

**PAULO CURY REZENDE**

**Expressão do condicionamento isquêmico  
em pacientes com diabetes mellitus tipo 2  
e doença arterial coronariana**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Whady Armino Hueb

**São Paulo**

**2015**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Rezende, Paulo Cury

Expressão do condicionamento isquêmico em pacientes com diabetes mellitus  
tipo 2 e doença arterial coronariana / Paulo Cury Rezende. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Programa de Cardiologia.

Orientador: Whady Armindo Hueb.

Descritores: 1.Precondicionamento isquêmico 2.Diabetes mellitus tipo 2 3.Teste  
de esforço 4.Doença da artéria coronariana 5.Angina estável 6.Isquemia miocárdica

USP/FM/DBD-290/15

# Dedicatória

---

Ao meu pai, Wander de Matos Rezende, exemplo de amor à profissão médica e aos pacientes e de dedicação à família. Sua firmeza na educação e retidão de caráter foi fundamental à minha formação.

À minha mãe, Izildinha Cury Rezende, por seu amor incondicional e por proporcionar o equilíbrio na formação dos filhos.

Aos meus irmãos Fernando Cury Rezende e Flávia Cury Rezende, meus verdadeiros amigos.

À minha esposa, Lucila Stoianov Rezende, por seu companheirismo e por estar ao meu lado em todos os momentos.

Ao meu orientador professor Whady Armino Hueb pelo convívio em todos estes anos e por me ensinar o espírito crítico científico.

# Agradecimentos

---

Ao meu orientador Professor Whady Armino Hueb por sua presença, conselhos e visão científica única, que levarei por toda minha vida acadêmica.

À médica e amiga Rosa Maria Rahmi Garcia por sua importante contribuição na execução deste estudo.

Aos amigos Priscyla Borges Miyamoto Giachetti, Marcela Francisca da Silva Batista, Cibele Larrosa Garzillo, Leandro Menezes Alves da Costa, Thiago Luis Scudeler, Fernando Oikawa, Eduardo Gomes Lima, Eliana Olimpio Lima e Laura Caringe pelo apoio e convívio em todos estes anos no grupo de pesquisa MASS.

Ao médico e amigo Desidério Favarato por suas sugestões e análises estatísticas e ao médico e amigo Carlos Alexandre Wainrober Segre por contribuições na realização deste estudo.

Ao médico e amigo Augusto Hiroshi Uchida pela análise e interpretação dos testes ergométricos.

## **Normatização**

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

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

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

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

# Sumário

---

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO .....	1
2	OBJETIVOS .....	8
3	MÉTODOS .....	10
	3.1. Desenho do estudo .....	11
	3.2. Recrutamento dos pacientes .....	11
	3.3. Preparo dos pacientes .....	12
	3.4. Testes ergométricos sequenciais .....	13
	3.5. Diagnóstico do <i>diabetes mellitus</i> tipo 2 .....	14
	3.6. Caracterização do condicionamento isquêmico .....	14
	3.7. Caracterização de outras variáveis ergométricas .....	15
	3.8. Cálculo amostral .....	16
	3.9. Análise estatística .....	17
4	RESULTADOS .....	19
	4.1. Fluxo de entrada dos pacientes .....	20
	4.2. Características basais .....	22
	4.3. Expressão quantitativa do condicionamento isquêmico .....	24
	4.4. Expressão qualitativa do condicionamento isquêmico .....	25
	4.4.1 Resultados do T-1mm .....	25
	4.4.2 Resultados do duplo-produto .....	29
	4.4.3 Resultados do tempo total de esforço .....	31
	4.4.4 Resultados das variáveis ergométricas durante os testes sequenciais .....	32
	4.4.5 Resultados da análise das arritmias .....	33
	4.4.6 Resultados da análise da morfologia da depressão do segmento ST .....	34
	4.4.7 Outros resultados .....	35
5	DISCUSSÃO .....	38
6	CONCLUSÃO .....	48
7	REFERÊNCIAS.....	50

# Listas

---

## ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	Artéria Descendente Anterior
CRM	Cirurgia de Revascularização Miocárdica
DAC	Doença Arterial Coronariana
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DP	Duplo-Produto
ECG	Eletrocardiograma
FC	Frequência Cardíaca
FE	Fração de Ejeção
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HbA1c	Hemoglobina Glicosilada
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
ICP	Intervenção Coronariana Percutânea
IMC	Índice de Massa Corporal
InCor	Instituto do Coração
IRC	Insuficiência Renal Crônica
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
MASS	Medicine, Angioplasty or Surgery Study
mmHg	Milímetros de mercúrio
PA	Pressão Arterial
PI	Precondicionamento Isquêmico
T-1mm	Tempo da depressão em 1,0 mm do segmento ST
TE	Teste Ergométrico
TES	Testes Ergométricos Sequenciais

## TABELAS

Tabela 1 -	Características basais dos grupos de pacientes com e sem <i>diabetes mellitus</i> avaliados em testes ergométricos sequenciais .....	23
Tabela 2 -	T-1mm dos pacientes com e sem <i>diabetes mellitus</i> segundo a expressão do fenômeno do PI .....	25
Tabela 3 -	DP dos pacientes com e sem <i>diabetes mellitus</i> segundo a expressão do fenômeno do PI .....	29
Tabela 4 -	Tempo total do esforço no teste 1 (T1), teste 2 (T2) e a diferença entre o tempo total nos 2 testes (T2-T1) em pacientes com e sem <i>diabetes mellitus</i> segundo a expressão do PI .....	31
Tabela 5 -	Frequência cardíaca e pressão arterial durante os testes 1 (T1) e teste 2 (T2) e a diferença entre os 2 testes (T2-T1) em pacientes com e sem <i>diabetes mellitus</i> segundo a expressão do PI .....	32
Tabela 6 -	Percentual de pacientes que apresentaram melhora das arritmias no segundo teste ergométrico quando comparado ao primeiro teste, estratificado entre pacientes com e sem <i>diabetes mellitus</i> segundo a expressão do PI .....	33
Tabela 7 -	Percentual de pacientes que apresentaram melhora da morfologia da depressão do segmento ST no segundo teste ergométrico quando comparado ao primeiro teste, estratificado entre pacientes com e sem <i>diabetes mellitus</i> segundo a expressão do PI .....	34
Tabela 8 -	Frequência do <i>diabetes mellitus</i> e níveis de glicemia de jejum e HbA1C segundo a expressão do PI .....	35



## FIGURAS

Figura 1 -	Fluxograma da inclusão dos pacientes no estudo .....	21
Figura 2 -	Expressão do PI em pacientes com e sem <i>diabetes mellitus</i> .....	24
Figura 3 -	Tempo da depressão em 1,0mm do segmento ST em TES de pacientes com <i>diabetes mellitus</i> que expressaram o PI .....	26
Figura 4 -	Tempo da depressão em 1,0mm do segmento ST em TES de pacientes sem <i>diabetes mellitus</i> que expressaram o PI .....	26
Figura 5 -	Tempo da depressão em 1,0mm do segmento ST em TES de pacientes com <i>diabetes mellitus</i> que não expressaram o PI .....	27
Figura 6 -	Tempo da depressão em 1,0mm do segmento ST em TES de pacientes sem <i>diabetes mellitus</i> que não expressaram o PI .....	27
Figura 7 -	T-1mm em TES (Testes 1 e 2) de pacientes com e sem <i>diabetes mellitus</i> que expressaram o PI .....	28
Figura 8 -	DP em TES (Testes 1 e 2) de pacientes com e sem <i>diabetes mellitus</i> que expressaram o PI .....	30
Figura 9 -	Porcentagem de pacientes que demonstraram o PI (PI +, em azul) e que não demonstraram o PI (PI -, em roxo) segundo os quartis de hemoglobina glicosilada .....	36
Figura 10 -	Porcentagem de pacientes que demonstraram o PI (PI +, em azul) e que não demonstraram o PI (PI -, em roxo) segundo os quartis de glicemia de jejum .....	37

**Resumo**

---

Rezende PC. *Expressão do condicionamento isquêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doença arterial coronariana* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

**Introdução:** Acredita-se que o *diabetes mellitus* possa alterar mecanismos celulares do miocárdio tornando-o mais sensível a um insulto isquêmico, e que esta menor resistência do miocárdio isquêmico induzido pelo diabetes possa ser um dos motivos para o pior prognóstico observado em pacientes com doença arterial coronariana e diabetes. Um dos principais mecanismos adaptativos protetores do miocárdio é o condicionamento isquêmico, sendo este desencadeado por curtos períodos de isquemia seguidos por reperfusão e que tornam o tecido mais resistente a um insulto isquêmico grave e prolongado. Em humanos, o condicionamento isquêmico pode ser observado durante testes ergométricos sequenciais, nos quais a melhora em parâmetros isquêmicos no segundo teste ergométrico quando comparado ao primeiro é uma metodologia consagrada para o estudo clínico deste fenômeno. Estudos experimentais demonstram resultados controversos em relação à interferência do diabetes sobre o fenômeno do condicionamento, e estudos com humanos são escassos e inconclusivos. Assim, ainda é incerto se o diabetes pode afetar a expressão do condicionamento isquêmico em pacientes com doença arterial coronariana. **Objetivos:** Identificar se o *diabetes mellitus* interfere no fenômeno do condicionamento isquêmico em pacientes com doença arterial coronariana. **Métodos:** Pacientes com doença arterial coronariana comprovada por cineangiografiografia diagnóstica, função ventricular sistólica preservada e com angina ou teste ergométrico positivo para isquemia miocárdica foram submetidos a dois testes ergométricos sequenciais com intervalo de 30 minutos. Parâmetros isquêmicos foram comparados entre pacientes com e sem *diabetes mellitus*. O condicionamento isquêmico foi considerado presente quando o tempo para a depressão em 1,0 mm do segmento ST (T-1mm) foi maior no segundo teste sequencial comparado ao primeiro. Também se mensurou o duplo-produto (frequência cardíaca multiplicada pela pressão arterial sistólica) no momento do T-1mm. Os testes foram analisados por dois cardiologistas experientes, independentes. **Resultados:** De 2.140 pacientes consecutivos com doença arterial coronariana, 361 apresentavam critérios para inclusão nesse estudo. Destes, 174 pacientes ( $64,2 \pm 7,6$  anos) foram submetidos aos testes ergométricos sequenciais para identificação e caracterização do condicionamento isquêmico; 86 apresentavam *diabetes mellitus* (grupo 1) e 88 não apresentavam *diabetes mellitus* (grupo 2). Os dois grupos foram semelhantes em relação às principais características demográficas, com exceção de infarto do miocárdio prévio e perfil lipídico. No primeiro grupo, 62 pacientes (72,1%) manifestaram o condicionamento isquêmico e no segundo, 60 (68,2%) manifestaram o condicionamento isquêmico ( $P=0,62$ ). Analisando-se os pacientes que expressaram o fenômeno, a melhora do T-1mm foi similar entre os dois grupos (média da melhora do tempo entre os testes 1 e 2:  $79,4 \pm 47,6$  x  $65,5 \pm 36,4$  segundos, respectivamente para os grupos 1 e 2,  $P=0,12$ ). Em relação ao duplo-produto no momento do T-1mm, os pacientes com diabetes apresentaram melhora

expressiva em relação aos pacientes sem diabetes (média da melhora do duplo-produto  $3011 \pm 2430$  x  $2081 \pm 2139$  bpm x mmHg, respectivamente para os grupos 1 e 2,  $P=0,01$ ). A análise da melhora das arritmias e da morfologia da depressão do segmento ST nos testes ergométricos sequenciais não mostrou diferenças entre os dois grupos de pacientes. Conclusão: Neste estudo, o *diabetes mellitus* tipo 2 não impediu o surgimento do PI. Além disso, o diabetes esteve associado à melhora significativa do esforço cardíaco e do consumo miocárdico de oxigênio, caracterizados pelo duplo-produto.

Descritores: condicionamento isquêmico; *diabetes mellitus* tipo 2; teste de esforço; doença da artéria coronariana; angina estável; isquemia miocárdica.

## **Abstract**

---

Rezende PC. *Ischemic preconditioning in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2015.

