vs 32,6%, $p < 0,05$), especialmente entre as mulheres em uso de insulina (57,9% vs 25% $p < 0,001$).

DISCUSSÃO

Em nosso estudo transversal onde foram incluídos 569 pacientes com implante de 718 *stents* durante 13 meses consecutivos observamos uma prevalência de 32% de DM entre os pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea. Houve uma associação entre a gravidade da doença aterosclerótica coronariana avaliada por angiografia com a presença de DM. Esta associação foi ainda mais marcante nos pacientes diabéticos em uso de insulina. Corroborando este achado, demonstramos que os níveis glicêmicos se associaram de forma significativa com a gravidade da doença aterosclerótica coronariana nos pacientes diabéticos.

Está amplamente documentado na literatura que a presença de DM representa um fator de risco independente para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares adversos,

incluindo infarto agudo do miocárdio e morte ^{1,3}. Da mesma forma, é reconhecido que pacientes com DM submetidos a intervenções coronarianas percutâneas com implante de *stent* apresentam uma taxa de reestenose significativamente superior aos apresentados em controles sem DM⁷. Interessantemente, em contrapartida, alguns estudos demonstram que doença coronariana presente em pacientes com DM é mais extensa e envolve vasos de menor calibre, mas não necessariamente com maior gravidade obstrutiva. A maior taxa de eventos cardiovasculares agudos em pacientes com DM poderia estar relacionada com as características de instabilidade presentes nas placas ateroscleróticas desses pacientes ^{4,5}.

A associação entre controle glicêmico rigoroso em pacientes diabéticos e desfechos cardiovasculares é controversa. Se por um lado, estudos recentes apontam para uma redução de eventos adversos em pacientes diabéticos que sofreram infarto agudo do miocárdio e receberam controle glicêmico rigoroso ¹², outros estudos não demonstraram benefício em reduzir a mortalidade e ocorrência de infarto do miocárdio em diabéticos que receberam controle glicêmico rigoroso ¹³. Cabe ser definido o papel do controle glicêmico rigoroso em pacientes com DM que são submetidos à implante de *stent* coronário.

Nossos achados corroboram com a hipótese de que pacientes com DM não apenas apresentam aterosclerose coronariana mais extensa e, eventualmente, com características mais instáveis, mas principalmente a gravidade da doença aterosclerótica é significativamente maior nestes pacientes. As taxas glicêmicas em jejum se associaram de forma linear com a gravidade da doença arterial coronariana. Esses resultados sugerem que maior taxa de reestenose pós-intervenções coronarianas percutâneas com *stent* em indivíduos com DM possa estar relacionada com a maior gravidade da doença aterosclerótica basal destes pacientes.

CONCLUSÕES

Pacientes com diabetes mellitus submetidos à intervenção coronária percutânea têm uma maior tendência a apresentar doença arterial coronária grave e/ou mais extensa do que nos indivíduos não portadores dessa moléstia.

REFERÊNCIAS

1. Kannel WB. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: Insights from the Frammingham study. *Am Heart J.* 1985 Nov;110(5):1100-07.
2. King H, Rewers MM. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group Global Estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. *Diabetes Care* 1993 Jan;16(1):157-77.
3. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998 Jul;339(4):229-34.
4. Ledru F, Theroux P, Lesperance J, Laurier J, Ducimetiere P, Guernonprez JL, Diebold B, Blanchard D. Geometric features of coronary artery lesions favoring acute occlusion and myocardial infarction: a quantitative angiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1999 apr;33(5):1353-61.
5. Fukumoto H, Naito Z, Asano G, Aramaki T. Immunohistochemical and morphometric evaluations of coronary atherosclerotic plaques associated with myocardial infarction and diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb.* 1998; 5(1):29-35.
6. Schaan BDA, Hairzheim, E, Gus, I. Cardiac risk profile in diabetes mellitus and impaired fasting glucose. *Revista de Saude Publica.* 2004 Aug;38(4):529-36.
7. Carrozza JP, Jr., Kuntz RE, Fishman RF, Baim DS. Restenosis after arterial injury caused by coronary stenting in patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1993 Mar; 118(5):344-49.
8. Moscoso I, Garcia LC, Dourado GO, Mauro MF, Caramori P, Coelho W, Lima V, Bueno R, Mangione JA. Influence of Diabetes Mellitus on immediate results of coronary stent: National Center for Cardiovascular Interventions (CENIC) data analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2006 Mar;86(3):181-90.
9. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, et al. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Jan; 41(1):1-7.
10. Corpus RA, George PB, House JA, Dixon SR, Ajluni SC, Devlin WH, Timmis GC, Balasubramaniam M, O'Neill WW. 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 Jan; 43(1):8-14.
11. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2010 Jan;33(Supl 1):S62-S69.
12. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Masoudi FA, Goyal A, Xiao L, Jones PG, Fiske S, Spertus JA. Glucose normalization and outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2009 Mar;169(5):438-46.
13. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Jun; 358(24):2545-59.

TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas e angiográficas dos pacientes estudados

Variáveis	DM (N=177)	Sem DM (N=372)	p
Idade (anos)	64,5 ± 10,2	62,3 ± 11,2	0,10
Sexo masculino (%)	111 (62,7)	264 (71,0)	0,08
Glicemia capilar (mg/dL)	138,5 ± 48,1	97,2 ± 12,1	0,05
Uso de insulina (%)	39 (22,03)	-	
Controle Glicêmico (%)			0,10
Bom	47 (34,1)		
Moderado	56 (40,6)		
Ruim	35 (25,4)		
Lesões tratadas (%)			0,10
1	130 (73,5)	273 (73,4)	
2	33 (18,7)	82 (22,0)	
3 ou +	11 (6,2)	17 (4,6)	
<i>Stent</i>	n = 229	n = 466	0,10
Metálico (BMS) (%)	208 (90,8)	437 (93,8)	
Farmacológico (DES) (%)	20 (8,7)	29 (6,2)	
Recoberto (Graft) (%)	01 (0,4)	0	
Vasos tratados (p/ ICP) (%)			0,10
ADAE	83 (36,9)	202 (42,9)	
ACX	45 (20)	61 (12,9)	
ACD	68 (30,2)	138 (29,3)	
Ramos	20 (8,9)	53 (11,3)	
TCE/OS	9 (4,0)	17 (3,6)	
Diâmetro Nominal do <i>Stent</i> (mm)	2,95 ± 0,5	2,93 ± 0,4	0,20
Comprimento do <i>Stent</i> (mm)	17,81 ± 5,0	17,78 ± 4,8	0,20

DM= Diabetes mellitus. ICP= Intervenção coronariana percutânea. BMS= Stent comum. DES= Stent eluído em fármaco. ADAE= Artéria descendente anterior esquerda. ACX= Artéria circunflexa. ACD= Artéria coronária direita. TCE= Tronco da coronária esquerda. PS= Ponte de safena. N° expresso como média ± desvio padrão ou n e porcentagem entre parênteses.

FIGURAS

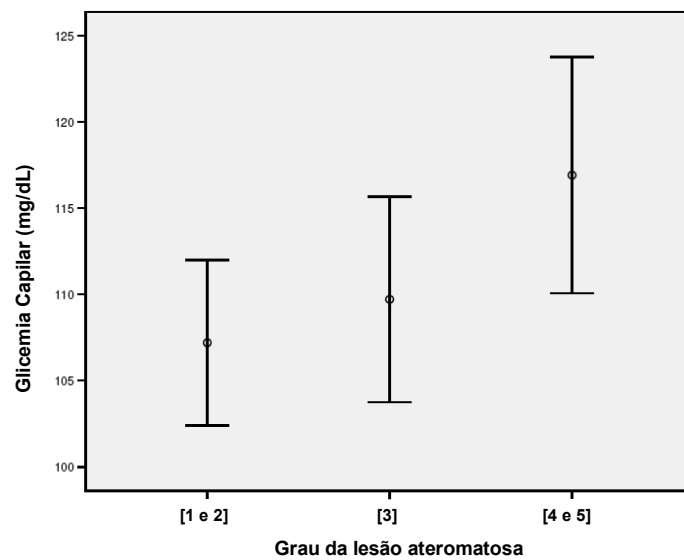


Figura 1. Associação entre a classificação da lesão ateromatosa (Doença Arterial Coronariana) e o nível glicêmico (teste capilar) dos pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea.

Artigo Original 2

Estresse Oxidativo após Insulina Intravenosa em Pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 Submetidos a Intervenção Coronária Percutânea com Stent: Ensaio Clínico Randomizado

Simone de Souza Fantin^{1,2}; Marco Vugman Wainstein^{1,2}; Carísi Anne Polanczyk^{1,2}; Priscila Ledur¹, Carmen Maria Lazzari¹, Cristini Klein³; Fernanda Hackenhaar³, Mara Benfato³; Beatriz D'Agord Schaan⁴

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

² Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

³ Departamento de Biofísica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

⁴ Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Palavras Chave:

Diabetes Mellitus tipo 2; Insulina; Estresse Oxidativo; Intervenção Coronária Percutânea

Apoio: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS 05/19366), CNPq e Fundação de Incentivo a Pesquisa (FIPE - Hospital de Clínicas de Porto Alegre).

Não há conflito de interesse para declarar.

Registro no **Clinical Trial** sob o N° NCT00967642, www.clinicaltrials.gov

Artigo submetido à publicação no J Clin Endocrinol Metab em 02/ 2010

Aceito para publicação no J Clin Endocrinol Metab em 06/ 2010

RESUMO

Contexto / Objetivo: O objetivo do estudo foi avaliar o efeito da normalização da glicemia através da infusão de insulina via intravenosa (IV) por 24 h sobre os marcadores do estresse oxidativo em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM) submetidos à intervenção coronária percutânea (ICP) com stent.

Pacientes / Métodos: Este foi um estudo prospectivo, aberto, randomizado e controlado, comparando infusão de insulina intravenosa contínua por 24 h visando glicemia inferior a 110 mg/dl (TII; n = 35) ao tratamento padrão (TP; n = 35) com insulina regular subcutânea se glicemia superior a 200 mg/dl. As amostras de sangue para glicemia, hemoglobina glicada, lipídios e marcadores de estresse oxidativo (capacidade antioxidante total e carbonila) foram coletadas ao término do procedimento e 24 horas após a ICP.

Resultados: Sessenta e quatro pacientes foram incluídos. A idade média foi de $60,5 \pm 10$ anos, 60% eram homens, hemoglobina glicada era de $8,1 \pm 1,8\%$ (TII) vs $7,6 \pm 1,6\%$ (TP) ($P = 0,39$). O grupo de tratamento intensivo com insulina (TII) apresentou menor glicemia ($P = 0,006$) e maior insulinemia ($P < 0,001$). A insulina não demonstrou mudança na oxidação de proteínas (carbonilas, $P = 0,70$ e capacidade antioxidante total, $P = 0,33$).

Conclusões: Insulina intravenosa contínua por 24 horas aumentou os níveis de insulina e impediu a hiperglicemia. A infusão de insulina não evitou o aumento dos marcadores de estresse oxidativo em 24 horas, e não foram observadas diferenças entre os grupos TII e TP após ICP com stent.

INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus é associado com maior incidência de doença cardiovascular aterosclerótica, que determina aumento da mortalidade e morbidade em relação aos pacientes sem diabetes. Pacientes com diabetes mellitus tem maior índice de reestenose e piores resultados clínicos após procedimentos de revascularização do miocárdio do que aqueles sem a doença (1). A hiperglicemia ativa fatores de transcrição pró-inflamatórios, com concomitante aumento na expressão de metaloproteinases de matriz e fator tecidual de células mononucleares, um aumento de marcadores inflamatórios (TNF- α , IL-6) e estresse oxidativo no plasma (2), possíveis contribuintes para estes piores resultados.

Redução nas taxas de revascularização do vaso alvo, reinternação por causa cardíaca, angina recorrente, após intervenção coronária percutânea (3) e mortalidade após revascularização do miocárdio (4) podem ser alcançadas mediante a obtenção de um controle glicêmico ideal em pacientes com diabetes antes desses procedimentos. Além disso, o controle glicêmico a longo prazo é importante na redução da morbidade e mortalidade cardiovascular em pacientes com diabetes (5). Sabe-se que o controle rígido dos diversos fatores de risco cardiovasculares usualmente associados ao DM determina menor morbidade e mortalidade nos pacientes de alto risco, incluindo controle intensivo da hiperglicemia (1, 6). A infusão endovenosa de insulina é uma estratégia para manter o controle glicêmico rigoroso em unidades de terapia intensiva e coronariana, mas seu uso em pacientes com diabetes imediatamente após a angioplastia, uma situação em que suas propriedades antiinflamatórias (7) e ações antioxidantes (8) poderão revelar-se benéficas, não foi testado.

Indivíduos diabéticos geralmente apresentam maior gravidade das lesões ateromatosas, maior extensão da doença e presença de múltiplas co-morbidades(9) e a taxa

de sucesso clínico da ICP com implante de *stent* é menor (10), além disso, elevada resistência à insulina aumenta o risco cardiovascular em 2,5 vezes(11).

Os mecanismos responsáveis pelo pior prognóstico de pacientes diabéticos após intervenções coronarianas percutâneas são: reestenose, estresse oxidativo, lesão de isquemia-reperfusão e apoptose (10, 11, 12). Apesar das intervenções coronarianas percutâneas desempenharem um papel fundamental no manejo dos pacientes com cardiopatia isquêmica, anormalidades vasculares e metabólicas características do DM resultam em maior incidência de reestenose e complicações, conseqüentemente, pior evolução clínica (10). O risco aumentado de reestenose após angioplastia com ou sem *stent* em pacientes diabéticos é primariamente devido a uma exagerada hiperplasia intimal reativa que provoca, tardiamente, o decréscimo na área do lúmen do vaso (12, 13). Um denominador comum dos processos de alteração de reparo e remodelamento vascular, característico da reestenose e do processo de aterosclerose no DM, é o estresse oxidativo e a redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (14). A lesão de isquemia-reperfusão pode ocorrer como dano ao miocárdio após a restauração do fluxo sanguíneo, sendo os mecanismos responsáveis pela lesão, o aumento do estresse oxidativo (15).

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos metabólicos e sobre o estresse oxidativo (oxidação da proteína e capacidade antioxidante total) de uma infusão de insulina por via intravenosa, durante 24 horas, com meta na normalização da glicemia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 submetidos a angioplastia coronariana eletiva, com implante de *stent*.

MATERIAL E MÉTODOS

Este foi um estudo randomizado, prospectivo, realizado em um único centro, envolvendo pacientes submetidos à ICP com implante de stent, para comparar duas estratégias terapêuticas com insulina, por via intravenosa versus subcutânea em pacientes com diabetes e doença arterial coronária estável. Foram recrutados pacientes que foram encaminhados para o ICP no Serviço de Hemodinâmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, entre maio de 2006 e junho de 2008. Os pacientes elegíveis foram aqueles com idade entre 30 e 80 anos, com diabetes tipo 2. O DM foi definido como a presença de uma concentração de glicose plasmática em jejum igual a 126 mg/dl ou superior, no dia da angioplastia. E a classificação do tipo 2 de DM foi definida como o aparecimento de diabetes após a idade de 40 anos, inicialmente tratada com dieta e / ou medicação oral anti-diabética.

Nós também consideramos indivíduos com diabetes aqueles com diagnóstico prévio ou uso de medicação específica, drogas orais ou insulina. Foi critério para inclusão a indicação de revascularização com stent metálico convencional em qualquer coronária, em pacientes tratados eletivamente. Foram considerados para exclusão: presença de neoplasia maligna, vigência de hemodiálise, insuficiência renal aguda ou crônica, presença de doenças inflamatórias ou infecciosas, uso de medicamentos que pudessem interferir com a avaliação de marcadores inflamatórios (corticosteróides, antiinflamatórios não-esteróides e imunossupressores), indicação de implante de stent eluído em fármaco, intervenção em reestenose do vaso alvo, cirurgia de revascularização do miocárdio e síndrome coronária aguda nos últimos 30 dias. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Um termo de consentimento informado foi obtido de cada paciente antes da randomização.

Protocolo do Estudo

Embora a indicação de angioplastia coronariana e implante de stent fossem a critério do operador, todos os casos foram utilizados stents metálicos. Foram tratadas pelo cardiologista intervencionista, todas as artérias susceptíveis a isquemia e / ou tivessem lesão com 70% ou mais de estenose no diâmetro intraluminal do vaso. Todos os pacientes receberam a mesma dose de AAS antes do procedimento. A dilatação da lesão coronariana foi considerada bem sucedida se a estenose residual do diâmetro do lúmen fosse inferior a 30%. Pacientes tratados com stents coronarianos foram orientados a manter o uso de ticlopidina 250 mg duas vezes ao dia ou clopidogrel 75 mg / dia durante 1 mês, além do AAS.

Os participantes do estudo foram aleatoriamente designados para o controle da glicose com um dos dois tipos de intervenções: o tratamento com insulina por via intravenosa (TII) ou um tratamento de controle padrão (TP). Os pacientes foram randomizados para um dos grupos de tratamento pela enfermeira do laboratório de cateterismo, com o uso de envelopes selados. O tratamento atribuído a cada paciente ficou oculto até a randomização, somente posterior a ICP foi randomizado e divulgado para o corpo clínico. Todos os outros aspectos da assistência ao paciente, incluindo manejo nutricional, foram realizados a critério do médico assistente. Desde o momento da randomização até o final do protocolo (após 24h) todas as medições de controle glicêmico oral, insulina e glicose IV adicionais, que foram administrados aos pacientes foram controladas e registradas. Os sinais vitais e o uso de outras terapias também foram apontados.

No tratamento com insulina intravenosa, o controle da glicose no sangue foi alcançado com o uso de uma infusão de insulina regular em soro glicosado 5%, 1 U para

cada 10 ml, por 24 horas após a ICP, utilizando um protocolo modificado (Anexo I) com base em protocolos anteriores descritos na literatura (16, 17), buscando níveis de glicose capilar entre 80 e 100 mg/dl antes da refeição e inferiores a 140 mg/dl em períodos de aleatória medições de glicemia capilar. Se os níveis de glicose caíssem abaixo da faixa desejável, a infusão de insulina era mantida pelo menos 1 U / h, porém a solução glicosada a 5% era alterada para 10%, e sachês de glicose eram oferecidos ou glicose à 50% era utilizada IV, dependendo do nível glicêmico e condição clínica do paciente. Se os níveis glicêmicos aumentassem acima dos valores desejáveis, a taxa de infusão de insulina era elevada. Este protocolo foi mantido por 24 horas. No tratamento convencional, os pacientes receberam solução salina por gotejamento em volume baixo, e hiperglicemia foi controlada com a prática clínica usual da instituição, que compreende a administração de insulina regular subcutânea (4-8 U), conforme necessário, de acordo com a situação clínica de cada paciente, com um alvo de 200 mg ou menos por decilitro. Apesar de não ser uma prática recomendada a infusão de insulina em escala é usada frequentemente, e não houve qualquer intervenção sobre a prática clínica usual dos médicos assistentes.

Todos os pacientes receberam prescrição de dieta para o diabetes e tiveram a sua dose habitual de tratamento antidiabético oral suspensa na manhã do procedimento de ICP bem como o jejum por mínimo de 6 horas, os quais foram retomados mais tarde. Os pacientes que faziam uso de insulina receberam 50% de sua dose matutina na manhã do procedimento (ICP) e retomaram o seu esquema habitual na próxima dose prescrita (TP) ou não (TII). Os pacientes randomizados para o grupo TII que faziam uso de insulina prosseguiram o seu regime de insulina usual após o término do protocolo.

Níveis de glicose no sangue de cada paciente foram controlados (amostras capilares coletadas em tiras reagentes (Optium - Abbott, Abbott Park, IL) a cada hora no grupo do TII, e a cada 6 horas de intervalo, no grupo TP. Em ambos os grupos a administração da

insulina foi orientada pelos algoritmos de tratamento (Anexo I). A intervenção em estudo não foi interrompida quando o paciente retomou a alimentação ou quando recebeu alta da sala de observação da Hemodinâmica. O protocolo de infusão de insulina foi interrompido definitivamente após 24h do seu início.

Durante todo o período de internação, complicações do procedimento foram observadas e registradas: angina, sangramento, dissecação da placa, oclusão arterial periférica, trombose aguda, infarto agudo do miocárdio, hipotensão, hipoglicemia e hiperglicemia. Hipoglicemia foi definida como glicemia menor que 70 mg/dl, independentemente da presença ou ausência de sintomas. A hipoglicemia grave foi definida como um nível de glicose no sangue ≤ 40 mg / dl ou inferior a 70 mg / dl por causa de neuroglicopenia, quando em incapaz ou paciente que recusasse ingerir carboidrato por via oral (18).

Medidas laboratoriais

Amostras de sangue foram obtidas imediatamente após a randomização, em jejum mínimo de 8 horas, e 24 horas após a infusão de insulina ou tratamento padrão para avaliação de glicemia, insulinemia e marcadores do estresse oxidativo. Lipídeos e hemoglobina glicada foram avaliados somente antes da intervenção com insulina. A glicose plasmática foi medida pelo método colorimétrico enzimático de glicose peroxidase (Biodiagnóstica). Colesterol total, HDL e triglicérides por um método colorimétrico e HbA1c pelo sistema HPLC (Merck-Hitachi L-9100). LDL foi calculado de acordo com a fórmula de Friedwald. Creatinina sérica foi medida pelo método de Jaffé. Insulina sérica foi determinada por imunoensaio com kits comerciais (Abbott Murex).

A determinação quantitativa da capacidade antioxidante total no soro foi realizada utilizando o kit TAS a 600 nm (Randox Laboratories, UK). Resumidamente, (2,2 '-

Azinodiethyl-benzothiazoline ácido sulfônico) é incubado com uma peroxidase e H₂O₂ para gerar o cátion 2,2'- Azinodiethyl-benzothiazoline ácido sulfônico +, um composto relativamente estável de cor azul, o qual é medido a 600nm. Os antioxidantes presentes na amostra impedem essa reação, produzindo uma redução na intensidade da cor, que é proporcional à concentração de antioxidantes totais. Valores de referência: normal entre 1,30 – 1,77 nmol/l.

Para o ensaio de carbonila, foram triplicadas alíquotas de plasma (0,8 ml) com adição de 0,2 ml de ácido tricloroacético 10%. O método consiste da reação das proteínas oxidadas com 2,4-dinitrofenilhidrazina (DNPH) em meio ácido, seguido de sucessivas lavagens com ácidos e solventes orgânicos, e incubação final com guanidina. As amostras foram centrifugadas e 10 mM de DNPH foi adicionado em 2 M de HCl aos precipitados e incubado a 37 ° C por 90 min. Excesso de DNPH foi removido com álcool etílico acetato 01:01 (vol./vol.). A proteína foi então dissolvida pela adição de 6 M de hidrocloreto de guanidina. A medida do dano é feita por leitura de absorbância das carbonilas a 370 nm, medida em espectrofotômetro. O conteúdo de carbonila foi calculado usando um coeficiente de absorção milimolar a hidrazona (21.000 M⁻¹ cm⁻¹). Os valores do conteúdo de carbonila são expressos em nanomoles por miligrama (nmol / mg) de proteína, que foi avaliado pelo método de Bradford (19, 20).

Desfecho

O desfecho primário foi a redução nos marcadores de estresse oxidativo (oxidação da proteína e capacidade antioxidante total).

Análise Estatística

O estudo foi originalmente concebido para envolver 70 pacientes. Com base nos dados anteriores (21), o tamanho da amostra foi calculado para fornecer um poder estatístico de 80% para detectar uma diferença absoluta na capacidade antioxidante total de 0,5 mg / dL entre os dois grupos, assumindo um nível alfa de duas faces de menos de 0,05. Os dados categóricos são apresentados como frequências e suas diferenças foram analisadas pelo teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Os dados quantitativos com distribuição normal são apresentados como média \pm desvio padrão e suas diferenças foram analisadas pelo teste t de Student. Variáveis não-paramétricas são apresentadas como média \pm intervalo interquartil (P25-P75) e analisados pelo teste de Mann-Whitney ou ANOVA de medidas repetidas. Os resultados foram analisados de acordo com a intenção de tratar. Um valor de $P < 0,05$ foi considerado significativo.

RESULTADOS

Os participantes foram recrutados e acompanhados durante o período de maio de 2006 a junho de 2008, 1.007 foram avaliados para a elegibilidade, 70 foram aleatoriamente designados para um dos dois grupos de tratamento: 35 no TII e 35 no TP (Figura 1). Seis pacientes foram perdidos no acompanhamento inicial (quatro pacientes não estavam dispostos a fornecer informações clínicas e de dois sujeitos não tiveram suas amostras de sangue para análise bioquímica). Portanto, os dados do estudo compreendem 32 pacientes em cada grupo.

As características basais dos grupos foram semelhantes (Tabela 1). A idade média foi de $60,5 \pm 10$ anos, 60% eram homens e HbA1c foi de $7,8 \pm 1,7\%$. Os parâmetros clínicos relacionados ao procedimento de intervenção coronariana foram semelhantes entre os grupos (diâmetro do stent, $P = 0,74$; comprimento do stent, $P = 0,52$, tempo de fluoroscopia, $P = 0,21$; artéria coronária relacionada ao procedimento, $P = 0,65$; Tabela 2).

Considerando todas as medidas de glicemia capilar realizadas durante o período de 24h de acompanhamento, o nível médio de glicose no sangue foi significativamente menor no grupo TII, em comparação com o grupo TP ($P < 0,001$, Figura 2). A Figura 3 mostra a quantidade de insulina infundida nos dois grupos. Como esperado, os pacientes submetidos ao tratamento com insulina IV apresentaram níveis mais baixos de glicemia plasmática (160 ± 63 vs 199 ± 98 , $P < 0,001$), receberam doses maiores de insulina ($47 [29-127]$ vs $0 [0-5]$ U, $P < 0,001$) e apresentaram insulinemia mais elevada ($171 [59-549]$ vs $25 [11-50]$ $\mu\text{U/l}$, $P < 0,001$) do que aqueles submetidos a tratamento convencional. Houve um episódio de hipoglicemia grave (2,9%) (inferior a 40mg/dl), que ocorreu no grupo TII. O grupo TII teve maiores taxas de hipoglicemia (19 episódios em 17 pacientes vs nenhum episódio, $P < 0,01$) em relação ao grupo TP. Não houve registro de seqüelas a curto prazo relacionados a hipoglicemia e não foram relatados outros eventos adversos sérios.

Os níveis da CPK e da CK-MB aumentaram 44% ($P = 0,001$) e 36% ($P = 0,49$), respectivamente, após 24 horas do procedimento de angioplastia, em ambos os grupos estudados e não houve diferença entre os grupos.

A capacidade antioxidante total no plasma foi semelhante entre os grupos imediatamente após o procedimento de angioplastia ($1,58 \pm 0,27$ vs $1,59 \pm 0,25$ mmol/l no TII e TP, respectivamente, $P = 0,823$), e superior, 24h após, em ambos os grupos estudados ($1,66 \pm 0,23$ vs $1,63 \pm 0,22$ mmol/l no TII e TP, respectivamente, $P = 0,04$), sem efeito da intervenção com insulina sobre esse aumento ($P = 0,33$). A concentração de carbonila no plasma foi semelhante entre os grupos, logo após a angioplastia ($0,13 \pm 0,94$ vs $0,11 \pm 0,05$ nmol/mg no TII e TP, respectivamente, $P = 0,278$) e não se alterou após o período de 24 horas ($0,13 \pm 0,12$ vs $0,12 \pm 0,94$ nmol/mg, no TII e TP, respectivamente, $P = 0,57$). A infusão de insulina não reduziu ($P = 0,69$) esses valores (Figura 4).