Background: It's postulated that *diabetes mellitus* may impair myocardial cellular mechanisms turning it more sensitive to ischemic injuries, and that this lower resistance of the ischemic myocardium induced by diabetes may be one reason for the poor prognosis observed in patients with both coronary artery disease and diabetes. One major adaptive myocardial protective mechanism is ischemic preconditioning, which is triggered by brief ischemia followed by reperfusion that turns the myocardium more resistant to a prolonged ischemic insult. In humans, ischemic preconditioning can be observed during sequential exercise tests, in which the improvement in ischemic parameters in the second exercise test compared to the first is a methodology devoted to the clinical study of the phenomenon. However, experimental studies have shown conflicting results about the interference of diabetes on ischemic preconditioning, and the few human studies are scarce and inconclusive. Thus, it's still uncertain whether diabetes may affect ischemic preconditioning in coronary artery disease patients. Objectives: Identify whether type 2 *diabetes mellitus* intervenes on myocardial ischemic preconditioning in symptomatic coronary artery disease patients. Methods: Symptomatic multivessel coronary artery disease patients with preserved systolic ventricular function and a positive exercise test underwent two sequential exercise tests to demonstrate ischemic preconditioning. Tests were performed with a 30 minutes interval between them. Ischemic parameters were compared among patients with and without type 2 *diabetes mellitus*. Ischemic preconditioning was considered present when the time to 1.0 mm ST deviation (T-1mm) was greater in the second of 2 exercise tests. Rate pressure-product (heart rate multiplied by systolic arterial pressure) at T-1mm was also assessed. Sequential exercise tests were analyzed by 2 independent cardiologists. Results: Of the 2,140 consecutive coronary artery disease patients screened, 361 met inclusion criteria, and 174 patients ( $64.2 \pm 7.6$  years) completed the study protocol. Of these, 86 had the diagnosis of type 2 diabetes. The 2 groups were similar regarding the main demographic characteristics, except for the rate of previous myocardial infarction and lipid profile. Among diabetic patients, 62 (72.1%) manifested an improvement in ischemic parameters consistent with ischemic preconditioning, whereas among nondiabetic patients, 60 (68.2%) manifested ischemic preconditioning ( $P=0.62$ ). The analysis of patients who demonstrated ischemic preconditioning showed similar improvement in the time to 1.0 mm ST deviation between diabetic and nondiabetic groups ( $79.4 \pm 47.6$  vs  $65.5 \pm 36.4$  sec, respectively,  $P=0.12$ ). Regarding rate pressure-product, the improvement was greater in diabetic compared to nondiabetic patients ( $3011 \pm 2430$  vs  $2081 \pm 2139$  bpm x mmHg, respectively,  $P=0.01$ ). The analysis of arrhythmias and ST-segment deviation morphology during sequential exercise tests did not show differences between the 2 groups of patients. Conclusion: In this study, type 2 *diabetes mellitus* did not prevent the occurrence of ischemic preconditioning. In addition, diabetes was associated with

significant improvement in cardiac stress and myocardial oxygen consumption, characterized by rate pressure-product.

Descriptors: ischemic preconditioning; *diabetes mellitus*, type 2; exercise test; coronary artery disease; angina, stable; myocardial ischemia.

# **1 Introdução**

---



## 1 INTRODUÇÃO

O *diabetes mellitus* é uma das doenças crônicas mais comuns em todo o mundo. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, cerca de 9,3% de todos os adultos com mais de 25 anos apresentam o diagnóstico de *diabetes mellitus* <sup>(1)</sup>. Além disso, a prevalência desta doença tem aumentado substancialmente nas últimas décadas. Em todo o mundo, estima-se que 180 milhões de pessoas tinham diabetes no ano de 2008, e que este número aumentará para 360 milhões no ano de 2030 <sup>(2)</sup>. Mais de 90% dos indivíduos portadores de *diabetes mellitus* apresentam o tipo 2 da doença <sup>(3)</sup>, caracterizado por deficiência relativa de insulina e resistência à ação da insulina nos tecidos. Estes pacientes apresentam risco elevado para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, sendo estas as responsáveis pela alta taxa de mortalidade nessa população <sup>(3)</sup>.

Dentre as doenças cardiovasculares, a doença isquêmica cardíaca é a mais incidente e a que apresenta maior morbimortalidade em pacientes com diabetes. Estudos epidemiológicos demonstram que indivíduos com *diabetes mellitus* tipo 2 apresentam risco 2 a 4 vezes maior em relação àqueles sem diabetes de desenvolverem doença arterial coronariana (DAC) <sup>(4-6)</sup>.

Apesar dos avanços no tratamento da DAC nas últimas décadas, a morbimortalidade decorrente desta doença permanece elevada, especialmente nos pacientes portadores de *diabetes mellitus* <sup>(7)</sup>. Assim, mesmo com a evolução do tratamento da hiperglicemia, pacientes com diabetes e doença arterial coronariana

---

apresentam pior prognóstico cardiovascular, independentemente do tratamento utilizado <sup>(8)</sup>.

As causas fisiopatológicas deste pior prognóstico observado em pacientes com diabetes e DAC ainda são incertas. Especula-se que algumas alterações podem ser responsáveis por maiores desfechos clínicos, como a disfunção endotelial <sup>(9,10)</sup>, a disfunção das células musculares lisas presentes na camada média das artérias <sup>(11)</sup>, assim como alterações na função plaquetária <sup>(12,13)</sup> e em sistemas de coagulação e fibrinólise <sup>(14-16)</sup>. Entretanto, acredita-se que fatores miocárdicos também estejam alterados nestes pacientes. Alguns trabalhos <sup>(17,18)</sup> sugerem que a resposta miocárdica a insultos isquêmicos em portadores de *diabetes mellitus* esteja alterada, predispondo a maior dano miocárdico e a maior suscetibilidade a complicações isquêmicas. Uma vez que o prognóstico cardiovascular encontra-se relacionado ao tamanho da área infartada após um evento agudo coronariano, a resposta miocárdica ao insulto isquêmico tem sido foco de estudos, especialmente em modelos experimentais e em pacientes com *diabetes mellitus*, visando à melhor compreensão dos fenômenos, menor lesão miocárdica e, assim, melhor prognóstico.

Diversos fatores podem modular o dano miocárdico isquêmico. Um destes fatores, denominado condicionamento isquêmico (PI), tem se destacado desde a sua demonstração por Murry e colaboradores em 1986 <sup>(19)</sup>. Estes autores demonstraram, por meio do estudo de corações de cães, grande redução no dano miocárdico por meio do condicionamento isquêmico. Após esta demonstração, diversos autores têm estudado o fenômeno, em busca da reprodução de seus mecanismos protetores e aplicação clínica.

---

Atualmente, entende-se o condicionamento isquêmico miocárdico como um mecanismo intracelular de proteção no qual curtos períodos de isquemia seguidos por reperfusão desencadeiam múltiplos processos e cascatas de sinalização celular, que culminam com maior resistência tecidual a um insulto isquêmico posterior e intenso. Experimentalmente, o fenômeno do PI foi demonstrado de forma evidente por meio da observação da redução na área infartada após episódios de isquemia seguidos por reperfusão, prévios a um insulto mais prolongado <sup>(19)</sup>.

Inicialmente, sugeriu-se que o PI fosse decorrente da abertura de vasos colaterais e aumento do fluxo coronariano <sup>(20)</sup>. Entretanto, alguns trabalhos demonstram que o PI é um fenômeno predominantemente metabólico. Em especial os trabalhos de Okazaki e colaboradores <sup>(21)</sup> e Williams e colaboradores <sup>(22)</sup> demonstram a presença do fenômeno, independentemente de alterações no fluxo sanguíneo cardíaco. Okazaki e colaboradores submetem pacientes com angina estável e lesão proximal da artéria descendente anterior à realização de dois testes de esforço sequenciais em bicicleta ergométrica em posição supina. Todos os pacientes apresentavam-se sob monitorização invasiva para aferição do fluxo venoso cardíaco e consumo miocárdico de oxigênio. Após a realização dos testes sequenciais, os autores observaram que, no segundo teste de esforço, a angina ocorreu de forma mais tardia, a depressão do segmento ST foi menor e a análise do consumo miocárdico de oxigênio também foi menor. Por outro lado, as variáveis hemodinâmicas, assim como o fluxo venoso cardíaco, foram semelhantes nos dois testes. Williams e colaboradores utilizaram metodologia diferente de Okazaki. Por meio de um eletrodo de marca-passo implantado no átrio direito, os autores induziram o estresse miocárdico por meio de taquicardia produzida por marca-passo. De forma similar e

---

complementar aos achados de Okazaki, eles encontraram no segundo momento de estresse miocárdico menor intensidade anginosa, menor depressão do segmento ST e melhora na produção de lactato pelo miocárdio. O fluxo sanguíneo coronariano não foi diferente entre os dois momentos. Entretanto, o consumo miocárdico de oxigênio no segundo momento de estresse foi menor. Assim, esses dois trabalhos demonstram que a maior resistência do miocárdio à isquemia ocorreu independentemente de alterações no fluxo sanguíneo miocárdico.

Além de demonstrarem aspectos intrínsecos ao PI, estes dois importantes trabalhos confirmam a presença do fenômeno protetor e a possibilidade de sua observação por meio do registro eletrocardiográfico durante testes sequenciais de esforço.

Apesar da dificuldade de se estudar o PI em humanos, este fenômeno também foi observado em trabalhos durante a angioplastia coronariana percutânea <sup>(23)</sup>, durante a cirurgia de revascularização do miocárdio <sup>(24)</sup> e por meio de observações de pacientes com angina pré-infarto <sup>(25,26)</sup>. Como observado no estudo de Okazaki <sup>(21)</sup> e em outros estudos com testes ergométricos sequenciais <sup>(27-30)</sup>, acredita-se que o fenômeno clínico descrito por William Heberden em 1772 <sup>(31)</sup> como angina de aquecimento seja um correspondente clínico do fenômeno experimental do PI, podendo ser assim observado e analisado pelo registro eletrocardiográfico durante testes sequenciais. Assim, atualmente, os testes ergométricos sequenciais são metodologia amplamente aceita na literatura para a caracterização do PI. A melhora em parâmetros ergométricos, como no tempo para o desenvolvimento da depressão do segmento ST, assim como a melhora no tempo para o início da angina, a melhora no tempo total de esforço, a melhora na morfologia da depressão do segmento ST ou

a melhora nos determinantes do consumo miocárdio de oxigênio, como o duplo-produto, são as variáveis que caracterizam a melhora no desempenho miocárdico produzido pelo fenômeno protetor.

Após sua demonstração, os mecanismos celulares responsáveis pelo fenômeno do PI passaram a ser investigados. Apesar de ainda não serem completamente esclarecidas, algumas das vias celulares são parcialmente conhecidas e hoje se sabe que podem sofrer interferências de fenômenos externos como idade<sup>(32)</sup>, doenças<sup>(33)</sup>, assim como de ações de determinadas classes de medicamentos<sup>(34)</sup>.

Sabe-se atualmente que os canais de potássio dependentes de ATP apresentam papel fundamental nas vias de sinalização celulares relacionadas ao PI<sup>(35)</sup>. Também foi observado que medicamentos que agem sobre estes canais no miocárdio podem interferir na expressão do PI. Assim, alguns medicamentos como os hipoglicemiantes orais, cuja ação nas células pancreáticas se dá pelo bloqueio dos canais de potássio sensíveis ao ATP, podem também bloquear a ação de canais de potássio extrapancreáticos, podendo atuar sobre o PI miocárdico<sup>(36)</sup>.

Entretanto, apesar do conhecimento sobre a interferência de fármacos hipoglicemiantes orais sobre o PI, ainda é incerto se os complexos mecanismos bioquímicos inerentes ao *diabetes mellitus* podem interferir nos mecanismos celulares deste fenômeno cardioprotetor. Assim, muitos autores têm estudado esta possível associação. Ainda que alguns trabalhos experimentais demonstrem que o diabetes pode alterar algumas vias intracelulares do PI, como as vias da quinase 3 do fosfatidil-inositol<sup>(37)</sup> ou a função dos canais de potássio dependentes de ATP<sup>(38)</sup>, prejudicando a expressão do PI, o conjunto destes estudos experimentais tem demonstrado resultados conflitantes<sup>(39)</sup>. Mesmo que alguns trabalhos demonstrem

---

que o diabetes não interfere substancialmente no PI <sup>(40,41)</sup>, muitos sugerem influência negativa <sup>(42-44)</sup>. Esta variabilidade nos resultados ocorre especialmente em virtude da utilização de diferentes protocolos experimentais, destacando-se a variabilidade dos modelos animais utilizados, dos protocolos de indução do diabetes e do tempo da doença, além da variabilidade nos parâmetros utilizados para aferição da injúria miocárdica. Por outro lado, os estudos em humanos que avaliaram a interferência do diabetes sobre o tamanho da área infartada e sobre o fenômeno do PI são escassos, e também demonstram resultados contraditórios e importantes limitações metodológicas <sup>(17,18,45)</sup>. Assim, estes estudos não apresentam resultados definitivos sobre o tema. Dessa maneira, ainda é incerto se o diabetes pode influenciar a expressão do condicionamento isquêmico em pacientes com doença arterial coronariana.

## **2 Objetivos**

---

## **2 OBJETIVOS**

Identificar a presença do condicionamento isquêmico em pacientes portadores de *diabetes mellitus* tipo 2 e doença arterial coronariana por meio de testes ergométricos sequenciais e comparar seus resultados com os de pacientes sem o diagnóstico de *diabetes mellitus*.



## **3 Métodos**

---

---

## **3 MÉTODOS**

### **3.1 Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo prospectivo, que incluiu pacientes portadores de doença arterial coronariana pertencentes ao banco de dados do projeto de pesquisa MASS - “The Medicine, Angioplasty, or Surgery Study Trial” do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor – HCFMUSP).

### **3.2 Recrutamento dos pacientes**

Dentre pacientes portadores de doença coronariana estável em seguimento ambulatorial no Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, foram selecionados aqueles portadores de sintomas estáveis, doença coronariana multiarterial, função sistólica ventricular esquerda preservada e angina ou teste ergométrico recente e positivo para isquemia miocárdica, conforme publicado anteriormente <sup>(46)</sup>. A doença coronariana foi comprovada por cineangiocoronariografia, com demonstração de lesões ateroscleróticas, com obstrução de no mínimo 70% da luz do vaso em pelo menos dois territórios coronarianos diferentes. A função sistólica foi mensurada por ecocardiografia transtorácica ou ventriculografia, e foi considerada preservada se a fração de ejeção do ventrículo esquerdo fosse maior ou igual a 50%. Foram considerados positivos os testes ergométricos que resultaram em depressão do segmento ST durante o esforço

---

maior ou igual a 1,0mm, horizontal ou descendente, associado ou não a desconforto torácico.

Os critérios para não inclusão foram doença coronariana uniarterial, lesão grave em tronco de coronária esquerda, função sistólica ventricular esquerda comprometida, definida como fração de ejeção menor que 50%, teste ergométrico recente e negativo para isquemia miocárdica, teste ergométrico positivo para isquemia miocárdica, porém com sinais de alto risco, sintomas anginosos muito limitantes ou com piora recente, alterações eletrocardiográficas que impossibilitassem a interpretação da depressão do segmento ST durante o esforço (depressão prévia do segmento ST, bloqueio de ramo esquerdo), arritmias que atrapalhassem a caracterização da isquemia miocárdica ao teste de esforço (fibrilação ou flutter atriais), doença valvar grave, miocardiopatias e a não aceitação do paciente para participar no estudo.

Este estudo foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração sob o número 946/94/56. Todos os procedimentos foram realizados em acordo com os termos da Declaração de Helsinque.

### **3.3 Preparo dos pacientes**

Após avaliação clínica e cardiológica, os pacientes foram orientados a interromper as medicações com efeito cardiovascular 5 dias antes dos testes ergométricos sequenciais. Os pacientes com *diabetes mellitus* foram orientados a suspender, além dos medicamentos com efeito cardiovascular, os anti-hiperglicemiantes orais por período semelhante antes dos testes. Apenas os nitratos

---

foram mantidos, quando necessário, até 12 horas antes dos testes. Os pacientes foram orientados a não realizar atividades físicas no período, a realizar controle da ingestão de sal e os pacientes com diabetes foram orientados a realizar controle rigoroso da ingestão de carboidratos. Também foram orientados a realizar contato telefônico com a equipe do estudo, que se encontrava com telefone disponível 24 horas por dia, em caso de dúvidas ou se houvesse piora sintomática. No dia dos testes, os sintomas eram reavaliados pela equipe médica antes da realização dos testes sequenciais.

### **3.4 Testes ergométricos sequenciais**

Os pacientes foram submetidos a dois testes ergométricos sequenciais, limitados por sintomas, com intervalo de 30 minutos entre os exames. Adotou-se o protocolo de Bruce modificado. Todos os pacientes foram submetidos aos testes sequenciais no mesmo horário e a mesma esteira rolante foi utilizada para a análise de todos os pacientes. O ergômetro utilizado foi a esteira rolante MAT 2100, acoplada ao sistema ML 8000 Stress Test System da Fukuda Denshi Co. Ltda.

O sistema de registro utilizado foi o de 12 derivações, contemplando as derivações clássicas do Sistema Mason e Likar. Os registros eletrocardiográficos foram realizados de forma padronizada, no pré-esforço, a cada 5 a 10 segundos no momento próximo ao T-1,0mm, no pico do exercício, no momento da pior alteração eletrocardiográfica, no momento de arritmias e a cada minuto da recuperação, que se prolongou por seis minutos.

Foram considerados positivos os testes ergométricos que resultaram em depressão do segmento ST durante o esforço maior ou igual a 1,0 mm, horizontal ou descendente, associado ou não a desconforto torácico.

A frequência cardíaca foi monitorizada continuamente e documentada a cada 15 segundos. A aferição da pressão arterial foi realizada a cada 90 segundos, no momento do T-1,0mm, no pico do esforço e a cada minuto da fase de recuperação. O duplo produto foi calculado multiplicando-se a frequência cardíaca em batimentos por minuto (bpm) pela pressão arterial em milímetros de mercúrio (mmHg), sendo esta variável aferida no momento do T-1,0mm.

Os critérios de interrupção dos exames foram aqueles adotados pelas recomendações das Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia <sup>(47)</sup>.

### **3.5 Diagnóstico do *diabetes mellitus* tipo 2**

Os critérios utilizados para o diagnóstico de *diabetes mellitus* tipo 2 e sua ausência foram aqueles utilizados pela Sociedade Brasileira de Diabetes <sup>(48)</sup>.

### **3.6 Caracterização do condicionamento isquêmico**

Durante os testes ergométricos sequenciais, a confirmação do T-1,0mm foi realizada por dois cardiologistas experientes, de forma independente e cega quanto à sequência dos testes. Situações de discordância foram solucionadas em consenso. A melhora igual ou maior que 30 segundos no tempo para se atingir a depressão em 1,0mm do segmento ST no segundo teste sequencial comparado ao T-1,0mm do

primeiro teste foi classificada como condicionamento isquêmico presente. O segundo critério adotado para caracterização do PI foi utilizado a partir da análise do resultado do duplo-produto. Assim, quando a melhora no T-1,0mm foi limítrofe, considerou-se o duplo-produto no momento do T-1,0 mm. Se este fosse superior no segundo teste comparado ao primeiro, o condicionamento isquêmico era considerado presente.

### **3.7 Caracterização de outras variáveis ergométricas**

Além do T-1mm, também foram documentados e analisados durante os testes ergométricos sequenciais o tempo total do esforço, a ocorrência de arritmias supraventriculares e ventriculares e a morfologia da depressão do segmento ST.

Em relação à ocorrência de arritmias, analisou-se a presença e a densidade das arritmias durante a fase do esforço e durante a fase de recuperação, sendo caracterizadas como única, isoladas ou frequentes. Também analisou-se a gravidade destas arritmias, caracterizando-as em ordem crescente de gravidade como arritmias ventriculares isoladas, bigeminismo ventricular, arritmias ventriculares pareadas, taquicardia ventricular não sustentada (três ou mais batimentos ventriculares sucessivos) ou taquicardia ventricular sustentada (30 batimentos ventriculares sucessivos ou menos de 30 batimentos sucessivos, porém na presença de instabilidade hemodinâmica). Foram comparadas as arritmias entre os dois testes (T1 e T2), tendo-se considerado melhora a diminuição da densidade e da gravidade das arritmias no teste 2 quando comparado ao teste 1, tanto na fase de repouso quanto na fase de recuperação.

Em relação à depressão do segmento ST, analisou-se sua morfologia e magnitude. A morfologia foi classificada em ordem crescente de gravidade em ascendente, horizontal e descendente, ao passo que a magnitude foi classificada pela aferição em milímetros. Comparou-se a depressão do segmento ST entre os dois testes (T1 e T2), sendo considerada melhora a redução na escala morfológica, assim como a redução na magnitude da depressão do segmento ST.

A partir dos níveis de glicemia de jejum e de hemoglobina glicosilada, os pacientes foram classificados em quartis. Em relação aos níveis da glicemia de jejum, os quartis foram definidos como: Quartil 1 ( $< 90$  mg/dL), Quartil 2 (90-100 mg/dL), Quartil 3 (101-125 mg/dL) e Quartil 4 ( $\geq 126$  mg/dL). Em relação aos níveis da hemoglobina glicosilada, os quartis foram definidos como: Quartil 1 ( $< 5,7\%$ ), Quartil 2 (5,7-6,3%), Quartil 3 (6,4-6,9%) e Quartil 4 ( $\geq 7,0\%$ ). As proporções de pacientes que demonstraram o PI foram comparadas entre os quartis.

### **3.8 Cálculo amostral**

O objetivo primário do presente estudo foi o de avaliar diferenças na ocorrência e magnitude do PI por meio da análise do T-1mm durante testes ergométricos sequenciais. Assim, o cálculo amostral foi determinado a partir da diferença na expressão do PI identificada a partir de estudos apenas com indivíduos com diabetes e em estudos apenas com indivíduos sem diabetes. Após análise destes trabalhos, foram selecionados dois deles com metodologia semelhante à utilizada neste estudo e que apresentavam maior casuística e relevância<sup>(49,32)</sup>. Nestes estudos, a melhora no T-1mm observada em pacientes com diabetes foi  $87 \pm 44$  segundos<sup>(49)</sup>,

---

enquanto a melhora em pacientes sem diabetes foi  $123 \pm 65$  segundos<sup>(32)</sup>. Dessa forma, contando com uma perda esperada de 30% de pacientes que não expressam o fenômeno do PI (porcentagem estimada a partir da experiência de nosso grupo de pesquisa), 70 pacientes com *diabetes mellitus* e 70 pacientes sem *diabetes mellitus* necessitariam ser incluídos no estudo para se testar a hipótese nula de que as médias das populações são semelhantes (poder 0,9 e alfa 0,05).

### 3.9 Análise estatística

As variáveis quantitativas foram expressas como médias e desvios-padrão e nos gráficos em barras como medianas e intervalos interquartis. As variáveis qualitativas foram expressas como frequências absolutas e relativas.

A avaliação da homogeneidade entre as proporções foi realizada pelo teste qui-quadrado ou pelo teste exato de Fisher, se ocorressem frequências menores do que 5.

As variáveis qualitativas foram testadas em relação a sua distribuição pelo método de Kolmogorov-Smirnov. A comparação entre as médias de dois grupos foi feita pelo teste t de Student, nos casos de variáveis com distribuição normal, ou pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney, para variáveis com distribuição anormal. Para a comparação de médias de três ou mais grupos, utilizou-se a Análise de Variância a um fator com comparações múltiplas baseadas no teste de Bonferroni. No caso de variáveis com distribuição anormal, utilizou-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis com comparações múltiplas baseadas no teste de Dunn.



Adotou-se para todas as análises nível de significância menor do que 0,05 e todos os testes utilizados foram bicaudais.