DISCUSSÃO

Hiperglicemia em pacientes diabéticos hospitalizados é inequivocamente associada a piores resultados (22). Intervenções dirigidas para promover a redução dos níveis glicêmicos no sangue com a terapia de insulina subcutânea ou endovenosa contínua resultou em melhores resultados em alguns estudos (23), mas não todos, (24). Porque estes protocolos acarretam nitidamente altas taxas de hipoglicemia, o que não deixa de ser efeitos adversos, é importante definir em quais situações eles seriam úteis, qual alvo deve ser atingido e qual o algoritmo deve ser usado.

O presente estudo é o primeiro a investigar o papel da insulina por via intravenosa em pacientes com diabetes e doença arterial coronária estável, submetidos à angioplastia com implante de stent metálico. Estes pacientes são geralmente tratados com insulina administrada por via subcutânea, de acordo com protocolos para pacientes hospitalizados, os quais geralmente não conseguem atingir alvos glicêmicos (24), achado que também encontramos (no grupo TP, glicemia antes do procedimento: 167,5 mg/dl, após o procedimento: 192,7 mg/dl). Por outro lado, o uso de um protocolo de insulina, baseado em protocolos usados para pacientes em estado crítico, determinou níveis mais baixos de glicose plasmática quando comparado aos indivíduos do grupo TP, embora superior ao esperado no projeto em questão.

Nós acreditamos que as refeições habituais consumidas pelos pacientes foram responsáveis pelos picos nos níveis glicêmicos durante o período de 24 horas do protocolo, e um ajuste com doses extras de insulina, antes das refeições, deveria ter sido planejado para evitar estas elevações na glicemia. Como esperado, os resultados foram alcançados com maiores taxas de hipoglicemia, mas nenhum episódio de hipoglicemia grave ou evento adverso grave foi registrado. Provavelmente, esses episódios não ocorreram porque o alvo glicêmico restrito (80-110 mg/dl) não foi alcançado.

Não há nenhum estudo prospectivo, ou dado de ensaio clínico randomizado para o estabelecimento de diretrizes específicas sobre o controle glicêmico em pacientes diabéticos não críticos: as atuais recomendações para alvo glicêmico são baseadas na experiência e julgamento clínico. Para a maioria dos doentes não críticos, tratados com insulina, são recomendados metas glicêmicas, antes da refeição inferiores a 140 mg/dl, e glicemia aleatória valores inferiores a 180 mg/dl, evitando reduzir os níveis abaixo de 100 mg/dl (25). Estas metas são muito próximas aos obtidos no presente estudo.

Estudos anteriores sugerem uma ligação entre hiperglicemia e alterações vasculares e uma provável ligação com alterações inflamatórias (26, 27). Elevação da glicose em 270 mg/dl tem sido associada com aumento de marcadores inflamatórios (2), e a IL-18 tem sido considerada por desestabilizar as placas ateroscleróticas, levando a síndromes isquêmicas agudas, que está de acordo com o impacto clínico como marcador de pior prognóstico (28). A infusão de insulina é indicada por ter efeito antiinflamatório (29): redução nos níveis de PCR foi demonstrada em pacientes criticamente enfermos (7), em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização (30, 31) e pacientes com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (32), independentemente da sua capacidade de reduzir os níveis de glicose no sangue. Estes pacientes eram graves ou após cirurgia cardíaca / infarto do miocárdio e, portanto, com elevados níveis nos marcadores inflamatórios, diferentes dos sujeitos do nosso estudo. Neste estudo, a terapia com infusão de insulina por curto prazo não foi capaz de reverter o processo associado ao incremento do estresse oxidativo; assim, não podemos excluir que as diferenças observadas teriam se tornado significativas se houvesse maior número de indivíduos incluídos.

Hiperglicemia aguda experimental induz a geração de espécies reativas de oxigênio (33), que determina a lesão tecidual (2, 33, 34), as quais podem eventualmente ser revertida pela insulina, independente de seu efeito sobre a glicemia. Estudos de culturas celulares

mostraram que a insulina reduz o estresse oxidativo (8, 35, 36), um efeito que é dose-dependente (35). No entanto, na prática clínica não foi observado nenhum efeito benéfico da redução da glicose ou da infusão de insulina sobre os parâmetros de estresse oxidativo avaliados. Além disso, não sabemos se a dose de insulina utilizada seria o mínimo necessário para produzir um efeito antioxidante; doses maiores poderiam produzir efeitos benéficos.

Embora observada apenas em ratos (37), e homens saudáveis (38), hipoglicemia induzida pela insulina mostrou-se associada com o aumento de citocinas pró-inflamatórias, marcadores de peroxidação lipídica e espécies reativas de oxigênio (ROS). Por isso, embora se possa sugerir que o possível efeito de hipoglicemia no grupo TII, poderia oferecer efeito benéfico, é pouco provável, considerando que apenas um paciente apresentou menor nível de glicemia, 40mg/dl.

Algumas limitações deste estudo devem ser apontadas: 1) o efeito da insulina sobre os marcadores de estresse oxidativo foi menor do que o esperado e a amostra estudada não teria poder suficiente para detectar as pequenas diferenças entre os grupos; 2) a relevância clínica destes resultados é que, talvez, os principais efeitos benéficos sobre os resultados poderiam ser obtidos visando níveis glicêmicos mais baixos ou atingir normoglicemia por um período de tempo maior do que nós estudamos, embora a taxa de hipoglicemia obviamente possa aumentar e tornar-se clinicamente inaceitável; 3) é possível que a resposta do estresse oxidativo induzido pela intervenção foi tão intensa que eles não poderiam ser reduzidos no curto período de tempo de 24 h. Diante disso, os efeitos benéficos da terapia com insulina IV seria visto poucos dias após a intervenção; e 4) nós avaliamos apenas a oxidação protéica e capacidade antioxidante total como avaliação do estresse oxidativo; outros marcadores podem ser suscetíveis aos efeitos da infusão de

insulina. No entanto, acreditamos que nossos resultados reflitam a inexistência de efeito agudo da infusão de insulina intensiva em pacientes com diabetes submetidos a ICP.

Concluimos que, apesar da infusão intravenosa contínua de insulina efetivamente aumentar os níveis de insulina e impedir a hiperglicemia, nenhum efeito do tratamento foi observado sobre o estresse oxidativo após ICP.

TABELAS

Tabela 1. Características basais dos pacientes

Variável	Tratamento Intensivo Insulina (N=35)	Tratamento Padrão (N=35)	P
Idade (anos)	60,3 ± 10	60,7 ± 10,3	0,97
Sexo Masculino n° (%)	21(60)	21(60)	1,00
Duração do Diabetes (anos)	9,1 ± 7,8	13,3 ± 12	0,13
Evento cardiovascular prévio n° (%)			
Angina Instável	13 (37,1)	19 (54,3)	0,23
Infarto do Miocárdio	12 (34,3)	14 (40,0)	0,81
Revascularização prévia n° (%)			
Intervenção Percutânea	10 (28,6)	5 (14,3)	0,24
Cirurgia de Revascularização do Miocárdio	3 (8,6)	4 (11,4)	1,00
Raça n° (%)			0,50
Branco	31 (88,6)	32 (91,4)	
Negro	3 (8,6)	2 (5,7)	
Outra	1 (2,9)	1 (2,9)	
Tabagismo n° (%)			0,56
Atual	3 (33,3)	6 (17,1)	
Passado	16 (45,7)	14 (40)	
Nunca	16 (45,7)	15 (42,9)	
Peso (Kg)	81,3 ± 14,5	79 ± 17,1	0,55
IMC (kg/m ²)	30 ± 5,6	29,5 ± 5,4	0,81
Pressão Arterial (mmHg)			
Sistólica	149,7 ± 29,6	154,9 ± 27,3	0,45
Diastólica	86,4 ± 13,9	83,9 ± 15,0	0,46
Medicamentos n° (%)			
Insulina	9 (25,7)	13 (37,1)	0,44
Antidiabético Oral	27 (77,1)	23 (65,7)	0,43
Inibidor da Enzima Conversora Angiotensina	21 (60,0)	16 (45,7)	0,34
Aspirina	26 (74,3)	30 (85,7)	0,37
β-bloqueador	17 (48,6)	21 (60)	0,47
Diurético	13 (37,1)	13 (37,1)	1,00
Estatinas	21 (60,0)	23(65,7)	0,81
Hemoglobina Glicada (%)	8,0 ± 1,8	7,5 ± 1,6	0,39
Glicemia plasmática (mg/dl)	140 ± 65,7	157 ± 73,4	0,57
Colesterol (mg/dl)			
Total	151,9 ± 40,5	154,6 ± 65,9	0,84
HDL	34,5 ± 9,5	32,7 ± 7,1	0,38
Triglicerídeos (mg/dl)	114 (85,2-161,5)	115 (58,5-170)	0,68
Creatinina (mg/dl)	0,86 ± 0,3	0,93 ± 0,3	0,29

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão, mediana (percentil 25-75) ou n (%). Teste *t* de Student, Mann Whitney, Qui-quadrado de Pearson

Tabela 2. Características do procedimento de angioplastia coronária			
Variável	Tratamento Intensivo Insulina (N=35)	Tratamento Padrão (N=35)	P
<i>Stent</i>			
Diâmetro (mm)	2,86 ± 0,4	2,92 ± 0,5	0,74
Comprimento (mm)	16,54 ± 3,69	17,26 ± 5,33	0,52
Tempo de fluoroscopia (min.)	8,43 (2,0-26,3)	6,49 (1,9-25,1)	0,21
Meio de Contraste (%)			0,32
Iônico de baixa osmolaridade	33 (94,3)	27 (77,1)	
Não-Iônico osmolar	0	6 (17,1)	
Iônico osmolar	2 (5,7)	2 (5,7)	
Volume de contraste (ml)	108,3 (50-230)	117,86 (50-370)	0,80
Artéria coronária tratada			0,65
Artéria Descendente Anterior	12 (34,2)	15 (42,8)	
Esquerda			
Artéria Circunflexa	9 (25,8)	12 (34,2)	
Artéria Coronária Direita	14 (40,0)	8 (23,0)	

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão ou n (%). Teste *t* de Student e Qui-quadrado de Pearson

FIGURAS

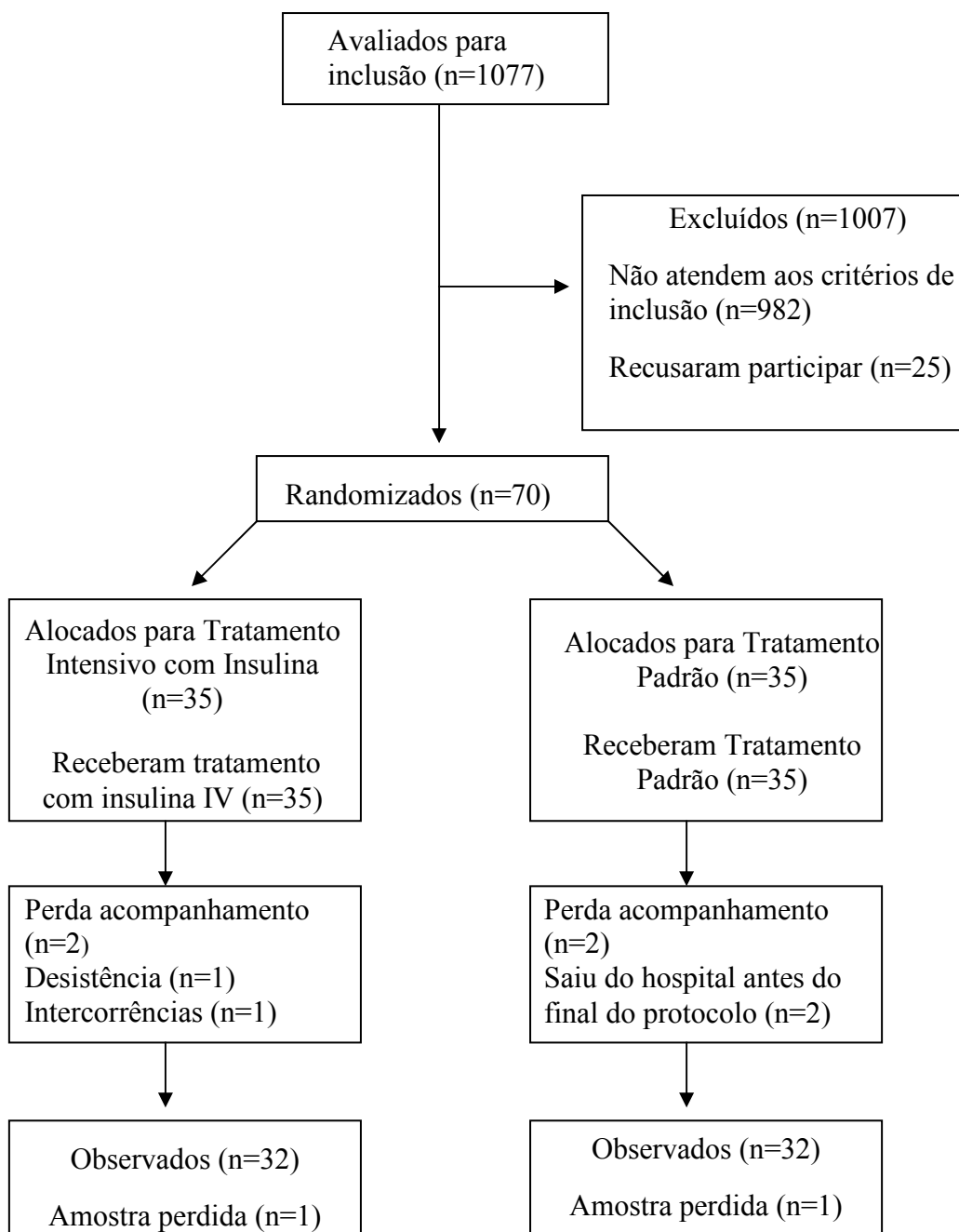


Figura 1: Diagrama CONSORT representando o fluxo dos sujeitos do estudo.

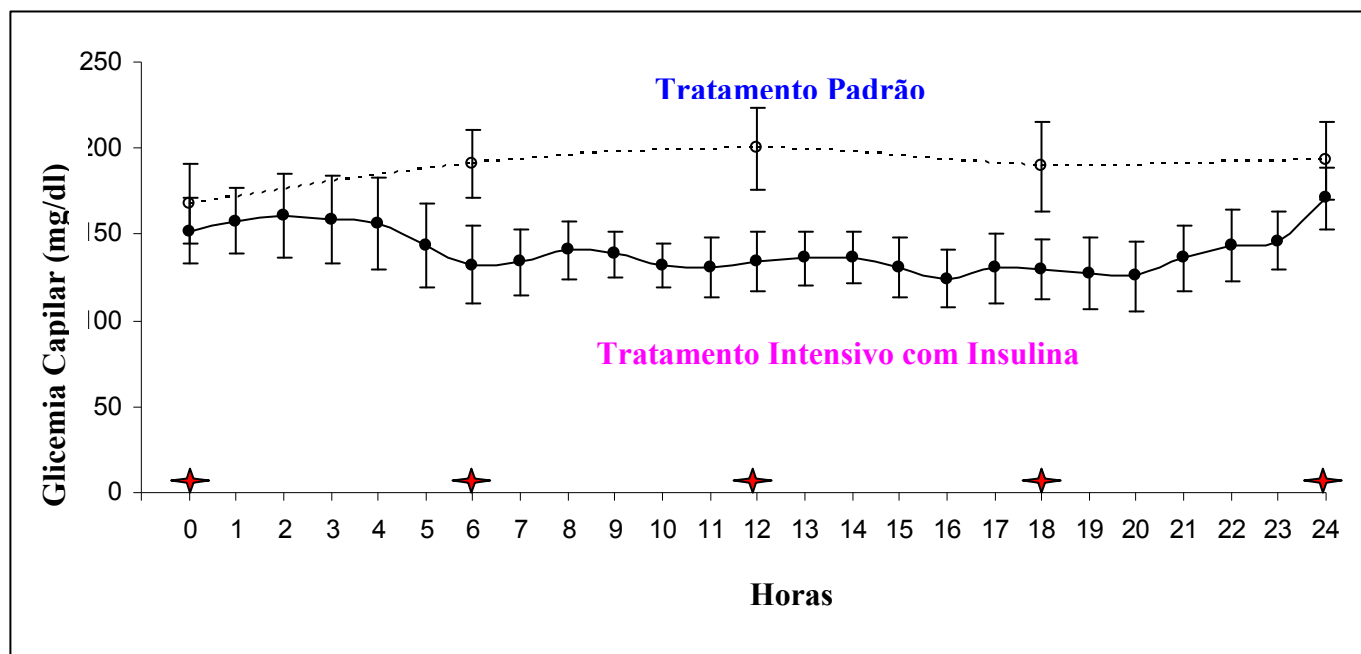


Figura 2: Glicemia nos grupos estudados (círculos fechados: Tratamento Intensivo com Insulina (TTI); círculos abertos: Tratamento Padrão (TP)). ⬠ horário de medida em comum, entre os grupos. $P < 0,01$. ANOVA medidas repetidas. Não houve diferença entre a glicemia plasmática ao longo do tempo (24h) em cada grupo.

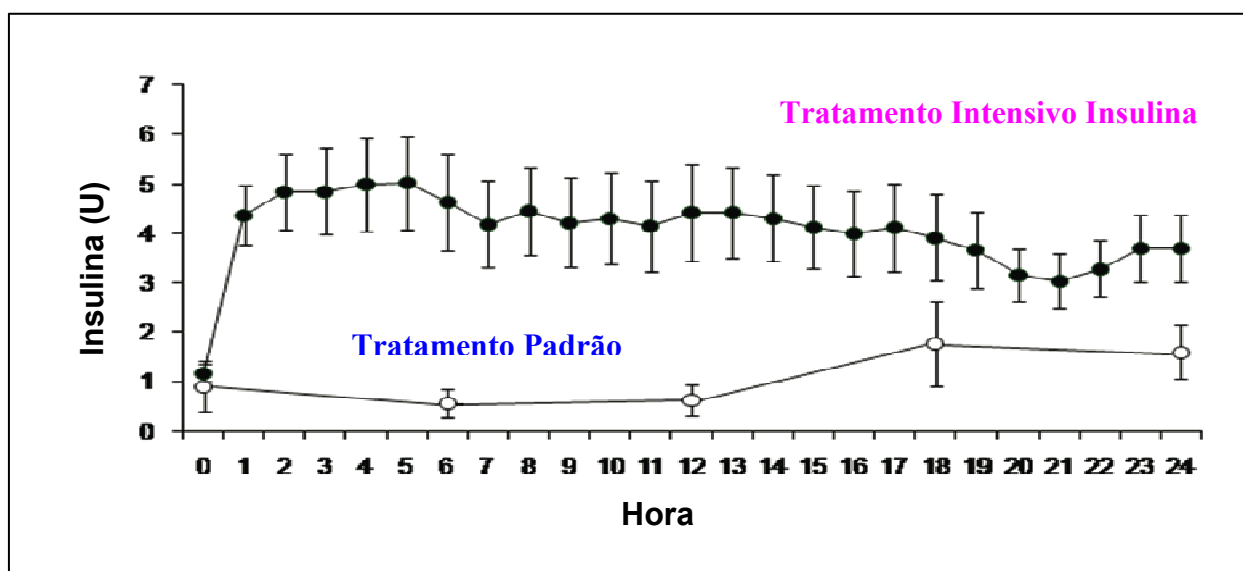


Figura 3: Insulinemia nos grupos estudados (círculos fechados: Tratamento Intensivo com Insulina (TTI); círculos abertos: Tratamento Padrão (TP). * $P > 0,001$ entre os grupos.

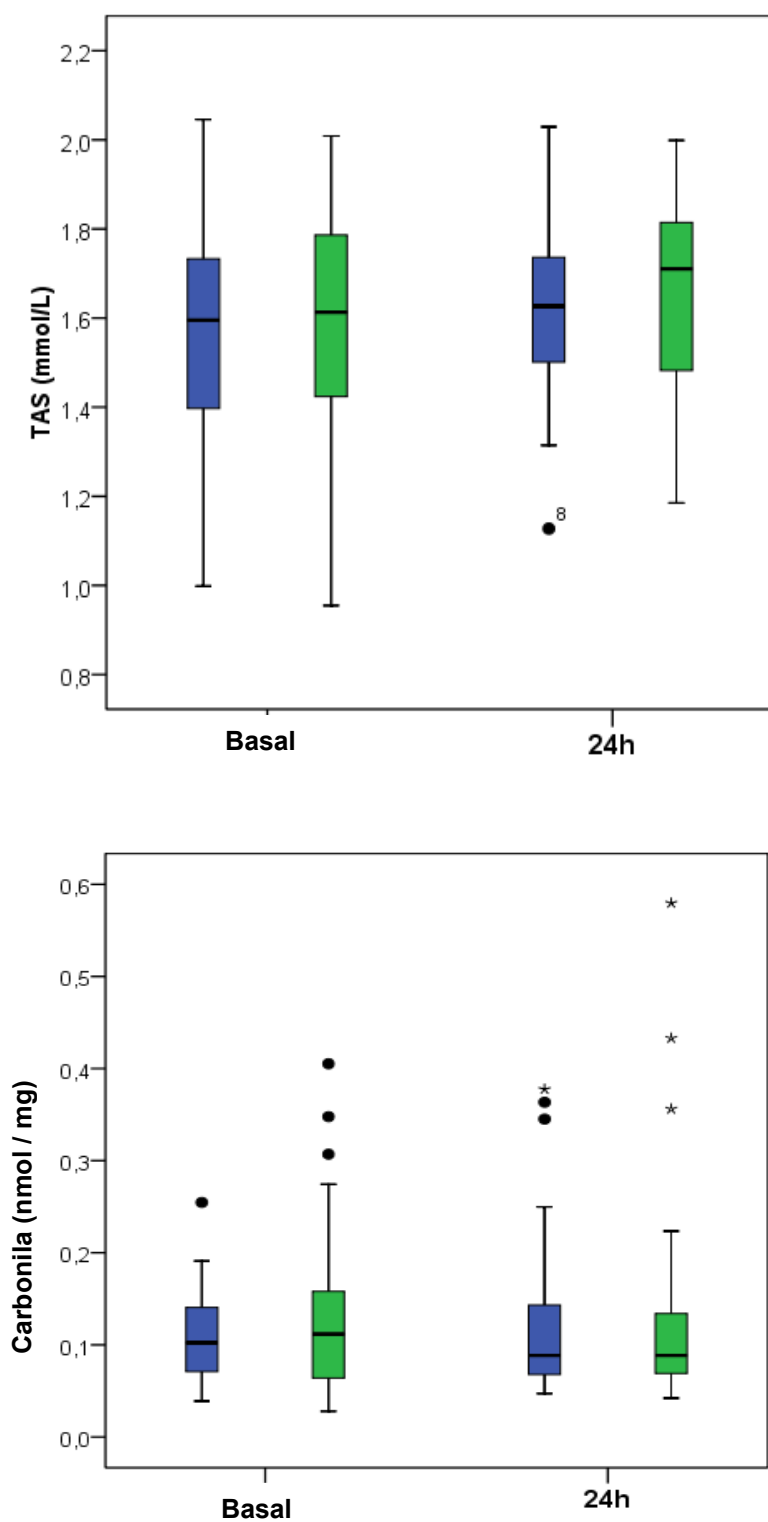


Figura 4: Estresse Oxidativo (TAS e Carbonila no plasma). Comparação dos valores basais e 24 horas após ICP, entre os grupos Tratamento Intensivo com Insulina (TTI) e Tratamento Padrão (TP). * TAS: $P = 0,33$ e Carbonila: $P = 0,69$.

REFERÊNCIAS

1. Elezi, S., Kastrati, A., Pache, J., Wehinger, A., Hadamitzky, M., Dirschinger, J., Neumann, F. J., and Schomig, A. (1998) Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 32, 1866-1873
2. Esposito, K., Nappo, F., Marfella, R., Giugliano, G., Giugliano, F., Ciotola, M., Quagliaro, L., Ceriello, A., and Giugliano, D. (2002) Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 106, 2067-2072
3. Corpus, R. A., George, P. B., House, J. A., Dixon, S. R., Ajluni, S. C., Devlin, W. H., Timmis, G. C., Balasubramaniam, M., and O'Neill, W. W. (2004) 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* 43, 8-14
4. D'Alessandro, C., Leprince, P., Golmard, J. L., Ouattara, A., Aubert, S., Pavie, A., Gandjbakhch, I., and Bonnet, N. (2007) Strict glycemic control reduces EuroSCORE expected mortality in diabetic patients undergoing myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 134, 29-37
5. Ray, K. K., Seshasai, S. R., Wijesuriya, S., Sivakumaran, R., Nethercott, S., Preiss, D., Erqou, S., and Sattar, N. (2009) Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 373, 1765-1772
6. Schaan BD, Quadros A, Sarmiento-Leite R, Gottschall CA: [Diabetes and coronary stent implantation: experience from a reference center in interventional cardiology]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 50:38-45, 2006
7. Hansen, T. K., Thiel, S., Wouters, P. J., Christiansen, J. S., and Van den Berghe, G. (2003) Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 88, 1082-1088
8. Aikawa, R., Nawano, M., Gu, Y., Katagiri, H., Asano, T., Zhu, W., Nagai, R., and Komuro, I. (2000) Insulin prevents cardiomyocytes from oxidative stress-induced apoptosis through activation of PI3 kinase/Akt. *Circulation* 102, 2873-2879
9. Mathew V, Gersh BJ, Williams BA, Laskey WK, Willerson JT, Tilbury RT, Davis BR, Holmes DR, Jr. (2004) Outcomes in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention in the current era: a report from the Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation* 109:476-480.
10. Quadros AS, Sarmiento Leite RE, Gottshall CA, Schaan BD (2004) Evolução clínica intra-hospitalar e em um ano de pacientes com diabetes mellitus tratados com angioplastia coronariana com implante de stents. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 48:S558.
11. Brownlee M (2005) The pathobiology of diabetic complications a unifying mechanism. *Diabetes* 54: 1615-25.
12. Kornowski R, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Bucher TA, Hong MK, Popma JJ, Leon MB (1997) Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 95:1366-1369.

13. Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:2082-9.
14. Leite PF, Danilovic A, Moriel P, Dantas K, Marklund S, Dantas AP, Laurindo FR (2003) Sustained decrease in superoxide dismutase activity underlies constrictive remodeling after balloon injury in rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:2197-2202.
15. Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, Makino N (2000) Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 47:446-456.
16. Goldberg, P. A., Siegel, M. D., Sherwin, R. S., Halickman, J. I., Lee, M., Bailey, V. A., Lee, S. L., Dziura, J. D., and Inzucchi, S. E. (2004) Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care* 27, 461-467
17. van den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F., Verwaest, C., Bruyninckx, F., Schetz, M., Vlasselaers, D., Ferdinande, P., Lauwers, P., and Bouillon, R. (2001) Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345, 1359-1367
18. Cryer, P. E., Axelrod, L., Grossman, A. B., Heller, S. R., Montori, V. M., Seaquist, E. R., and Service, F. J. (2009) Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 94, 709-728
19. Bradford, M. M. (1976) A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 72, 248-254
20. Levine, R. L., Garland, D., Oliver, C. N., Amici, A., Climent, I., Lenz, A. G., Ahn, B. W., Shaltiel, S., and Stadtman, E. R. (1990) Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol* 186, 464-478
21. Martens, F. M., Visseren, F. L., de Koning, E. J., and Rabelink, T. J. (2005) Short-term pioglitazone treatment improves vascular function irrespective of metabolic changes in patients with type 2 diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol* 46, 773-778
22. Umpierrez, G. E., Isaacs, S. D., Bazargan, N., You, X., Thaler, L. M., and Kitabchi, A. E. (2002) Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 87, 978-982
23. Furnary, A. P., Gao, G., Grunkemeier, G. L., Wu, Y., Zerr, K. J., Bookin, S. O., Floten, H. S., and Starr, A. (2003) Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125, 1007-1021
24. Malmberg, K., Ryden, L., Wedel, H., Birkeland, K., Bootsma, A., Dickstein, K., Efendic, S., Fisher, M., Hamsten, A., Herlitz, J., Hildebrandt, P., MacLeod, K., Laakso, M., Torp-Pedersen, C., and Waldenstrom, A. (2005) Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 26, 650-661
25. Moghissi, E. S., Korytkowski, M. T., DiNardo, M., Einhorn, D., Hellman, R., Hirsch, I. B., Inzucchi, S. E., Ismail-Beigi, F., Kirkman, M. S., and Umpierrez, G. E. (2009) American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 32, 1119-1131
26. Kersten, J. R., Toller, W. G., Tessmer, J. P., Pagel, P. S., and Warltier, D. C. (2001) Hyperglycemia reduces coronary collateral blood flow through a nitric oxide-mediated mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 281, H2097-2104

27. Marfella, R., Nappo, F., De Angelis, L., Paolisso, G., Tagliamonte, M. R., and Giugliano, D. (2000) Hemodynamic effects of acute hyperglycemia in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 23, 658-663
28. Furtado, M. V., Rossini, A. P., Campani, R. B., Meotti, C., Segatto, M., Vietta, G., and Polanczyk, C. A. (2009) Interleukin-18: an independent predictor of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome after 6 months of follow-up. *Coron Artery Dis* 20, 327-331
29. Dandona, P., Aljada, A., and Mohanty, P. (2002) The anti-inflammatory and potential anti-atherogenic effect of insulin: a new paradigm. *Diabetologia* 45, 924-930
30. Koskenkari JK, Kaukoranta PK, Rimpila J, Vainionpa V, Ohtonen PP, Surcel HM, Juvonen T, Ala-Kokko TI 2006 Anti-inflammatory effect of high-dose insulin treatment after urgent coronary revascularization surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 50:962–969
31. Visser L, Zuurbier CJ, Hoek FJ, Opmeer BC, de Jonge E, de Mol BA, van Wezel HB 2005 Glucose, insulin and potassium applied as peri-operative hyperinsulinaemic normoglycaemic clamp: effects on inflammatory response during coronary artery surgery. *Br J Anaesth* 95:448–457
32. Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF, Tripathy D, Garg R, Bandyopadhyay A, Calieri J, Hoffmeyer D, Syed T, Ghanim H, Aljada A, Dandona P 2004 Antiinflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 109:849–854
33. Guha, M., Bai, W., Nadler, J. L., and Natarajan, R. (2000) Molecular mechanisms of tumor necrosis factor alpha gene expression in monocytic cells via hyperglycemia-induced oxidant stress-dependent and -independent pathways. *J Biol Chem* 275, 17728-17739
34. Booth, G., Stalker, T. J., Lefer, A. M., and Scalia, R. (2001) Elevated ambient glucose induces acute inflammatory events in the microvasculature: effects of insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280, E848-856
35. Aljada, A., and Dandona, P. (2000) Effect of insulin on human aortic endothelial nitric oxide synthase. *Metabolism* 49, 147-150
36. Aljada, A., Saadeh, R., Assian, E., Ghanim, H., and Dandona, P. (2000) Insulin inhibits the expression of intercellular adhesion molecule-1 by human aortic endothelial cells through stimulation of nitric oxide. *J Clin Endocrinol Metab* 85, 2572-2575
37. Singh, P., Jain, A., and Kaur, G. (2004) Impact of hypoglycemia and diabetes on CNS: correlation of mitochondrial oxidative stress with DNA damage. *Mol Cell Biochem* 260, 153-159
- Aljada, A., and Dandona, P. (2000) Effect of insulin on human aortic endothelial nitric oxide synthase. *Metabolism* 49, 147-150
38. Razavi Nematollahi, L., Kitabchi, A. E., Stentz, F. B., Wan, J. Y., Larijani, B. A., Tehrani, M. M., Gozashti, M. H., Omidfar, K., and Taheri, E. (2009) Proinflammatory cytokines in response to insulin-induced hypoglycemic stress in healthy subjects. *Metabolism* 58, 443-448

**Oxidative Stress after Intravenous Insulin in Percutaneous Coronary Intervention
with Stent in Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial**

Simone de Souza Fantin, RN¹; Marco Vugman Wainstein, MD, PhD¹; Carisi Anne Polanczyk, MD, PhD¹; Priscila Ledur¹, Carmen Maria Lazzari, RN, MsC¹, Cristini Klein, RN, MsC²; Fernanda Hackenhaar, Bsc, MsC², Mara Benfato, MD, PhD²; Beatriz D'Agord Schaan, MD, PhD³

¹Graduate Program in Cardiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

²Biophysics Department, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

³Endocrine Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Key terms: diabetes mellitus, type 2; insulin; oxidative stress; randomized controlled trial.

Support: The study was supported by grants from the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (grant number 05/19366), CNPq and FIPE (Hospital de Clínicas de Porto Alegre).

Disclosure: No conflict of interest to declare.

Clinical Trial Reg. N° NCT00967642, www.clinicaltrials.gov

Manuscript submitted for publication in J Clin Endocrinol Metab in Feb/2010

Accepted for publication in J Clin Endocrinol Metab in Jun/2010

ABSTRACT

Context/Objective: The objective of the study was to evaluate the effects of normalizing glycemia through intravenous insulin per 24 h on markers of oxidative stress in patients with diabetes submitted to percutaneous coronary intervention (PCI) with stent.

Patients/Methods: This was a prospective, open-label, randomized controlled trial, comparing continuous iv insulin per 24 h targeting glycemia less than 110 mg/dl (IIT; n = 35) to standard treatment (ST; n = 35, regular insulin if glycemia was greater than 200 mg/dl). Blood samples for glycemia, glycosylated hemoglobin, lipids and oxidative stress markers (total antioxidant status , carbonyl) were collected immediately after and 24 h after PCI.

Results: Sixty-four patients were included. Mean age was 60.5 ± 10 yr, 60% were men, glycosylated hemoglobin was 8.1 ± 1.8 (IIT) vs. 7.6 ± 1.6 %(ST) ($P = 0.39$). The intensive insulin group had lower glycemia ($P = 0.006$) and higher insulinemia ($P < 0.001$). Insulin did not change was observed on protein oxidation (carbonyl, $P = 0.70$; total antioxidant status, $P = 0.33$).

Conclusions: Continuous intravenous insulin for 24 h increased insulin levels and prevented hyperglycemia. Insulin infusion did not prevent the rise in oxidative stress markers, and no differences were observed between IIT and ST after PCI with a stent.

INTRODUCTION

Diabetes mellitus is associated with a greater incidence of atherosclerotic cardiovascular disease, which determines increased mortality and morbidity compared to patients without diabetes. Patients with diabetes mellitus have increased rates of restenosis and worse clinical outcomes after myocardial revascularization procedures than those without the disease (1). Hyperglycemia activates proinflammatory transcription factors with concomitant increases in the expression of matrix metalloproteinases and tissue factor by mononuclear cells, a rise in plasma inflammatory markers (TNF- α , IL-6) and oxidative stress (2), possible contributors to these worse outcomes.

Low rates of target vessel revascularization, cardiac rehospitalization, recurrent angina after percutaneous coronary intervention (PCI) (3) and mortality after coronary artery bypass grafting (4) can be attained by obtaining optimal glycemic control in patients with diabetes before these procedures. Also, long-term glucose control is important in reducing cardiovascular morbidity and mortality in diabetes (5). Patients with diabetes mellitus have increased rates of restenosis and worse clinical outcomes after myocardial revascularization procedures than those without the disease (1, 6). Intravenous insulin infusion is a strategy to maintain tight glycemic control in critical care and coronary units, but its use in patients with diabetes immediately after angioplasty, a situation where its anti-inflammatory (7) and antioxidant (8) actions could prove to be beneficial has never been tested.

The aim of this study was to evaluate the effects of intravenous insulin during 24h and normalized glycemia upon markers of oxidative stress (protein oxidation and total antioxidant status) and inflammation in patients with diabetes recently submitted to PCI with stent.

SUBJECTS AND METHODS

Eligibility and Study Design

This was a randomized, prospective, single-center study to compare two therapeutic strategies after PCI with stent, intravenous insulin vs. conventional subcutaneous insulin use in patients with diabetes and stable coronary artery disease. We recruited patients who were referred for PCI at the Catheterization Laboratory at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, between May 2006 and June 2008. Eligible patients were those between the ages of 30 and 80 years old, with type 2 diabetes. Diabetes was defined as the presence of a fasting plasma glucose concentration ≥ 126 mg/dL or greater on the day of the angioplasty. Type 2 diabetes was defined as the onset of diabetes after the age of 40 years old, initially treated by diet and/or oral anti-diabetic medication.

We also considered as subjects with diabetes those with a previous diagnosis or use of specific medication, oral drugs or insulin. They were considered for inclusion and enrolled if revascularization with a bare-metal stent was clinically indicated by the interventional cardiologist (need for angioplasty, a 2.5-3.5mm target vessel and ≤ 23 mm extension lesion diameter in any coronary). Exclusion criteria included known malignant neoplasia, haemodialysis, renal failure, acute and chronic inflammatory or infectious diseases, in use of drugs that could interfere with the evaluation of inflammatory markers (corticosteroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, immunosuppressants), clear indication for drug-eluting stent implantation, restenosis of the target vessel, revascularization procedures in the last 30 days, acute coronary syndromes in the last 30 days. The study was approved by the Ethics Committees of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A written informed consent before randomization was obtained from each patient.

Study Protocol

Although coronary angioplasty and stent implantation procedures were left at the operator's discretion, all subjects were treated with bare metal stents. The interventional cardiologist was encouraged to treat all arteries that were likely to contribute to ischemia and/or had lesion with $\geq 70\%$ or greater diameter stenosis. All patients received the same dose of aspirin before the procedure. Dilatation of a stenotic vessel was considered successful if the residual stenosis of the lumen diameter was less than 30%. Patients treated with coronary stents were maintained on ticlopidine 250 mg twice daily or clopidogrel 75 mg/day for 1 month in addition to aspirin.

Study participants were randomly assigned to glucose control with one of two types of interventions: intravenous insulin treatment (IIT) or a standard-control treatment (ST). Patients were randomly assigned to one of the treatment groups by the Catheterization Laboratory nurse, with the use of sealed envelopes. The treatment assignments were concealed before the randomization, but subsequently it was opened to clinical staff. All other aspects of patient care, including nutritional management, were carried out at the discretion of the treating clinicians. From the time of randomization to the time of the end of the protocol (24h after) all blood glucose measurements, insulin administration, and additional intravenous glucose administered were recorded. The vital signs and the use of other therapies were also recorded.

In the intravenous insulin treatment, control of blood glucose was achieved with the use of an intravenous infusion of insulin in dextrose 5%, 1 U per 10 ml for 24 h after PCI, using a modified protocol (Appendix 1, published on The Endocrine Society's Journals Online web site at <http://jcem.endojournals.org>) based on previous protocols described in literature (9, 10) targeting glucose levels between 80 to 100 mg/dL in premeal periods and lower than 140 mg/dL in random glucose measurements. If glucose levels dropped under

the desirable range, insulin infusion was maintained at least at 1 IU/h, dextrose 5% was changed for dextrose 10%, and dextrose 50% was injected or glucose sachets were offered, depending on the patient condition and glucose levels. If glucose levels risen above the desirable range, then the insulin infusion rate was raised. This protocol was maintained for 24h. In the standard treatment, patients received intravenous saline at low drip rates, and hyperglycemia was managed with the usual clinical practice of the institution that comprises subcutaneous regular insulin administration (4-8 U SC) as needed, according to each patient's clinical situation, with a target of 200 mg or less per deciliter. Although sliding scale insulin is not a recommended practice, it is frequently used, and there was no intervention on the usual clinical practice of attending physicians.

All patients received a prescription of diet for diabetes and had their usual oral dose of antidiabetic treatment suspended in the morning of the procedure of angioplasty and resumed afterwards. Patients who were on insulin received 50% of their usual morning dose in the morning of the procedure of angioplasty and resumed their usual scheme in the next prescribed dose (ST) or not (IIT). Patients randomized to the IIT group who were on insulin resumed their usual insulin scheme at the end of the protocol.

Blood glucose levels in each patient were checked (capillary samples, reagent strips - Optium, Abbott, Abbott Park, IL) each hour in the IIT group, and at 6h intervals in the ST group. In both groups management was guided by treatment algorithms (for details of the treatment algorithm, see Appendix 1). The trial intervention was not discontinued if the patient began to eat or was discharged from the Catheterization Laboratory room. It was discontinued permanently after 24h.

During all hospitalization period, procedure complications were observed and recorded: angina, bleeding, plaque dissection, peripheral artery occlusion, acute thrombosis, acute myocardial infarction, hypotension, hypoglycemia and hyperglycemia. Hypoglycemia

was defined as blood glucose lower than 70 mg/dL, irrespective of the presence or absence of symptoms. Severe hypoglycemia was defined as a blood glucose level 40 mg/dl or greater or less than 70 mg/dl in an unable or unwilling patient, because of neuroglycopenia, to take carbohydrate orally (11).