Os cálculos foram realizados utilizando-se o software SPSS versão 17.0.

## **4 Resultados**

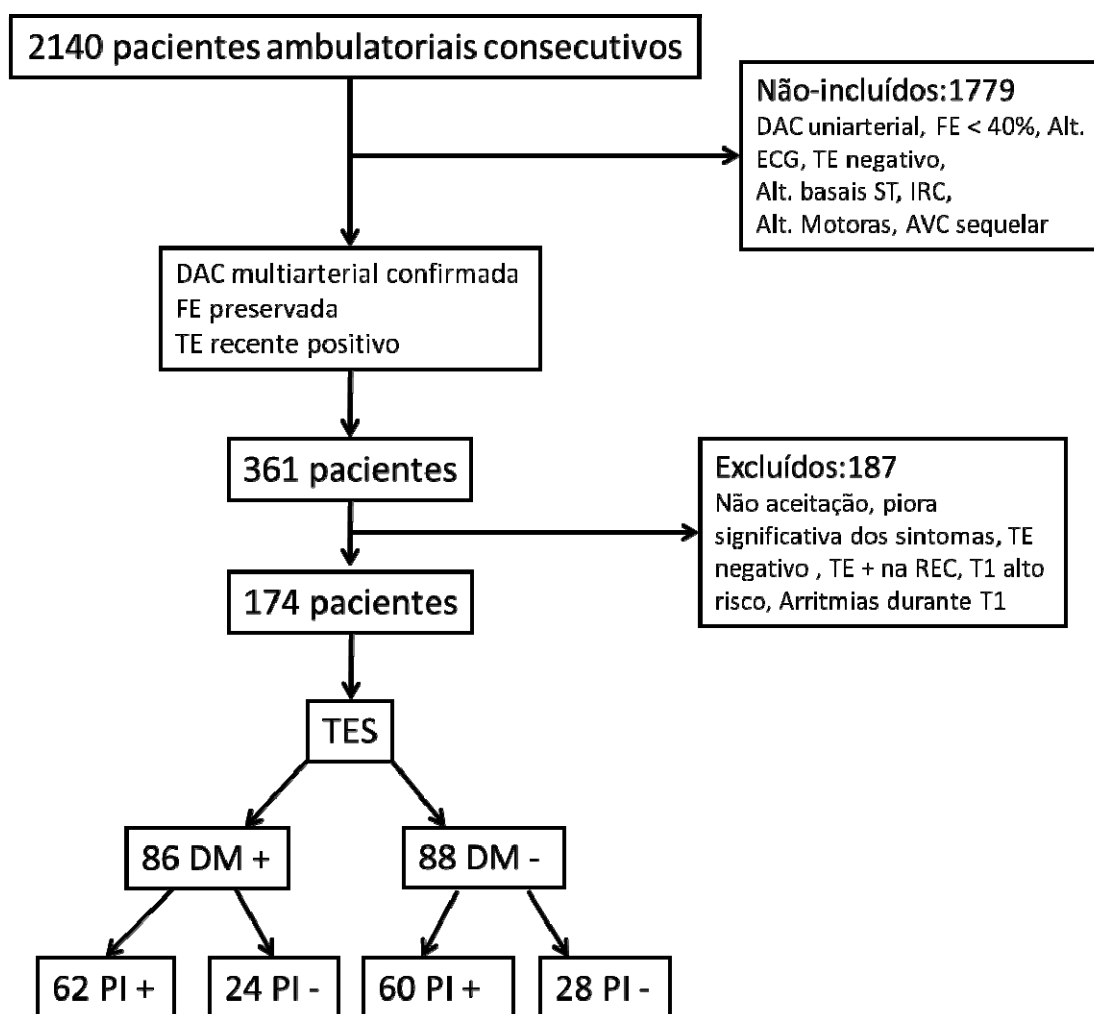
---

---

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Fluxo de entrada dos pacientes

De 2.140 pacientes acompanhados no Grupo de pesquisa “MASS” do Instituto do Coração (InCor/HCFMUSP), foram selecionados 361 que apresentavam doença multiarterial coronariana, confirmada por cineangiocoronariografia, função sistólica ventricular esquerda preservada e teste ergométrico recente e positivo para isquemia miocárdica, conforme apresentado na Figura 1. A maioria dos pacientes foi excluída por apresentar doença coronariana uniarterial, fração de ejeção menor que 50%, alterações basais do eletrocardiograma ou do segmento ST que impossibilitassem a avaliação das alterações isquêmicas do segmento ST durante os testes ergométricos sequenciais, teste ergométrico negativo para isquemia miocárdica e insuficiência renal crônica. Dos 361 pacientes iniciais, 187 foram excluídos da análise, sendo os principais motivos a não aceitação do paciente em realizar os dois testes sequenciais, a piora significativa dos sintomas durante a fase de preparo sem medicamentos, teste ergométrico negativo para isquemia, teste ergométrico positivo na fase de recuperação, presença de critérios de alto risco durante o primeiro teste ergométrico e arritmias sustentadas durante os testes. Dessa forma, 174 pacientes foram submetidos aos dois testes ergométricos sequenciais e tiveram o condicionamento isquêmico identificado e analisado.



**Figura 1 -** Fluxograma da inclusão dos pacientes no estudo

## 4.2 Características basais

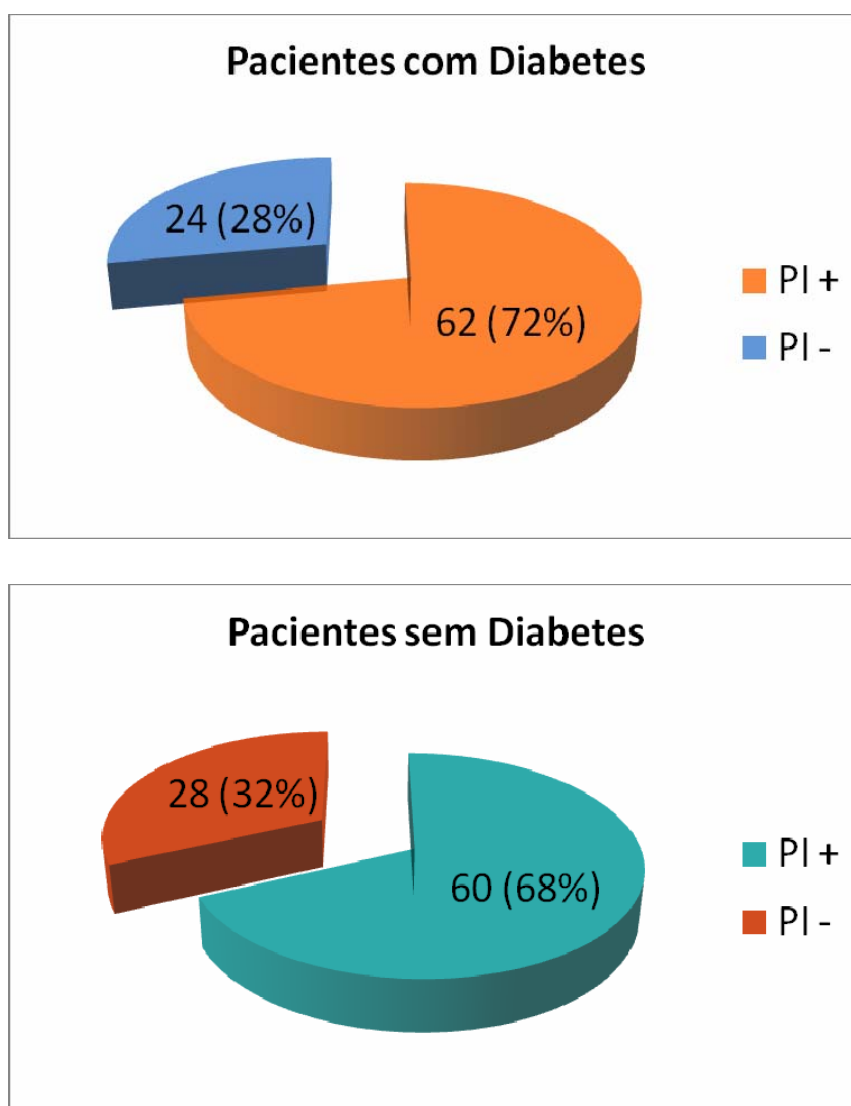
Dos 174 pacientes submetidos aos testes ergométricos sequenciais, 86 apresentavam diagnóstico de *diabetes mellitus* tipo 2 e 88 não apresentavam o diagnóstico de diabetes. As principais características demográficas, clínicas, angiográficas e laboratoriais estão sumarizadas na Tabela 1. Os dois grupos de pacientes foram semelhantes quanto a idade, porcentagem de homens, presença de hipertensão, tabagismo e procedimentos prévios de revascularização miocárdica. Além disso, os dois grupos foram semelhantes quanto às variáveis função ventricular, comprometimento coronariano, acometimento da artéria descendente anterior, presença de circulação colateral, peso, estatura, índice de massa corporal e função renal. Mostraram diferenças em relação à porcentagem de infarto do miocárdio prévio (mais prevalente no grupo com diabetes) e quanto aos níveis glicêmicos e de colesterol total e colesterol LDL.

**Tabela 1** - Características basais dos grupos de pacientes com e sem *diabetes mellitus* avaliados em testes ergométricos sequenciais

	Com Diabetes (n=86)	Sem Diabetes (n=88)	P
<b>Idade</b>	64,06 ± 6,8	64,31± 8,6	0,84
<b>Sexo Masculino n (%)</b>	73 (84,9)	76 (86,3)	0,83
<b>HAS</b>	64 (80)	74 (84,1)	0,54
<b>Tabagistas</b>	7 (8,8)	7 (8,6)	
<b>Ex-tabagistas</b>	38 (48,1)	33 (40,7)	0,6
<b>Não tabagistas</b>	34 (43,0)	41 (50,6)	
<b>IAM prévio</b>	36 (46,1)	17 (22,7)	0,004
<b>CRM</b>	28 (34,6)	23 (26,1)	0,25
<b>ICP</b>	24 (30,4)	28 (32,2)	0,87
<b>FEVE</b>	61,3 ± 6,1	62,7 ± 6,2	0,2
<b>DAC triarterial</b>	38 (52)	43 (51,2)	1,0
<b>DAC biarterial</b>	35 (48)	41 (48,8)	1,0
<b>Acometimento ADA</b>	63 (87,5)	74 (86,0)	1,0
<b>Circulação Colateral</b>	34 (50,7)	38 (46,9)	0,64
<b>Peso</b>	74,5 ± 11,0	73,2 ± 12,7	0,51
<b>Estatura</b>	1,66 ± 8,1	1,66 ± 9,1	0,75
<b>IMC</b>	26,54 ± 2,8	26,45 ± 3,2	0,54
<b>Glicemia Jejum</b>	143,5 ± 47,0	99,0 ± 9,4	0,0001
<b>HbA1C</b>	7,35 ± 1,61	5,63 ± 0,30	0,0001
<b>Ureia</b>	41,9 ± 13,4	40,1 ± 9,4	0,32
<b>Creatinina</b>	1,04 ± 0,23	1,07 ± 0,20	0,37
<b>Colesterol Total</b>	156,5 ± 34,5	168,9 ± 36,3	0,02
<b>Colesterol LDL</b>	90,5 ± 27,4	102,0 ± 32,67	0,01
<b>Colesterol HDL</b>	38,0 ± 9,6	40,3 ± 9,03	0,12
<b>Triglicérides</b>	147,2 ± 88,3	132,6 ± 72,3	0,24

### 4.3 Expressão quantitativa do condicionamento isquêmico

Dentre os 86 pacientes com diabetes, 62 (72%) apresentaram melhora no tempo para a depressão em 1,0 mm do segmento ST, manifestando o PI. Em relação aos pacientes sem diabetes, dos 88 pacientes, 60 (68%) manifestaram o fenômeno do PI (Figura 2; P=0,62).



P=0,62

**Figura 2** - Expressão do PI em pacientes com e sem *diabetes mellitus*

#### 4.4 Expressão qualitativa do condicionamento isquêmico

##### 4.4.1 Resultados do T-1mm

Na Tabela 2, observam-se os resultados do T-1mm nos testes 1 (T1) e 2 (T2) e a diferença entre os tempos (T2-T1) entre os pacientes com e sem diabetes que expressaram ou não o fenômeno do PI. Sumariamente, observa-se um incremento no tempo para a depressão em 1,0 mm do segmento ST nos indivíduos com diabetes de  $79,4 \pm 47,6$  segundos e de  $65,5 \pm 36,4$  segundos nos indivíduos sem diabetes ( $P=0,12$ ). Observa-se também que estes mesmos resultados nos pacientes que não expressaram o PI foram semelhantes entre os pacientes com e sem diabetes ( $P=0,80$ ).

**Tabela 2** - T-1mm dos pacientes com e sem *diabetes mellitus* segundo a expressão do fenômeno do PI

PI	T1	T2	T2-T1	P
DM	$269,2 \pm 117,8$	$320,9 \pm 132,3$	$51,7 \pm 63,2$	0,15 *
DM / PI+	$274,8 \pm 102,8$	$354,3 \pm 115,1$	$79,4 \pm 47,6$	0,12 #
DM / PI -	$254,7 \pm 151,6$	$234,7 \pm 137,0$	$-20,0 \pm 36,4$	0,80 §
Não DM	$275,6 \pm 111,9$	$314,6 \pm 126,2$	$39,0 \pm 52,3$	
Não DM / PI +	$296,9 \pm 107,7$	$362,4 \pm 108,5$	$65,5 \pm 36,4$	
Não DM / PI -	$230,1 \pm 108,7$	$212,4 \pm 98,2$	$-17,7 \pm 31,9$	

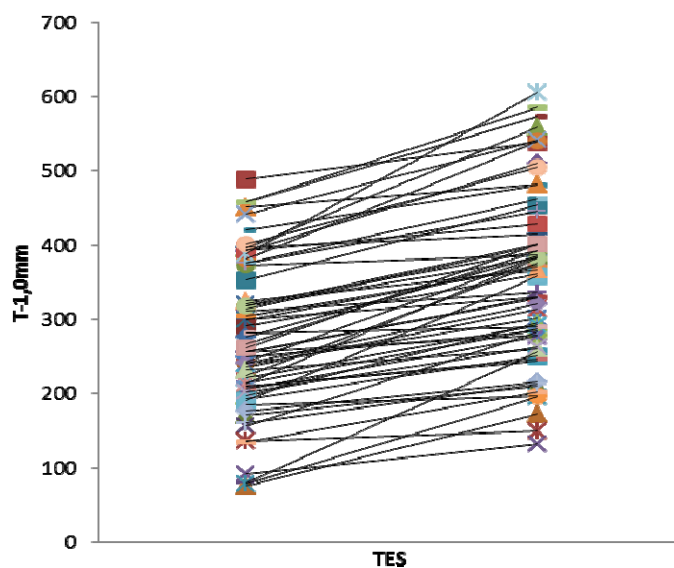
\*Comparação de T2-T1 entre DM x não-DM (Total de pacientes)

#Comparação de T2-T1 entre DM x não-DM (Grupo PI +)

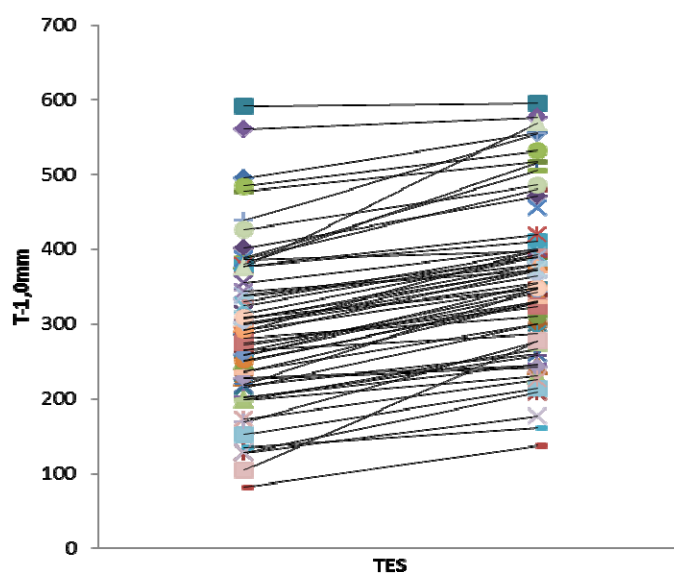
§Comparação de T2-T1 DM x não-DM (Grupo PI -)



Nas Figuras 3 e 4 são demonstrados os resultados do T-1mm dos pacientes com e sem *diabetes mellitus* e que expressaram o PI.

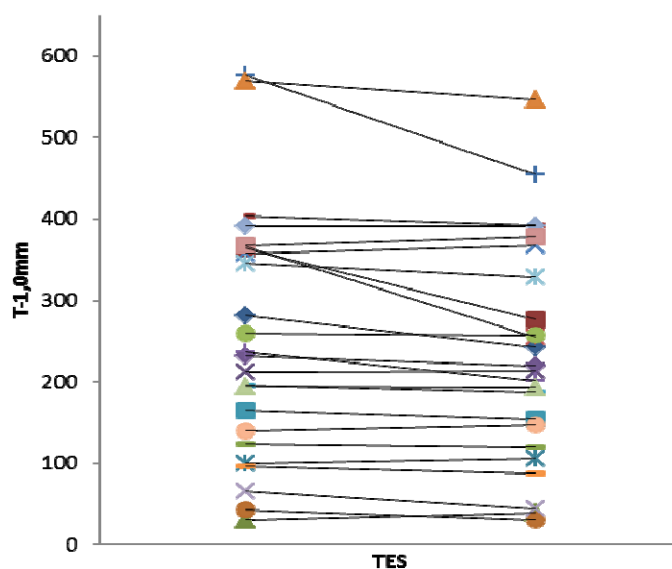


**Figura 3** - Tempo da depressão em 1,0mm do segmento ST em TES de pacientes com *diabetes mellitus* que expressaram o PI

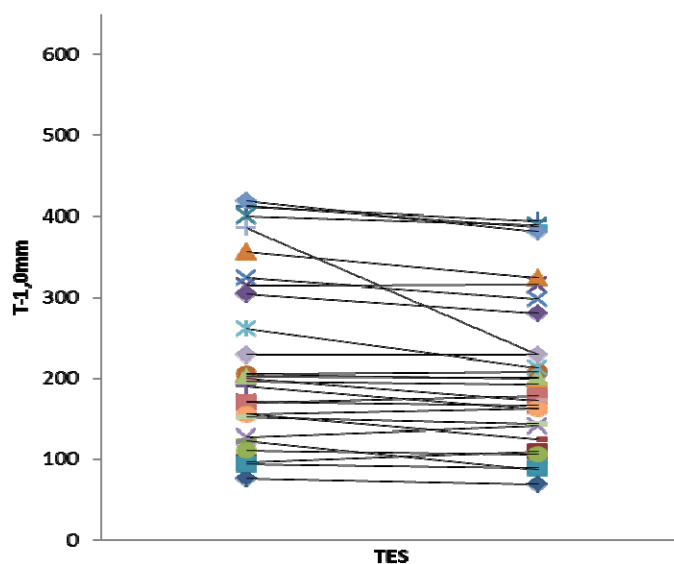


**Figura 4** - Tempo da depressão em 1,0mm do segmento ST em TES de pacientes sem *diabetes mellitus* que expressaram o PI

Nas Figuras 5 e 6 são demonstrados os resultados do T-1mm dos pacientes com e sem *diabetes mellitus* e que não expressaram o PI.

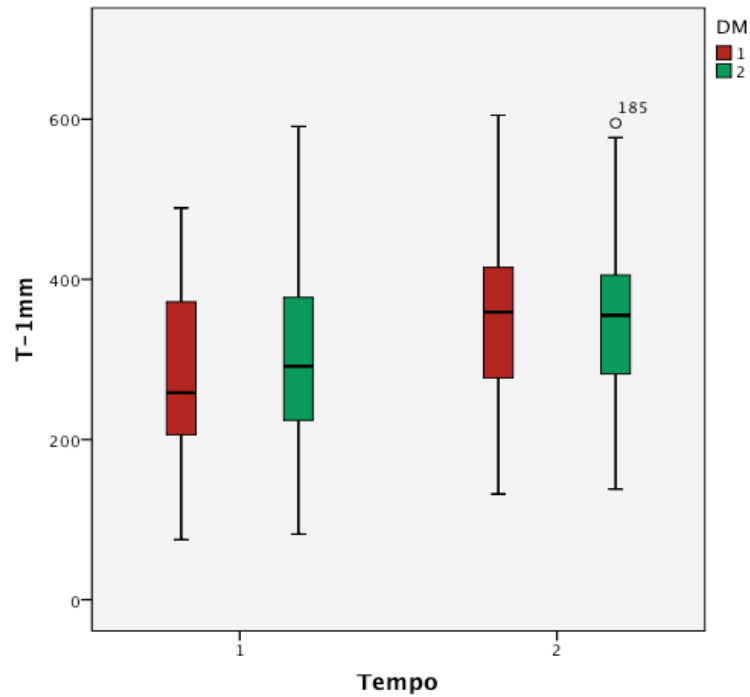


**Figura 5** - Tempo da depressão em 1,0mm do segmento ST em TES de pacientes com *diabetes mellitus* que não expressaram o PI



**Figura 6** - Tempo da depressão em 1,0mm do segmento ST em TES de pacientes sem *diabetes mellitus* que não expressaram o PI

Na Figura 7 encontram-se apresentados os resultados em gráfico de barras do T-1mm nos testes 1 e 2 dos pacientes que expressaram o PI, com diabetes (vermelho) e sem diabetes (verde).



\*P=0,12

\*Comparação entre a diferença do T-1mm entre o teste 2 (T2) e o teste 1 (T1) entre pacientes com e sem diabetes.

Dados dos pacientes com diabetes estão apresentados em vermelho e dos pacientes sem diabetes em verde.

**Figura 7** - T-1mm em TES (Testes 1 e 2) de pacientes com e sem *diabetes mellitus* que expressaram o PI

#### 4.4.2 Resultados do duplo-produto

Na Tabela 3, observam-se os resultados do duplo-produto. Observa-se um incremento no duplo-produto de  $3.011 \pm 2.430$  nos indivíduos com diabetes e de  $2.081 \pm 2.139$  nos pacientes sem diabetes ( $P=0,01$ ). Nesta mesma tabela, observam-se também os resultados do DP nos pacientes que não expressaram o fenômeno do PI.

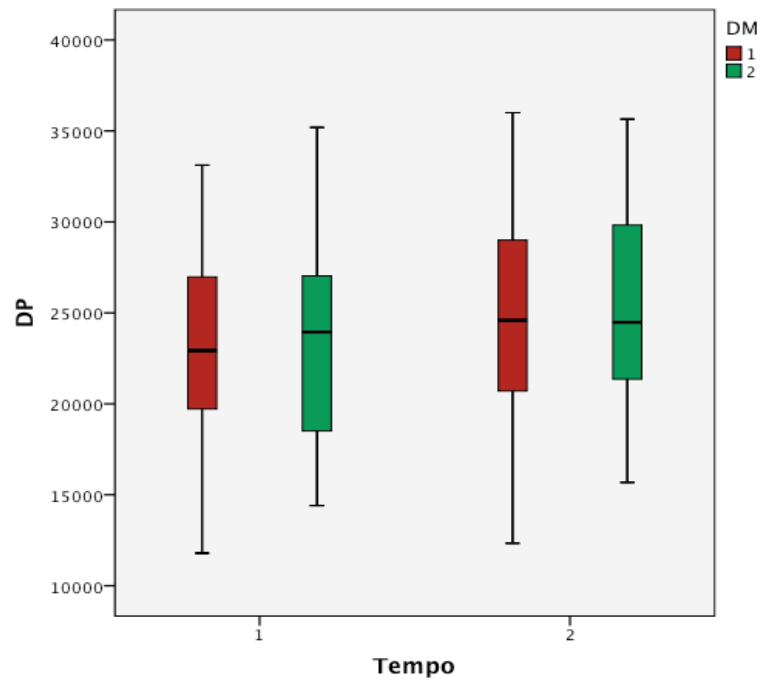
**Tabela 3** - DP dos pacientes com e sem *diabetes mellitus* segundo a expressão do fenômeno do PI

PI	T1	T2	T2-T1	P
DM / PI+	$22.841 \pm 4.500$	$25.853 \pm 4.742$	$3.011 \pm 2.430$	0,01 *
DM / PI -	$22.705 \pm 4.000$	$22.124 \pm 3.686$	$-580 \pm 2.250$	0,43 #
Não-DM / PI +	$23.094 \pm 5.312$	$25.175 \pm 5.485$	$2.081 \pm 2.139$	
Não-DM / PI -	$23.910 \pm 5.380$	$22.869 \pm 5.351$	$-1.050 \pm 2.027$	

\*Comparação de T2-T1 entre DM e não DM (Grupo PI +)

#Comparação de T2-T1 entre DM e não DM (Grupo PI -)

Na Figura 8 estão apresentados os dados do duplo-produto em TES dos pacientes com e sem diabetes que expressaram o PI.