Laboratory measurements:

Venous blood samples were obtained in 8h fasting immediately after randomization and 24h after the insulin infusion of standard treatment for plasma glucose, insulinemia and oxidative stress markers evaluation. Lipids and glycosylated hemoglobin (HbA1c) were evaluated at baseline. Plasma glucose was measured by the glucose-peroxidase colorimetric enzymatic method (Biodiagnóstica, Pinhais, Brazil), total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides by a colorimetric method and HbA1c by an HPLC system (Merck-HitachiL-9100; Merck, Darmstadt, Germany). Low-density lipoprotein cholesterol was calculated according to the Friedwald formula. Serum creatinine was measured by the Jaffé method. Serum insulin was determined by enzyme immunoassay commercial kits (Abbott-Murex, Park, IL, EUA).

The quantitative determination of the total antioxidant status (TAS) in serum was performed using the TAS kit at 600 nm (Randox Laboratories, N. Ireland, UK). Briefly, (2,2'-azino diethyl-benzothiazoline sulfonic acid) is incubated with a peroxidase and H_2O_2 to generate the cation 2,2'-azino diethyl-benzothiazoline sulfonic acid⁺, a relatively stable blue compound. The antioxidants present in the sample inhibit this reaction, producing a decrease in the color intensity, which is proportional to the total antioxidant concentration.

For carbonyl assay, triplicate aliquots of plasma (0.8 mL) were added with 0.2 mL of 10% trichloroacetic acid. The samples were centrifuged and 1 ml of either 2 M HCl or 10 mM 2,4-dinitrophenylhydrazine (DNPH) in 2 M HCl was added to the precipitates and

incubated at 37 °C for 90 min. Dinitrophenylhydrazine excess was removed with ethanol–ethyl acetate 1:1 (vol/vol). The protein was then dissolved by the addition of 6 M of guanidine hydrochloride. Quantification was performed using a spectrophotometer at 370 nm. The carbonyl content was calculated using a millimolar absorption coefficient of the hydrazone ($21,000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). Values of carbonyl content for crude extracts are given in nanomoles per milligram (nmol/mg) of protein, which was evaluated by the Bradford method (12, 13).

Outcome measures:

The primary outcome measure was a reduction in markers of oxidative stress (protein oxidation and total antioxidant status).

Statistical Analysis

The study was originally designed to enroll 70 patients. On the basis of previous data (14), sample size was calculated to provide a statistical power of 80% to detect an absolute difference in CRP between the two groups of 0.5 mg/dL, assuming at a two-sided alpha level of less than 0.05. Categorical data are presented as frequencies and their differences were analyzed using the chi-square or Fisher's exact test. Quantitative data with normal distribution are presented as mean \pm SD and their differences were analyzed using the Student's *t* test. Non-parametric variables are presented as median \pm interquartile range (P25-P75) and analyzed by Mann-Whitney's test or repeated-measures ANOVA. Outcomes were analyzed according to the intention-to-treat principle. A P value < 0.05 was considered significant.

RESULTS

Participants were recruited and followed up during the period of May 2006 to June 2008; 1007 were assessed for eligibility; 70 were randomly assigned to one of the two treatment groups: 35 to IIT and 35 to ST (Figure 1). Six patients were lost during initial follow-up (four patients were unwilling to provide clinical information and two subjects had their blood samples unavailable for biochemical analysis).

Baseline characteristics of the groups were similar (Table 1). Mean age was 60.5 ± 10 years, 60% were men and HbA1c was $7.8 \pm 1.7\%$. Clinical parameters related to the interventional coronary procedure were similar between groups (stent diameter, $P=0.74$; stent length, $P=0.52$, fluoroscopy time, $P=0.21$; procedure-related coronary artery, $P=0.65$; Table 2).

Considering all glycemia measurements performed during the 24h experimental period, mean blood glucose level was significantly lower in the IIT group as compared to the ST group ($P<0.001$, Figure 2 A). Figure 2 B shows the amount of insulin infused in the both groups. As expected, patients submitted to intravenous insulin treatment presented lower plasma glucose (160 ± 63 vs 199 ± 98 , $P<0.001$), received larger insulin doses ($47 [29-127]$ vs $0 [0-5]$ U, $P<0.001$) and presented higher insulinemia ($171 [59-549]$ vs. $25 [11-50]$ $\mu\text{U} / \text{L}$, $P<0.001$) than those undergoing conventional treatment. There was one episode of severe hypoglycemia (2.9%) (glycemia lower than 40mg/dl), which occurred in the IIT group. The IIT group had higher rates of hypoglycemia (no episodes vs. 19 episodes in 17 patients, $P<0.01$) compared to ST group. No long-term sequelae of hypoglycemia or other serious adverse events were reported.

Levels of creatine kinase isoenzyme MB and creatine kinase ascended during the 24h after the procedure of angioplasty, by 44% ($P=0.001$) and 36% ($P=0.49$), respectively,

in both groups studied; no difference was observed between groups ($P=0.36$ and $P=0.96$, respectively).

Total antioxidant status in serum was similar between groups immediately after the procedure of angioplasty (1.58 ± 0.27 vs 1.59 ± 0.25 mmol/L, in the IIT and ST, respectively, $P=0.823$) and higher vs. baseline 24h after the procedure in both studied groups (1.66 ± 0.23 vs 1.63 ± 0.22 mmol/L, in the IIT and ST, respectively, $P=0.04$), with no effect on this rise ($p=0.33$) by the insulin intervention. Carbonyl content in plasma was similar between groups immediately after the procedure of angioplasty (0.13 ± 0.04 vs 0.11 ± 0.05 nmol/mg, in the IIT and ST, respectively, $P=0.278$) and did not change during the 24h period (0.13 ± 0.12 vs 0.12 ± 0.04 nmol/mg, in the IIT and ST, respectively, $P=0.57$). Insulin infusion did not reduce ($p=0.69$) these values.

DISCUSSION

Hyperglycemia in hospitalized patients with diabetes is unequivocally associated with adverse outcomes (15). Interventions directed toward reducing blood glucose levels with subcutaneous or continuous intravenous insulin therapy had resulted in improved outcomes in some (16), but not all, studies (17). Because these protocols clearly lead to high rates of hypoglycemia, which is not out of adverse effects, it is important to define in which settings they would be useful, what targets should be aimed, and what algorithm should be used.

The present study is the first to investigate the role of intravenous insulin in patients with diabetes and stable coronary artery disease submitted to angioplasty with bare-metal stent implantation. These patients are usually managed with insulin administered subcutaneously, following protocols for hospitalized patients which generally fail to attain plasma glucose targets (17), a finding we also observed (plasma glucose before the

procedure: 167.5 mg/dL; after the procedure: 192.7 mg/dL in the ST group). On the other hand, the use of an intravenous insulin protocol, based on previous protocols used for critically ill patients, determined lower plasma glucose levels those of the ST group, although higher than aimed on the study design. We believe that the usual meals patients received were responsible for peak glucose levels during the 24h period of the protocol, and an adjustment with extra insulin doses before meals should have been planned in order to avoid glucose peaks. As expected, these results were attained with higher rates of hypoglycemia, but no severe hypoglycemic episode or serious adverse event was recorded. Probably these episodes did not occur because a very tight glucose target (80–110 mg/dL) was not achieved.

There is no prospective, randomized clinical trial data for establishing specific guidelines concerning glycemic control in noncritically ill patients with diabetes: the current recommendations for a glucose target are based on clinical experience and judgment. For the majority of noncritically ill patients treated with insulin, premeal glucose targets are recommended to be lower than 140 mg/dL and random glucose values lower than 180 mg/dL, avoiding levels to decline below 100 mg/dL (18). These targets are very close to those attained in the present study.

Previous studies suggest a connection between hyperglycemia and vascular changes and a probable link with inflammatory changes (19, 20). Elevation of glucose to 270 mg/dl has been associated with increased IL-6, IL-18, and TNF- α (2), and IL-18 has been proposed to destabilize atherosclerotic plaques, leading to acute ischemic syndromes, which is in accordance with its clinical impact as a biomarker of worse prognosis (21). Insulin infusion is stated to have antiinflammatory effects (22): reduction of CRP levels was shown in critically ill patients (7) and in patients submitted to coronary artery bypass (23, 24) and patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction (25) irrespective of its

ability to lower blood glucose levels. These patients were critically ill or after cardiac surgery / myocardial infarction and thus with higher levels of inflammatory markers, different from those of the present study. In the present study, short-term insulin therapy did not reverse the procedure associated increments in oxidative stress; thus, we cannot exclude that that these differences would have become significant if there were more subjects.

Acute experimental hyperglycemia induces reactive oxygen species generation (26), determining tissue injury (2, 26, 27), that can possibly be reversed by insulin independent of its effect on blood glucose. Cell culture studies have shown that insulin reduces oxidative stress (8, 28, 29), an effect that is dose-dependent (28). However, in the clinical setting we could not observe any beneficial effect of either glucose reduction or insulin infusion upon the oxidative stress parameters evaluated. In addition, we do not know whether the insulin dose used would be the minimum necessary to produce an antioxidant effect; higher doses could produce beneficial effects.

Although observed only in rats (30) and healthy men (31), insulin-induced hypoglycemia was shown to be associated with increased proinflammatory cytokines, markers of lipid peroxidation and reactive oxygen species (ROS). Therefore, although one might suggest that the possible effect of hypoglycemia in the IIT group could have counterbalanced the beneficial effect of insulin, it is unlikely considering that only one patient developed glycemia level lower than 40mg/dl.

Some limitations of this study should be pointed out: 1) the effect of insulin on oxidative stress markers was lower than expected, and the sample studied could not have enough power to detect the smaller differences between groups; 2) clinical significance of these findings is that, perhaps, major beneficial effects on outcomes could be obtained targeting lower plasma glucose levels or attaining normoglycemia for a longer period of

time than we studied, although the hypoglycemia rate obviously will rise and could become clinically unacceptable; 3) it is possible that the oxidative stress response induced by the intervention were so intense that they could not be reduced in the very short period of time of 24 h. Considering this, beneficial effects of intravenous insulin therapy would be seen few days after the intervention; and 4) we evaluated only protein oxidation and total antioxidant status as oxidative stress evaluation; other markers could be susceptible to the effects of insulin infusion. Nonetheless, we believe that our findings truly reflect the inexistence of acute effect of intensive insulin infusion in patients with diabetes submitted to PCI.

We conclude that, despite that continuous intravenous insulin effectively increased insulin levels and prevent hyperglycemia, no effect of treatment was observed on oxidative stress after PCI.

Acknowledgments: All authors contributed in the conception and design of the study, acquisition of data, analysis and interpretation of data. All authors approved the final version of the manuscript.

TABLES

Table 1. Characteristics of the patients at baseline

Variable	Intensive Insulin Therapy (N=35)	Standard Therapy (N=35)	P
Age (yr)	60.3 ± 10	60.7 ± 10.3	0.97
Male sex n° (%)	21(60)	21(60)	1.00
Duration of diabetes (yr)	9.1 ± 7.8	13.3 ± 12	0.13
Previous cardiovascular event n° (%)			
Unstable angina	13 (37.1)	19 (54.3)	0.23
Myocardial Infarction	12 (34.3)	14 (40.0)	0.81
Previous myocardial revascularization n° (%)			
Percutaneous intervention	10 (28.6)	5 (14.3)	0.24
Coronary artery bypass surgery	3 (8.6)	4 (11.4)	1.00
Race n° (%)			0.50
White	31 (88.6)	32 (91.4)	
Black	3 (8.6)	2 (5.7)	
Other	1 (2.9)	1 (2.9)	
Cigarette-smoking status n° (%)			0.56
Current	3 (33.3)	6 (17.1)	
Former	16 (45.7)	14 (40)	
Never	16 (45.7)	15 (42.9)	
Weight (Kg)	81.3 ± 14.5	79 ± 17.1	0.55
BMI (kg/m ²)	30 ± 5.6	29.5 ± 5.4	0.81
Blood pressure (mmHg)			
Systolic	149.7 ± 29.6	154.9 ± 27.3	0.45
Diastolic	86.4 ± 13.9	83.9 ± 15.0	0.46
Medications n° (%)			
Insulin	9 (25.7)	13 (37.1)	0.44
Oral antidiabetic	27 (77.1)	23 (65.7)	0.43
Angiotensin-converting-enzyme inhibitor	21 (60.0)	16 (45.7)	0.34
Aspirin	26 (74.3)	30 (85.7)	0.37
Beta-blocker	17 (48.6)	21 (60)	0.47
Any thiazide diuretic	13 (37.1)	13 (37.1)	1.00
Statins	21 (60.0)	23(65.7)	0.81
HbA1c (%)	8.0 ± 1.8	7.5 ± 1.6	0.39
Plasma glucose (mg/dL)	140 ± 65.7	157 ± 73.4	0.57
Cholesterol (mg/dL)			
Total	151.9 ± 40.5	154.6 ± 65.9	0.84
High-density lipoprotein	34.5 ± 9.5	32.7 ± 7.1	0.38
Triglycerides (mg/dL)	114 (85.2-161.5)	115 (58.5-170)	0.68
Creatinine (mg/dL)	0.86 ± 0.3	0.93 ± 0.3	0.29

Data are reported as means ± standard deviation, median (25th-75th percentiles) or n (percent). Student unpaired *t-test*, Mann Whitney, Pearson Chi-square

Table 2. Characteristics of the procedure of angioplasty

Variable	Intensive Insulin Therapy (N=35)	Standard Therapy (N=35)	P
Stent			
Diameter (mm)	2.86 ± 0.4	2.92 ± 0.5	0.74
Length (mm)	16.54 ± 3.69	17.26 ± 5.33	0.52
Fluoroscopy time (min)	8.43 (2.0-26.3)	6.49 (1.9-25.1)	0.21
Contrast no (%)			0.32
Hexabrix	33 (94.3)	27 (77.1)	
Iopamiron	0	6 (17.1)	
Pielograf	2 (5.7)	2 (5.7)	
Contrast volume (mL)	108.3 (50-230)	117.86 (50-370)	0.80
Procedure-related coronary artery			0.65
Left anterior descending artery	12 (34.2)	15 (42.8)	
Circumflex artery	9 (25.8)	12 (34.2)	
Right coronary artery	14 (40.0)	8 (23.0)	