\*P=0,01

\*Comparação entre a diferença do duplo-produto entre o teste 2 (T2) e o teste 1 (T1) entre pacientes com e sem diabetes.

Dados dos pacientes com diabetes estão apresentados em vermelho e dos pacientes sem diabetes em verde.

**Figura 8** - DP em TES (Testes 1 e 2) de pacientes com e sem *diabetes mellitus* que expressaram o PI

#### 4.4.3 Resultados do tempo total de esforço

Na Tabela 4 observam-se os valores do tempo total de esforço nos dois testes sequenciais (T1 e T2) e a diferença entre os dois testes. A melhora no tempo total do exercício entre os pacientes com e sem diabetes que expressaram o PI foi estatisticamente semelhante ( $20 \pm 39$  segundos x  $17 \pm 36$  segundos,  $P=0,60$ ).

**Tabela 4** - Tempo total do esforço no teste 1 (T1), teste 2 (T2) e a diferença entre o tempo total nos dois testes (T2-T1) em pacientes com e sem *diabetes mellitus* segundo a expressão do PI

PI	T1	T2	T2-T1	P
DM / PI+	$381 \pm 103$	$397 \pm 103$	$20 \pm 39$	0,60 *
DM / PI –	$329 \pm 149$	$312 \pm 139$	$-17 \pm 36$	
Não-DM / PI +	$422 \pm 101$	$438 \pm 98$	$17 \pm 36$	
Não-DM / PI –	$321 \pm 100$	$298 \pm 90$	$-13 \pm 46$	

\*Comparação de T2-T1 entre DM e não DM (Grupo PI +)

#### 4.4.4 Resultados das variáveis ergométricas durante os testes sequenciais

Na Tabela 5, observam-se os valores das variáveis frequência cardíaca basal e máxima e da pressão arterial basal e máxima nos testes sequenciais (T1 e T2) e a diferença entre os 2 testes (T2-T1), estratificados entre pacientes com e sem diabetes que expressaram ou não o PI.

**Tabela 5** - Frequência cardíaca e pressão arterial durante os testes 1 (T1) e teste 2 (T2) e a diferença entre os dois testes (T2-T1) em pacientes com e sem *diabetes mellitus* segundo a expressão do PI

PI	Variáveis	T1	T2	T2-T1
<b>DM / PI +</b>	FC basal	79,0 ± 15,1	86,3 ± 17,0	7,3 ± 11,0
	FC máx	139,0 ± 15,1	142,1 ± 14,7	3,2 ± 5,6
	PA basal	156,5 ± 18,2	149,7 ± 19,3	-6,8 ± 12,6
	PA máx	192,0 ± 25,0	191,8 ± 23,9	-0,16 ± 15,4
<b>DM / PI -</b>	FC basal	79,0 ± 14,7	84,4 ± 14,9	5,4 ± 8,0
	FC máx	141,7 ± 14,3	143,0 ± 13,5	1,3 ± 7,4
	PA basal	153,3 ± 22,6	147,1 ± 19,7	-6,2 ± 14,7
	PA máx	183,7 ± 23,2	180,6 ± 22,2	-3,12 ± 14,7
<b>Não DM / PI +</b>	FC basal	78,0 ± 13,1	87,1 ± 13,9	9,1 ± 7,9
	FC máx	139,6 ± 15,4	144,3 ± 14,7	4,7 ± 5,7
	PA basal	146,7 ± 20,6	138,7 ± 18,3	-8,0 ± 11,3
	PA máx	193,5 ± 23,6	190,2 ± 24,5	-3,3 ± 12,4
<b>Não DM / PI -</b>	FC basal	82,5 ± 12,9	87,1 ± 12,6	4,6 ± 7,1
	FC máx	139,3 ± 12,4	139,6 ± 13,0	0,35 ± 5,2
	PA basal	158,6 ± 26,2	147,9 ± 26,1	-10,7 ± 14,6
	PA máx	204,6 ± 25,3	194,8 ± 28,1	-8,9 ± 16,5

#### 4.4.5 Resultados da análise das arritmias

A melhora na frequência e gravidade das arritmias quando comparado o segundo teste ergométrico sequencial (T2) ao primeiro (T1) é observada na Tabela 6. Na comparação entre os pacientes com diabetes que expressaram o PI em relação aos sem diabetes, não houve diferença estatisticamente significativa ( $P=0,41$ ).

**Tabela 6** - Percentual de pacientes que apresentaram melhora das arritmias no segundo teste ergométrico quando comparado ao primeiro teste, estratificado entre pacientes com e sem *diabetes mellitus* segundo a expressão do PI

PI	Melhora Arritmias		P
	SIM	NÃO	
DM / PI +	10 (50%)	10 (50%)	0,41*
DM / PI –	11 (65%)	6 (35%)	
Não DM / PI +	27 (63%)	16 (37%)	
Não DM / PI –	11 (52,4%)	5 (47,6%)	

\*Comparação entre DM e não DM (Grupo PI+)  
Na comparação entre PI presente x PI ausente,  $P=0,93$ .



#### 4.4.6 Resultados da análise da morfologia da depressão do segmento ST

A melhora da morfologia da depressão do segmento ST no teste 2 quando comparado ao teste 1 é demonstrada na Tabela 7, entre os pacientes com e sem diabetes que expressaram ou não o PI. Não houve diferença na melhora morfológica da depressão do segmento ST entre os pacientes com PI+ com e sem diabetes (P=0,41). Entretanto na comparação entre os pacientes com PI+ em relação ao PI-, houve melhora morfológica nos pacientes que expressaram o PI (P=0,013).

**Tabela 7** - Percentual de pacientes que apresentaram melhora da morfologia da depressão do segmento ST no segundo teste ergométrico quando comparado ao primeiro teste, estratificado entre pacientes com e sem *diabetes mellitus* segundo a expressão do PI

PI	Melhora Morfologia Depressão ST		P
	SIM	NÃO	
DM / PI +	15 (38,5%)	24 (61,5%)	0,41*
DM / PI -	5 (20,8%)	19 (79,2%)	
Não DM / PI +	29 (48,3%)	31 (51,7%)	
Não DM / PI -	7 (25%)	21 (75%)	

\*Comparação entre DM e não DM (Grupo PI+)  
Na comparação entre PI presente x PI ausente, P=0,013.

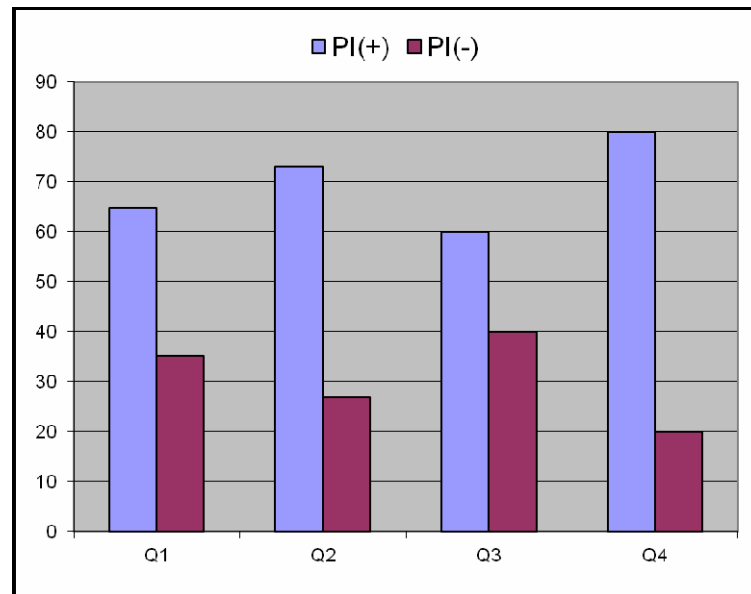
#### 4.4.7 Outros resultados

Do total de pacientes analisados, 122 expressaram o fenômeno do PI e 52 não expressaram o fenômeno, a partir da análise dos dados do T-1mm. A comparação entre a frequência de pacientes com diabetes, assim como os níveis de glicemia de jejum e hemoglobina glicosilada entre os grupos de pacientes que expressaram o PI e que não expressaram o PI, não demonstrou diferenças significantes (Tabela 8).

**Tabela 8** - Frequência do *diabetes mellitus* e níveis de glicemia de jejum e HbA1C segundo a expressão do PI

	PI presente (n=122)	PI ausente (n=52)	P
DM n (%)	62 (50,8)	24 (46,1)	0,57
Glicemia Jejum	121,3 ± 42,6	118,9 ± 34,1	0,72
HbA1C	6,63 ± 1,6	6,32 ± 1,2	0,25

Além disso, quando o grupo total de pacientes foi estratificado em quartis de glicemia de jejum e hemoglobina glicosilada, não houve diferenças na porcentagem de pacientes que demonstraram o PI entre os quartis (Figuras 9 e 10).

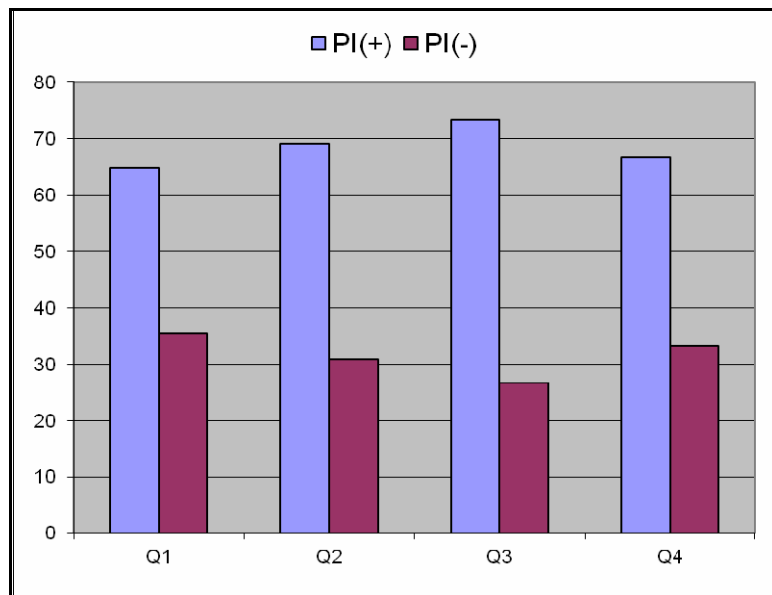


P=0,34

O eixo X representa os quartis de hemoglobina glicosilada (Q1, Q2, Q3 e Q4).

O eixo Y representa a porcentagem de pacientes em cada quartil de hemoglobina glicosilada que demonstraram ou não o PI.

**Figura 9** - Porcentagem de pacientes que demonstraram o PI (PI+, em azul) e que não demonstraram o PI (PI-, em roxo) segundo os quartis de hemoglobina glicosilada



P=0,84

O eixo X representa os quartis de glicemia de jejum (Q1, Q2, Q3 e Q4).

O eixo Y representa a porcentagem de pacientes em cada quartil de glicemia de jejum que demonstraram ou não o PI.