Data are reported as means ± standard deviation or n (%). Student unpaired *t-test*, Pearson Chi-square

FIGURES

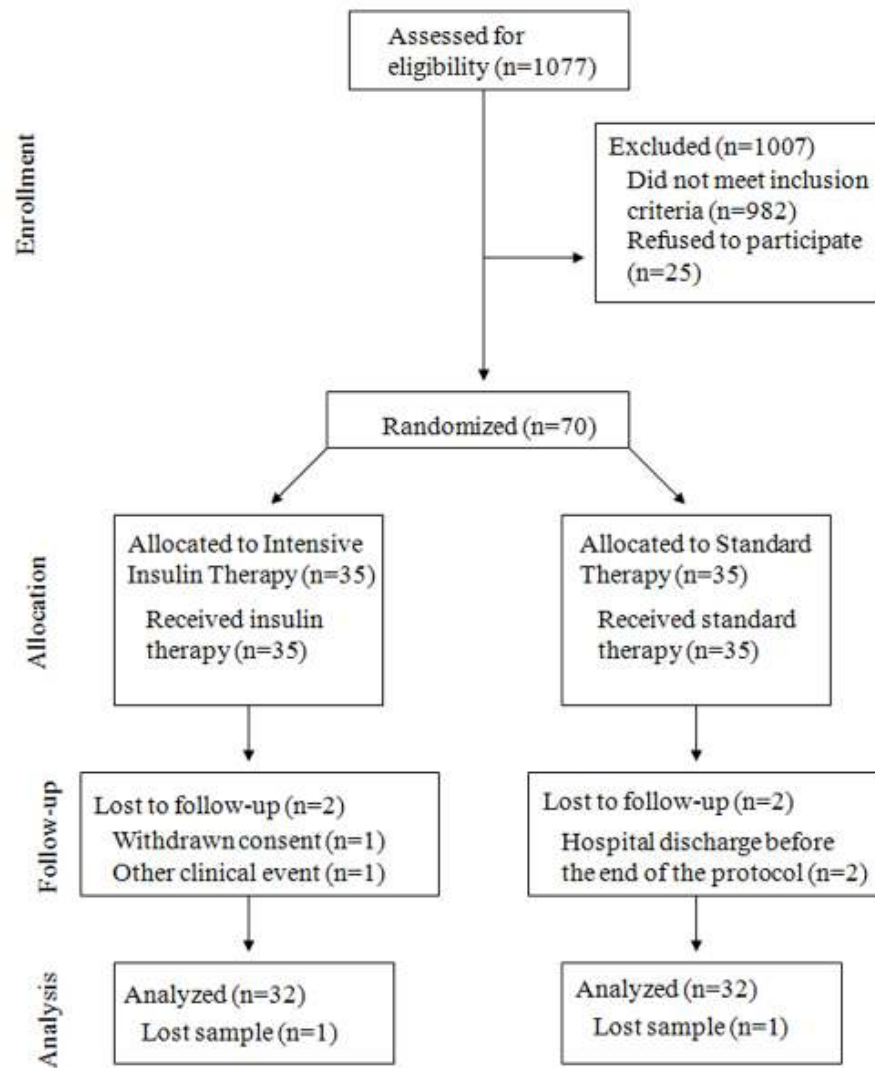


Figure 1: CONSORT diagram depicting subject flow.

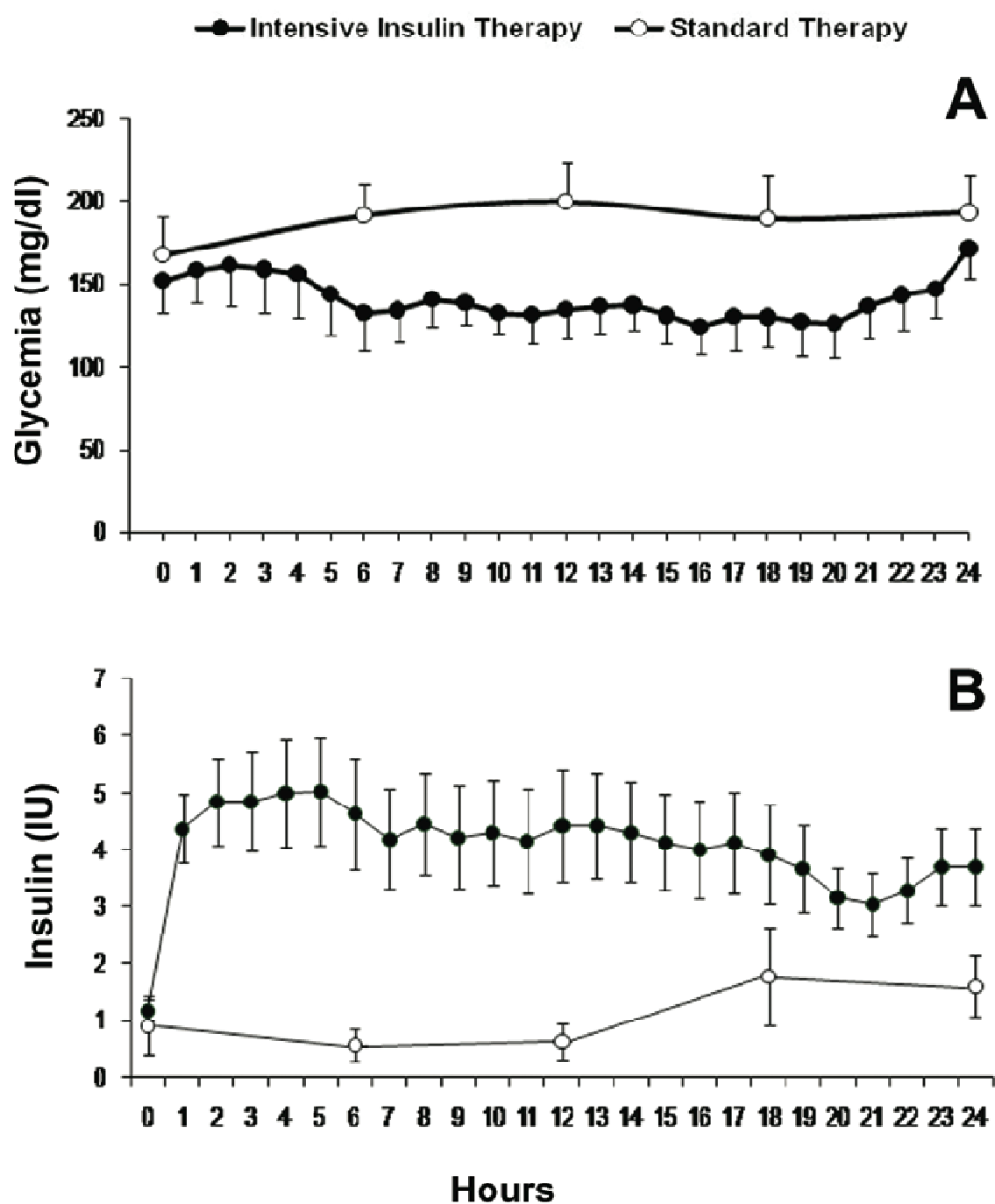


Figure 2: Glycemia in the groups studied (closed circles, Intensive Insulin Therapy; open circles, Standard Therapy). * $P < 0.01$ between groups, two-way ANOVA. There were no differences between plasma glucose over time in each group.

REFERENCES

1. Elezi, S., Kastrati, A., Pache, J., Wehinger, A., Hadamitzky, M., Dirschinger, J., Neumann, F. J., and Schomig, A. (1998) Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 32, 1866-1873
2. Esposito, K., Nappo, F., Marfella, R., Giugliano, G., Giugliano, F., Ciotola, M., Quagliaro, L., Ceriello, A., and Giugliano, D. (2002) Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 106, 2067-2072
3. Corpus, R. A., George, P. B., House, J. A., Dixon, S. R., Ajluni, S. C., Devlin, W. H., Timmis, G. C., Balasubramaniam, M., and O'Neill, W. W. (2004) 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* 43, 8-14
4. D'Alessandro, C., Leprince, P., Golmard, J. L., Ouattara, A., Aubert, S., Pavie, A., Gandjbakhch, I., and Bonnet, N. (2007) Strict glycemic control reduces EuroSCORE expected mortality in diabetic patients undergoing myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 134, 29-37
5. Ray, K. K., Seshasai, S. R., Wijesuriya, S., Sivakumaran, R., Nethercott, S., Preiss, D., Erqou, S., and Sattar, N. (2009) Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 373, 1765-1772
6. Schaan BD, Quadros A, Sarmiento-Leite R, Gottschall CA: [Diabetes and coronary stent implantation: experience from a reference center in interventional cardiology]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 50:38-45, 2006
7. Hansen, T. K., Thiel, S., Wouters, P. J., Christiansen, J. S., and Van den Berghe, G. (2003) Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 88, 1082-1088
8. Aikawa, R., Nawano, M., Gu, Y., Katagiri, H., Asano, T., Zhu, W., Nagai, R., and Komuro, I. (2000) Insulin prevents cardiomyocytes from oxidative stress-induced apoptosis through activation of PI3 kinase/Akt. *Circulation* 102, 2873-2879
9. Goldberg, P. A., Siegel, M. D., Sherwin, R. S., Halickman, J. I., Lee, M., Bailey, V. A., Lee, S. L., Dziura, J. D., and Inzucchi, S. E. (2004) Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care* 27, 461-467
10. van den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F., Verwaest, C., Bruyninckx, F., Schetz, M., Vlasselaers, D., Ferdinande, P., Lauwers, P., and Bouillon, R. (2001) Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345, 1359-1367
11. Cryer, P. E., Axelrod, L., Grossman, A. B., Heller, S. R., Montori, V. M., Seaquist, E. R., and Service, F. J. (2009) Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 94, 709-728
12. Bradford, M. M. (1976) A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 72, 248-254
13. Levine, R. L., Garland, D., Oliver, C. N., Amici, A., Climent, I., Lenz, A. G., Ahn, B. W., Shaltiel, S., and Stadtman, E. R. (1990) Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol* 186, 464-478

14. Martens, F. M., Visseren, F. L., de Koning, E. J., and Rabelink, T. J. (2005) Short-term pioglitazone treatment improves vascular function irrespective of metabolic changes in patients with type 2 diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol* 46, 773-778
15. Umpierrez, G. E., Isaacs, S. D., Bazargan, N., You, X., Thaler, L. M., and Kitabchi, A. E. (2002) Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 87, 978-982
16. Furnary, A. P., Gao, G., Grunkemeier, G. L., Wu, Y., Zerr, K. J., Bookin, S. O., Floten, H. S., and Starr, A. (2003) Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125, 1007-1021
17. Malmberg, K., Ryden, L., Wedel, H., Birkeland, K., Bootsma, A., Dickstein, K., Efendic, S., Fisher, M., Hamsten, A., Herlitz, J., Hildebrandt, P., MacLeod, K., Laakso, M., Torp-Pedersen, C., and Waldenstrom, A. (2005) Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 26, 650-661
18. Moghissi, E. S., Korytkowski, M. T., DiNardo, M., Einhorn, D., Hellman, R., Hirsch, I. B., Inzucchi, S. E., Ismail-Beigi, F., Kirkman, M. S., and Umpierrez, G. E. (2009) American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 32, 1119-1131
19. Kersten, J. R., Toller, W. G., Tessmer, J. P., Pagel, P. S., and Warltier, D. C. (2001) Hyperglycemia reduces coronary collateral blood flow through a nitric oxide-mediated mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 281, H2097-2104
20. Marfella, R., Nappo, F., De Angelis, L., Paolisso, G., Tagliamonte, M. R., and Giugliano, D. (2000) Hemodynamic effects of acute hyperglycemia in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 23, 658-663
21. Furtado, M. V., Rossini, A. P., Campani, R. B., Meotti, C., Segatto, M., Vietta, G., and Polanczyk, C. A. (2009) Interleukin-18: an independent predictor of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome after 6 months of follow-up. *Coron Artery Dis* 20, 327-331
22. Dandona, P., Aljada, A., and Mohanty, P. (2002) The anti-inflammatory and potential anti-atherogenic effect of insulin: a new paradigm. *Diabetologia* 45, 924-930
23. Koskenkari JK, Kaukoranta PK, Rimpila J, Vainionpa V, Ohtonen PP, Surcel HM, Juvonen T, Ala-Kokko TI 2006 Anti-inflammatory effect of high-dose insulin treatment after urgent coronary revascularization surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 50:962–969
24. Visser L, Zuurbier CJ, Hoek FJ, Opmeer BC, de Jonge E, de Mol BA, van Wezel HB 2005 Glucose, insulin and potassium applied as peri-operative hyperinsulinaemic normoglycaemic clamp: effects on inflammatory response during coronary artery surgery. *Br J Anaesth* 95:448–457
25. Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF, Tripathy D, Garg R, Bandyopadhyay A, Calieri J, Hoffmeyer D, Syed T, Ghanim H, Aljada A, Dandona P 2004 Antiinflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 109:849–854
26. Guha, M., Bai, W., Nadler, J. L., and Natarajan, R. (2000) Molecular mechanisms of tumor necrosis factor alpha gene expression in monocytic cells via hyperglycemia-induced oxidant stress-dependent and -independent pathways. *J Biol Chem* 275, 17728-17739