**Figura 10** - Porcentagem de pacientes que demonstraram o PI (PI+, em azul) e que não demonstraram o PI (PI-, em roxo) segundo os quartis de glicemia de jejum

## **5 Discussão**

---

## 5 DISCUSSÃO

A proteção miocárdica proporcionada pelo condicionamento isquêmico foi confirmada pela demonstração experimental que revelou redução de 75% no tamanho da área infartada nos modelos animais submetidos a este mecanismo cardioprotetor, quando comparados aos animais dos grupos controle <sup>(19)</sup>. Assim, atualmente considera-se o condicionamento o fenômeno de maior proteção miocárdica descoberto até os dias atuais.

Contrariando a sugestão inicial de que o PI fosse um fenômeno relacionado ao aumento do fluxo coronariano, acredita-se que este seja um complexo mecanismo celular, com múltiplas vias metabólicas, muitas delas redundantes e que fazem com que a célula se torne temporariamente mais resistente a um insulto isquêmico grave e prolongado. Por meio de possíveis interações sobre algumas destas vias <sup>(37,38)</sup> é que se acredita que o *diabetes mellitus* possa interferir no PI.

Entretanto, os resultados dos trabalhos experimentais são conflitantes <sup>(39)</sup>. Há trabalhos que sugerem que o diabetes interfere negativamente sobre o PI <sup>(37,42-44,50,51)</sup>, enquanto outros indicam a preservação deste mecanismo cardioprotetor em modelos com diabetes <sup>(39,40,43,52,53)</sup>.

Trabalhos como o de Tsang <sup>(37)</sup> propõem que o PI ocorre em corações de camundongos com diabetes, porém estes necessitam de um estímulo condicionante mais intenso para o desencadeamento da proteção. Assim, neste estudo, os grupos de camundongos foram divididos e submetidos a 1, 2 ou 3 estímulos de isquemia de 5 minutos seguidos por 10 minutos de reperfusão. Os

grupos de camundongos não diabéticos submetidos aos estímulos preconditionantes apresentaram redução no tamanho da área infartada após 35 minutos de isquemia, seguida por 120 minutos de reperfusão, quando comparados ao grupo controle (não submetidos ao estímulo preconditionante). Por outro lado, quando os camundongos diabéticos foram estudados, apenas o grupo submetido a três sessões de isquemia seguidas por reperfusão apresentaram menor dano miocárdico quando comparado ao grupo controle. Todavia, é interessante notar que, neste mesmo trabalho, a análise cuidadosa de seus resultados indica que o tamanho da área infartada foi menor no grupo de camundongos com diabetes comparado aos camundongos sem diabetes. Além disso, uma vez desencadeado o PI, a redução do tamanho da área infartada no grupo submetido a três ciclos de isquemia seguidos por reperfusão foi maior nos animais com diabetes comparados aos animais sem diabetes. Estes dados foram comentados de forma sucinta pelos autores.

Por outro lado, outros trabalhos experimentais verificaram que o diabetes pode interferir positivamente nos mecanismos cardioprotetores do PI. Assim, estudo <sup>(40)</sup> em camundongos com diabetes induzido por estreptozotocina mostra que o dano miocárdico após isquemia grave foi menor no grupo de animais com diabetes comparados aos sem diabetes e o que o estímulo preconditionante prévio a injúria isquêmica protegeu de forma bastante proeminente o miocárdio dos animais com diabetes.

Esta grande variabilidade dos resultados de estudos experimentais decorre de importantes diferenças metodológicas. Desta forma, estudos com cães com diabetes tendem a mostrar maiores áreas de infarto quando comparados a cães sem diabetes após estímulo preconditionante <sup>(54)</sup>. Por outro lado, estudos com camundongos <sup>(40)</sup> e

coelhos<sup>(55)</sup> tendem a identificar menor dano miocárdico nos modelos com diabetes. A duração do diabetes também parece apresentar influência sobre os resultados; modelos com diabetes de início mais recente tendem a apresentar preservação da cardioproteção, ao passo que modelos expostos a períodos mais longos da doença tendem a apresentar perda dos mecanismos cardioprotetores<sup>(56)</sup>. Além disso, os protocolos de avaliação da cardioproteção variam entre os estudos. Alguns avaliaram redução histológica do tamanho da área de infarto, outros avaliaram recuperação da função ventricular, enquanto outros avaliaram a melhora na ocorrência de arritmias ventriculares. Cada uma destas variáveis biológicas apresenta mecanismos distintos que participam da fisiopatogênese do condicionamento isquêmico.

Além disso, diferentemente do que ocorre nos modelos experimentais, em estudos com humanos a associação do *diabetes mellitus* com outras doenças capazes de modular respostas metabólicas celulares apresenta potencial para interferir sobre o PI. Esta interação de doenças em humanos é complexa de se reproduzir em modelos animais. Portanto, uma conclusão definitiva a partir destes estudos torna-se especulativa.

Por outro lado, os estudos em humanos que avaliaram a possível interferência do diabetes sobre o PI são escassos. Alguns destes trabalhos avaliaram a resposta de tecido miocárdico humano<sup>(57-60)</sup>, enquanto outros avaliaram desfechos clínicos<sup>(17,18)</sup>. Ambos os tipos de estudos apresentam importantes limitações metodológicas e resultados contraditórios, impossibilitando, dessa maneira, conclusões definitivas.

O presente estudo revela pela primeira vez que pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2, DAC estável e função sistólica ventricular esquerda preservada manifestam o PI em frequência e intensidade semelhantes aos pacientes sem



---

diabetes. Os resultados ainda sugerem melhora do gasto energético avaliado pelo duplo-produto nos pacientes com diabetes. Este trabalho confirma clinicamente os resultados de alguns trabalhos experimentais, assim como dá suporte às opiniões de importantes pesquisadores sobre o tema.

O duplo-produto é uma variável calculada a partir da multiplicação da frequência cardíaca pela pressão arterial sistólica. Assim, representa o consumo miocárdico de oxigênio. Desta forma, no presente estudo, a melhora do consumo miocárdico de oxigênio, observado pelo duplo-produto, foi mais pronunciada no grupo de pacientes com diabetes, revelando uma melhor adaptação do miocárdio destes pacientes após o insulto isquêmico do primeiro teste de esforço. Além disso, a melhora do T-1,0 mm (tempo para a depressão em 1,0 mm do segmento ST) foi maior no grupo de pacientes com diabetes, apesar de não ter sido estatisticamente significante. Outros dados secundários, como a melhora no tempo total de esforço, também confirmam os resultados principais do estudo, visto que foram semelhantes entre os pacientes com e sem *diabetes mellitus*.

Além disso, as características demográficas dos dois grupos de pacientes foram bastante semelhantes (Tabela 1), o que torna a comparação entre os resultados menos sujeita a interferências de outras variáveis e possibilita uma melhor análise da influência do diabetes sobre o fenômeno do PI. Da mesma forma, a análise dos dados ergométricos basais, apresentados na Tabela 5, revela que não houve diferenças significativas entre os níveis basais e máximos de frequência cardíaca e pressão arterial entre os grupos de pacientes com e sem *diabetes mellitus*, o que também auxilia na comparação de seus resultados quanto aos achados do T-1,0mm e do

---

duplo-produto, e as torna menos sujeitas a influências de respostas hemodinâmicas diversas.

Apesar de serem variáveis secundárias deste estudo, a análise da melhora na ocorrência de arritmias cardíacas e a melhora na morfologia da depressão do segmento ST também confirmam os resultados principais do estudo, pois não diferiram entre os grupos de pacientes com e sem *diabetes mellitus*.

Entretanto, apesar de seus resultados consistentes, a informação do presente estudo é contrária aos achados de Lee e colaboradores<sup>(17)</sup> e Ishihara e colaboradores<sup>(18)</sup>, que também estudaram o condicionamento isquêmico em humanos.

Lee e colaboradores<sup>(17)</sup> estudaram pacientes com e sem *diabetes mellitus* durante a angioplastia coronariana percutânea, e avaliaram a ação de fármacos hipoglicemiantes sobre o PI. Assim, pacientes com angina, teste ergométrico positivo para isquemia miocárdica e lesões proximais nos leitos coronarianos com indicação de angioplastia percutânea foram submetidos a insuflação sucessiva de balões intracoronarianos. Os parâmetros documentados durante as insuflações foram a depressão do segmento ST por meio do eletrocardiograma intracoronariano, a produção de lactato pelo miocárdio por meio das aferições de lactato do seio venoso coronariano e da aorta, e a intensidade do desconforto torácico. Os autores observaram que o grupo controle submetido ao PI apresentou menor desconforto anginoso, menor produção de lactato e menor depressão do segmento ST na segunda insuflação. Notaram também que a glibenclamida bloqueou a melhora nesses parâmetros produzida pelo PI. Adicionalmente, verificaram que o grupo de pacientes com diabetes tratados com glimepirida apresentaram produção de lactato maior que o grupo de pacientes sem diabetes tratados com este medicamento. Apesar deste

---

achado, uma importante limitação deste estudo é que não houve comparação direta entre o PI de pacientes com e sem diabetes, sem a ação de medicamentos hipoglicemiantes.

Em outro estudo, Ishihara e colaboradores <sup>(18)</sup> estudaram pacientes vitimados de infarto agudo do miocárdio e avaliaram os efeitos da angina pré-infarto, definida como dor torácica dentro das 24 horas prévias ao episódio de infarto, sobre o pico de liberação de marcadores de necrose miocárdica, função ventricular e mortalidade hospitalar, e compararam os resultados entre pacientes com e sem o diagnóstico de *diabetes mellitus*. Os autores encontraram que, na população sem *diabetes mellitus*, o grupo de pacientes com angina pré-infarto apresentou menor liberação de marcadores de necrose miocárdica, melhora na recuperação da disfunção ventricular e menor mortalidade hospitalar quando comparados ao grupo de pacientes sem angina prodrômica. No grupo de pacientes com diabetes, estas variáveis não foram diferentes entre os dois grupos de pacientes, com e sem angina prodrômica. Assim, os autores inferiram que a presença do *diabetes mellitus* preveniu a ocorrência do fenômeno do PI.

Os resultados encontrados no trabalho de Ishihara apresentam importantes limitações. Primeiramente, este foi um estudo retrospectivo, que incluiu um número pequeno de pacientes com diabetes (n=121), especialmente se comparado ao grupo de pacientes sem diabetes (n=490). Além disso, 53 dos 121 pacientes com diabetes estavam em uso de hipoglicemiantes orais. Diversos estudos sugerem que alguns hipoglicemiantes orais utilizados frequentemente no tratamento do *diabetes mellitus* podem bloquear o PI <sup>(61,62)</sup>. Adicionalmente, alguns autores sugerem que esta interferência de medicamentos sobre o PI pode ser uma das explicações para o pior

---

prognóstico de pacientes com diabetes internados em decorrência de infarto agudo do miocárdio <sup>(63)</sup>.

Desta maneira, estes dois estudos que avaliaram o PI em pacientes com *diabetes mellitus* são inconclusivos.

Por outro lado, trabalhos experimentais que estudaram o tecido miocárdico humano *in vitro* <sup>(59,60)</sup> apresentam resultados que apoiam os achados do presente estudo.

Ghosh e colaboradores <sup>(59)</sup> estudaram *in vitro* o dano miocárdico em apêndices atriais humanos de pacientes com e sem diabetes. Os autores avaliaram a liberação de marcadores de necrose miocárdica e a porcentagem de viabilidade tecidual após grave insulto isquêmico e compararam os resultados entre pacientes sem diabetes, com diabetes em tratamento dietético, com diabetes em uso de insulina e outro grupo em uso de hipoglicemiantes orais. Os grupos foram submetidos ao estímulo preconditionante isquêmico ou farmacológico. Dentre outros achados, os autores demonstraram uma mesma intensidade de proteção entre pacientes com e sem diabetes, porém observaram menor proteção miocárdica desencadeada pelo PI nos grupos de pacientes com diabetes em uso de insulina ou de hipoglicemiantes orais. Assim, neste trabalho, o diabetes não interferiu na proteção conferida pelo PI. Neste estudo, os autores inferiram que a observação clínica de piores desfechos cardiovasculares em pacientes com diabetes não pode ser atribuída a menor tolerância do miocárdio a isquemia.