27. Booth, G., Stalker, T. J., Lefer, A. M., and Scalia, R. (2001) Elevated ambient glucose induces acute inflammatory events in the microvasculature: effects of insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280, E848-856
28. Aljada, A., and Dandona, P. (2000) Effect of insulin on human aortic endothelial nitric oxide synthase. *Metabolism* 49, 147-150
29. Aljada, A., Saadeh, R., Assian, E., Ghanim, H., and Dandona, P. (2000) Insulin inhibits the expression of intercellular adhesion molecule-1 by human aortic endothelial cells through stimulation of nitric oxide. *J Clin Endocrinol Metab* 85, 2572-2575
30. Singh, P., Jain, A., and Kaur, G. (2004) Impact of hypoglycemia and diabetes on CNS: correlation of mitochondrial oxidative stress with DNA damage. *Mol Cell Biochem* 260, 153-159
- Aljada, A., and Dandona, P. (2000) Effect of insulin on human aortic endothelial nitric oxide synthase. *Metabolism* 49, 147-150
31. Razavi Nematollahi, L., Kitabchi, A. E., Stentz, F. B., Wan, J. Y., Larijani, B. A., Tehrani, M. M., Gozashti, M. H., Omidfar, K., and Taheri, E. (2009) Proinflammatory cytokines in response to insulin-induced hypoglycemic stress in healthy subjects. *Metabolism* 58, 443-448

Anexo I – Protocolo de Infusão de Insulina IV Contínua

Metas do controle glicêmico

Índice Bioquímico	Objetivo
Pré-prandial (mg/dl)	80-100
Aleatório e ao deitar (mg/dl)	100-140

Insulina endovenosa contínua

- ✓ Preparo da solução: 25 U de insulina regular em 250 ml SG 5%, em bomba de infusão
- ✓ Mensurar glicemia capilar
- ✓ **Hora 0** – Dose inicial: 1,0 U/h (=10ml/h), contínua em bomba de infusão
- ✓ Liberar dieta, ingestão alimentar
- ✓ Mensurar glicemia capilar em 1 hora
- ✓ **Hora 1** – Iniciar infusão 0,1 U/Kg/h contínua em bomba de infusão (p.ex.: peso 70kg = 70 x 0,1 = 7U/h, ou seja, 70ml/h)
- ✓ Mensurar glicemia capilar em 1 hora
- ✓ **Hora 2** – Seguir infusão contínua em bomba de infusão, conforme indicação no quadro abaixo
- ✓ Mensurar glicemia capilar em 1 hora
- ✓ Seguir a seqüência até a **Hora 24** – infusão contínua em bomba de infusão conforme indicação no quadro abaixo
- ✓ **Hora 25** – Final do protocolo. Suspende infusão de insulina. Coletar amostras de sangue para exames laboratoriais e mensurar glicemia capilar.

Hora 0 = Dose inicial: 1,0 U/h	
Hora 1 = 0,1 U/Kg/h	
Se <u>houve</u> redução em relação ao HGT da hora anterior: ▼ de 50 a 70mg/dL ou ▼ de 30%	Se <u>não houve</u> redução em relação ao HGT da hora anterior:
HGT > 200mg/dL = manter dose 0,1U/Kg/h	HGT > 270mg/dL = aumentar 1U/h
HGT 200 - 140mg/dL = reduzir 1U/h	HGT 200-270mg/dL = aumentar 0,5U/h
HGT 139 - 120mg/dL = reduzir 2U/h	HGT 120-199mg/dL = manter dose
HGT 119 - 90mg/dL = reduzir 3U/h	HGT 70 -119mg/dL = reduzir 1U/h
HGT < 70mg/dL = reduzir para 1,0 U/h. HGT em 15min. Instalar SG 5% 30gts/min. ou oferecer alimentação.	
Se sinais de hipoglicemia: 1º: oferecer sachê de glicose. Se não aceitar: 2º: glicose 50% EV (40 ml) e instalar SG 10%, infundir 100ml/h. HGT em 15 min Até atingir HGT ≥ 90mg/dL.	
Não suspender insulina. Infusão mínima 1,0 U/h.	

Anexo II – Formulário para Coleta de Dados

Questionário inclusão do paciente no Estudo Insulina – Randomização n° _____

Inclusão n° _____ Data: / / Prontuário n° _____

Hora Zero: Solicitação – n° _____ Hora 24: Solicitação – n° _____

Nome	DN	Id	Sexo
Endereço		Fone	
Cidade		Fone	
Dados da Admissão na Hemodinâmica			
1. Procedência: <input type="checkbox"/> Domicílio <input type="checkbox"/> Emergência <input type="checkbox"/> Outro hospital <input type="checkbox"/> Internação <input type="checkbox"/> CTI			
2. Glicemia Capilar (admissão na hemodinâmica): _____ Hora ____: ____			
3. Jejum: Quantas horas: _____			
4. Estado civil: <input type="checkbox"/> Solteiro <input type="checkbox"/> Casado <input type="checkbox"/> Separado/Viúvo			
5. Cor: <input type="checkbox"/> Branca <input type="checkbox"/> Preta <input type="checkbox"/> Mista			
6. Profissão: _____ (identificar mesmo se aposentado)			
7. Você tem DM? <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> não sei			
8. Quando foi o diagnóstico? _____ Qual o tratamento? _____			
9. História prévia de: IAM, CRM, ACTP, angina?			
<input type="checkbox"/> Sim (sublinhar) <input type="checkbox"/> Não			
Quando? <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____			
10. História familiar de: IAM, CRM, ACTP, angina, morte súbita?			
<input type="checkbox"/> Sim (sublinhar) <input type="checkbox"/> Não			
Qual o sexo e a idade do evento? _____			
11. Você tem pressão alta? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sei Tempo: _____			
12. Você tem colesterol e triglicerídeos altos? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sei Tempo: _____			
13. Você fuma/fumou? <input type="checkbox"/> Sim (tempo: _____) N° de cigarros/dia: _____			
Se interrompeu o uso, tempo: _____ <input type="checkbox"/> Nunca			
14. Você faz algum exercício físico? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Qual? _____			
Quantas vezes por semana? ____ Qual a duração? ____ min. Há quanto tempo? _____			
15. Você tem alguma outra doença? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
<input type="checkbox"/> Doença Reumática <input type="checkbox"/> Doença Renal <input type="checkbox"/> Doença cérebro-vascular			
<input type="checkbox"/> Doença Hepática <input type="checkbox"/> DPOC <input type="checkbox"/> Outra <input type="checkbox"/> Qual? _____			

16. Outros antecedentes patológicos e fatores de risco:				
<input type="checkbox"/> Obesidade peso: _____ altura: _____ IMC: _____ <input type="checkbox"/> Vasculopatia periférica <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____				
17. Medicações em uso:				
Nome	Dose	Frequência	Usou hoje?	Obs.
		x/d	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
		x/d	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
		x/d	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
		x/d	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
		x/d	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
		x/d	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
		x/d	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
		x/d	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
		x/d	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
		x/d	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
		x/d	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
		x/d	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
18. Sinais vitais:				
Hora	PA	FC	FR	Tax
Pré-procedimento				
Hora zero				
Hora 24				
19. Procedimento realizado:				
Stent	Tamanho	Local	Local	Obs.
20. Tipo de contraste usado: _____ Volume: _____ ml				

21. Testes de glicemia capilar:				
Hora (pós-ICP)	Horário	Glicemia Capilar	Dose de Insulina	Observações
0				<input type="checkbox"/> alimentação_____ <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> SG____ <input type="checkbox"/> glicose 50% <input type="checkbox"/> sachê
1 ^a				<input type="checkbox"/> alimentação_____ <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> SG____ <input type="checkbox"/> glicose 50% <input type="checkbox"/> sachê
2 ^a				<input type="checkbox"/> alimentação_____ <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> SG____ <input type="checkbox"/> glicose 50% <input type="checkbox"/> sachê
3 ^a				<input type="checkbox"/> alimentação_____ <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> SG____ <input type="checkbox"/> glicose 50% <input type="checkbox"/> sachê
4 ^a				<input type="checkbox"/> alimentação_____ <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> SG____ <input type="checkbox"/> glicose 50% <input type="checkbox"/> sachê
5 ^a				<input type="checkbox"/> alimentação_____ <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> SG____ <input type="checkbox"/> glicose 50% <input type="checkbox"/> sachê
6 ^a				<input type="checkbox"/> alimentação_____ <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> SG____ <input type="checkbox"/> glicose 50% <input type="checkbox"/> sachê
7 ^a				<input type="checkbox"/> alimentação_____ <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> SG____ <input type="checkbox"/> glicose 50% <input type="checkbox"/> sachê
8 ^a				<input type="checkbox"/> alimentação_____ <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> SG____ <input type="checkbox"/> glicose 50% <input type="checkbox"/> sachê
9 ^a				<input type="checkbox"/> alimentação_____ <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> SG____ <input type="checkbox"/> glicose 50% <input type="checkbox"/> sachê
10 ^a				<input type="checkbox"/> alimentação_____ <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> SG____ <input type="checkbox"/> glicose 50% <input type="checkbox"/> sachê
11 ^a				<input type="checkbox"/> alimentação_____ <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> SG____ <input type="checkbox"/> glicose 50% <input type="checkbox"/> sachê
12 ^a				<input type="checkbox"/> alimentação_____ <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> SG____ <input type="checkbox"/> glicose 50% <input type="checkbox"/> sachê
13 ^a				<input type="checkbox"/> alimentação_____ <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> SG____ <input type="checkbox"/> glicose 50% <input type="checkbox"/> sachê
14 ^a				<input type="checkbox"/> alimentação_____ <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> SG____ <input type="checkbox"/> glicose 50% <input type="checkbox"/> sachê
15 ^a				<input type="checkbox"/> alimentação_____ <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> SG____ <input type="checkbox"/> glicose 50% <input type="checkbox"/> sachê
16 ^a				<input type="checkbox"/> alimentação_____ <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> SG____ <input type="checkbox"/> glicose 50% <input type="checkbox"/> sachê
17 ^a				<input type="checkbox"/> alimentação_____ <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> SG____ <input type="checkbox"/> glicose 50% <input type="checkbox"/> sachê

18 ^a .				<input type="checkbox"/> alimentação_____ <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> SG_____ <input type="checkbox"/> glicose 50% <input type="checkbox"/> sachê
19 ^a .				<input type="checkbox"/> alimentação_____ <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> SG_____ <input type="checkbox"/> glicose 50% <input type="checkbox"/> sachê
20 ^a .				<input type="checkbox"/> alimentação_____ <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> SG_____ <input type="checkbox"/> glicose 50% <input type="checkbox"/> sachê
21 ^a .				<input type="checkbox"/> alimentação_____ <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> SG_____ <input type="checkbox"/> glicose 50% <input type="checkbox"/> sachê
22 ^a .				<input type="checkbox"/> alimentação_____ <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> SG_____ <input type="checkbox"/> glicose 50% <input type="checkbox"/> sachê
23 ^a .				<input type="checkbox"/> alimentação_____ <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> SG_____ <input type="checkbox"/> glicose 50% <input type="checkbox"/> sachê
24 ^a .				<input type="checkbox"/> alimentação_____ <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> SG_____ <input type="checkbox"/> glicose 50% <input type="checkbox"/> sachê
* Normalizada em quantas horas _____				
21. Evolução e Complicações (durante a internação)				
<input type="checkbox"/> Angina <input type="checkbox"/> ICC descompensada <input type="checkbox"/> Dissecção da placa <input type="checkbox"/> Trombose aguda <input type="checkbox"/> CRM <input type="checkbox"/> IAM <input type="checkbox"/> Choque Cardiogênico <input type="checkbox"/> Hipotensão <input type="checkbox"/> Óbito <input type="checkbox"/> Outro _____				
22. Tempo de internação hospitalar após a intervenção: _____ horas				

Anexo III – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Uso de insulina contínua por 24 horas para normalização da glicemia em pacientes com diabetes mellitus submetidos à intervenção coronariana com *stent*: efeito sobre o estresse oxidativo

(Nome completo do PACIENTE - preencher em letra de forma) RG / Estado

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa. Sabemos que ocorre um processo de inflamação e cicatrização no local em que é realizada a angioplastia (desobstrução da artéria do coração) e colocado o *stent* (molinha de metal). Este estudo tem por objetivo avaliar se o uso de insulina contínua pela veia, para manter normal o nível de açúcar no sangue, diminuirá a inflamação.

Para sabermos os resultados, faremos exames de sangue logo após a angioplastia e 24 horas após, quando terminar o uso de insulina. Durante o uso contínuo da insulina faremos testes para avaliar a dosagem de açúcar, para isso será necessária a coleta de uma gota de sangue do dedo.

Esta pesquisa terá 2 grupos: um deles receberá insulina contínua pela veia e o outro receberá insulina subcutânea, se for necessário.

Você poderá ser sorteado para qualquer um dos dois grupos (grupo tratamento ou grupo controle).

Ficou esclarecido que, conforme o grupo, o teste de glicose será realizado a cada hora ou com espaço de 6 horas. Para o grupo que utilizar insulina contínua pela veia, poderá ocorrer queda do açúcar no sangue, o que é raro e facilmente reversível.

Foi dada a liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isso me traga prejuízo.

As informações coletadas serão utilizadas somente para fins de pesquisa.

A minha assinatura neste Consentimento Livre e Esclarecido dará autorização ao coordenador do estudo, ao Comitê de Ética do hospital de utilizarem os dados obtidos quando se fizer necessário, incluindo a divulgação dos mesmos, sempre preservando minha privacidade.

O voluntário que assina este documento declara ter recebido explicação clara e completa sobre a pesquisa acima mencionada a que se submete de livre e espontânea vontade. É possível solicitar mais informações a respeito do estudo a qualquer momento. O pesquisador responsável pelo estudo é o Dr. Marco Wainstein, para contato com ele pelo telefone (51) 2101.8342 e 9916.0826 ou com a enfermeira Simone Fantin (51) 9981.8116 para esclarecimento de qualquer dúvida relacionada a pesquisa.

Assino o presente documento, em duas vias de igual teor, ficando uma em minha posse.

Porto Alegre, _____, _____, _____

Assinatura do voluntário: _____

Assinatura dos responsáveis pelo projeto: _____
Dr Marco Wainstein Enfª Simone S. Fantin

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)