Em outro importante estudo, Cleveland e colaboradores <sup>(60)</sup> estudaram a força contrátil de trabéculas isoladas de apêndices atriais direitos de pacientes com DAC

crônica, ressecados durante a cirurgia de revascularização do miocárdio. Os autores observaram a melhora da força contrátil após insulto isquêmico prolongado (45 minutos) seguido de reperfusão (120 minutos) entre tecidos de pacientes sem diabetes, com diabetes em uso de insulina e outro grupo com diabetes em uso de hipoglicemiantes orais (glibenclamida ou glipizida). Com exceção do grupo controle, os outros grupos foram submetidos a um estímulo condicionante anterior ao insulto isquêmico prolongado. Os autores observaram que o grupo com diabetes submetido ao estímulo condicionante apresentou melhora similar da função contrátil quando comparado ao grupo sem diabetes, e observou melhora reduzida da função contrátil no grupo tratado com hipoglicemiantes orais.

Apesar de apresentar pequeno número de pacientes e objetivo primário relacionado aos efeitos de diferentes sulfonilureias sobre o condicionamento isquêmico, estudo de Bilinska e colaboradores <sup>(45)</sup> também encontrou resultados concordantes com os do presente estudo. Os autores avaliaram pacientes com diabetes e doença arterial coronariana por meio de estresse físico em bicicleta ergométrica e compararam a demonstração do PI entre pacientes em uso de glibenclamida, glicazida ou dieta e compararam seus resultados com pacientes sem diabetes. Afora outros achados, os autores encontraram que o grupo de pacientes com diabetes sem uso de medicações apresentou melhora dos parâmetros isquêmicos de forma similar ao grupo de pacientes sem diabetes. Entretanto, a pequena casuística deste estudo tornou este achado secundário uma hipótese especulativa.

Assim, estes trabalhos mostraram de forma similar ao presente estudo que o diabetes não interferiu substancialmente na proteção conferida pelo PI, e sim que tratamentos hipoglicemiantes podem bloquear a cardioproteção produzida pelo PI.

Por outro lado, o presente estudo merece reflexões em relação aos seus principais resultados. O grupo de pacientes com diabetes encontrava-se sob rigoroso controle da hiperglicemia, que pode ser inferido pela observação dos níveis controlados de glicemia de jejum e hemoglobina glicosilada no grupo de pacientes com diabetes (Tabela 1). Assumindo-se que a hiperglicemia possa apresentar interferência negativa sobre o PI <sup>(64)</sup>, é possível que o resultado do presente estudo fosse diferente em uma população com controle menos rigoroso da hiperglicemia. Especula-se que, em modelos experimentais, a normalização de alterações metabólicas possa restabelecer mecanismos de sinalização intracelulares protetores em animais com diabetes <sup>(39)</sup>. Além disso, apesar da suspensão dos medicamentos hipoglicemiantes previamente à realização dos testes ergométricos sequenciais, o efeito crônico de seu uso sobre o PI é desconhecido e possível <sup>(61)</sup>. Assim, não se pode descartar que possa haver alguma interferência da ação de certos medicamentos sobre os achados deste trabalho.

Desta maneira, os resultados do presente estudo inferem que o pior prognóstico de pacientes com diabetes e DAC estável não esteja relacionado a interferências sobre o PI e sim a outros mecanismos, ainda não completamente esclarecidos, envolvidos na fisiopatologia da evolução da aterosclerose.

## **6 Conclusão**

---

## 6 CONCLUSÃO

No presente estudo em pacientes com doença arterial coronariana, a presença do *diabetes mellitus* não bloqueou a ocorrência do condicionamento isquêmico, mas, surpreendentemente, esteve associada a uma maior expressão deste fenômeno cardioprotetor.



## **7 Referências**

---

---

## 7 REFERÊNCIAS

1. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: World Health Organization; 2011. Disponível em: [http://www.who.int/nmh/publications/ncd\\_report2010](http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010). Acesso em 29 de janeiro de 2015.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047-53.
3. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002;287:2570-2581.
4. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16:434-444.
5. Lowe LP, Liu K, Greenland P, Metzger BE, Dyer AR, Stamler J. Diabetes, asymptomatic hyperglycemia, and 22-year mortality in black and white men. The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Diabetes Care*. 1997;20(2):163-169.
6. Feskens EJ, Kromhout D. Glucose tolerance and the risk of cardiovascular disease: the Zutphen Study. *J Clin Epidemiol*. 1992;45:1327-1334.
7. Myers WO, Blackstone EH, Davis K, Foster ED, Kaiser GC. CASS Registry long-term surgical survival. Coronary Artery Surgery Study. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(2):488-98.

8. Lima EG, Hueb W, Garcia RMR, Pereira AC, Soares PR, Favarato D, Garzillo CL, Vieira RO, Rezende PC, Takiuti M, Girardi P, Hueb AC, Ramires JAF, Kalil Filho R. Impact of diabetes on 10-year outcomes of patients with multivessel coronary artery disease in the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study II (MASS II) trial. *Am Heart J*. 2013;166:250-7.
9. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, Johnstone MT, Creager MA. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:567-574.
10. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*. 1993;88:2510-2516.
11. Nugent AG, McGurk C, Hayes JR, Johnston GD. Impaired vasoconstriction to endothelin 1 in patients with NIDDM. *Diabetes*. 1996;45:105-107.
12. Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:1476-1485.
13. Li Y, Woo V, Bose R. Platelet hyperactivity and abnormal Ca(2+) homeostasis in diabetes mellitus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280:H1480-H1489.
14. Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications*. 2001;15:44-54.
15. Ceriello A, Giacomello R, Stel G, Motz E, Taboga C, Tonutti L, Pirisi M, Falletti E, Bartoli E. Hyperglycemia-induced thrombin formation in diabetes. The possible role of oxidative stress. *Diabetes*. 1995;44:924-928.
16. Nordt TK, Bode C. Impaired endogenous fibrinolysis in diabetes mellitus. *Semin Thromb Hemost*. 2000;26:495-501.

17. Lee TM, Chou TF. Impairment of myocardial protection in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:531-537.
18. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Nishioka K, Kouno Y, Umemura T, Nakamura S, Sato H. Diabetes mellitus prevents ischemic preconditioning in patients with a first acute anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1007-1011.
19. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986;74:1124-36.
20. Jaffe MD, Quinn NK. Warm-up phenomenon in angina pectoris. *Lancet.* 1980;2:934-936.
21. Okazaki Y, Kodama K, Sato H, Kitakaze M, Hirayama A, Mishima M, Hori M, Inoue M. Attenuation of increased regional myocardial oxygen consumption during exercise as a major cause of warm-up phenomenon. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:1597-1604.
22. Williams DO, Bass TA, Gewirtz H, Most AS. Adaptation to the stress of tachycardia in patients with coronary artery disease: insight into the mechanism of the warm-up phenomenon. *Circulation.* 1985;71:687-692.
23. Deutsch E, Berger M, Kussmaul WG, Hirshfeld JW Jr, Herrmann HC, Laskey WK. Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clinical, hemodynamic, and metabolic features. *Circulation.* 1990;82(6):2044-51.
24. Yellon DM, Alkhulaifi AM, Parsleys WB. Preconditioning the human myocardium. *Lancet.* 1993;342(8866):276-7.

25. Kloner RA, Shook T, Przyklenk K, Davis VG, Junio L, Matthews RV, Burstein S, Gibson M, Poole WK, Cannon CP, McCabe CH, Braunwald E, TIMI 4 investigators. Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4. A clinical correlate to preconditioning? *Circulation*. 1995;1(1):37-45.
26. Ottani F, Galvani M, Ferrini D, Sorbello F, Limonetti P, Pantoli D, Rusticali F. Prodromal angina limits infarct size. A role for ischemic preconditioning. *Circulation*. 1995;91(2):291-7.
27. Waters DD, McCans JL, Crean PA. Serial exercise testing in patients with effort angina: Variable tolerance, fixed threshold. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6:1011-1015.
28. MacAlpin RN, Kattus AA. Adaption to exercise in angina pectoris. The electrocardiogram during treadmill walking and coronary angiographic findings. *Circulation*. 1966;33:183-201.
29. Ylitalo K, Jama L, Raatikainen P, Peuhkurinen K. Adaptation to myocardial ischemia during repeated dynamic exercise in relation to findings at cardiac catheterization. *Am Heart J*. 1996;131:689-97.
30. Maybaum S, Ilan M, Mogilevsky J, Tzivoni D. Improvement in ischemic parameters during repeated exercise testing: a possible model for myocardial preconditioning. *Am J Cardiol*. 1996;78:1087-1091.
31. Heberden W. Some account of a disorder of the breast. *Med Trans R Coll Physicians London*. 1772; 2:59-67.
32. Longobardi G, Abete P, Ferrara N, Papa A, Rosiello R, Gurgi G, Calabrese C, Cacciatore F, Rengo F. "Warm-up" phenomenon in adult and elderly patients with coronary artery disease: Further evidence of the loss of "ischemic preconditioning" in the aging heart. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000, 55:M124-M129.

33. Galinanes M, Fowler AG. Role of clinical pathologies in myocardial injury following ischaemia and reperfusion. *Cardiovasc Res.* 2004;61:512-21.
34. Fryer RM, Auchampach JA, Gross GJ. Therapeutic receptor targets of ischemic preconditioning. *Cardiovasc Res.* 2002;55:520-525.
35. Gross GJ, Peart JN. KATP channels and myocardial preconditioning: an update. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H921-H930.
36. Garcia RMR, Rezende PC, Hueb W. Impact of hypoglycemic agents on myocardial ischemic preconditioning. *World J Diabetes.* 2014;5(3):258-266.
37. Tsang A, Hausenloy DJ, Mocanu MM, Carr RD, Yellon DM. Preconditioning the diabetic heart. the importance of akt phosphorylation. *Diabetes.* 2005;54: 2360-2364.
38. Smith JM, Wahler GM. ATP-sensitive potassium channels are altered in ventricular myocytes from diabetes rats. *Mol Cell Biochem.* 1996;158:43-51.
39. Miki T, Itoh T, Sunaga D, Miura T. Effects of diabetes on myocardial infarct size and cardioprotection by preconditioning and postconditioning. *Cardiovasc Diabetol.* 2012; 11:67.
40. Liu Y, Thomton JD, Cohen MV, Downey JM, Schaffer SW. Streptozotocin-induced non-insulin-dependent diabetes protects the heart from infarction. *Circulation.* 1993; 88(3): 1273-1278.
41. Calvert JW, Gundewar S, Jha S, Greer JJ, Bestermann WH, Tian R, Lefer DJ. Acute metformin therapy confers cardioprotection against myocardial infarction via AMPK-eNOS-mediated signaling. *Diabetes.* 2008,57(3):696-705.

42. Matsumoto S, Cho S, Tosaka S, Ureshino H, Maekawa T, Hara T, Sumikawa K. Pharmacological preconditioning in type 2 diabetic rat hearts: the roles of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels and the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2009,23 (4):263-270.
43. Miki T, Miura T, Hotta H, Tanno M, Yano T, Sato T, Terashima Y, Takada A, Ishikawa S, Shimamoto K. Endoplasmic reticulum stress in diabetic hearts abolishes erythropoietin-induced myocardial protection by impairment of phospho-glycogen synthase kinase-3beta-mediated suppression of mitochondrial permeability transition. *Diabetes.* 2009,58(12):2863–2872.
44. Hotta H, Miura T, Miki T, Togashi N, Maeda T, Kim SJ, Tanno M, Yano T, Kuno A, Itoh T, Satoh T, Terashima Y, Ishikawa S, Shimamoto K. Angiotensin II type 1 receptor-mediated upregulation of calcineurin activity underlies impairment of cardioprotective signaling in diabetic hearts. *Circ Res* 2010;106(1):129-132.
45. Bilinska M, Potocka J, Korzeniowska-Kubacka I, Piotrowicz R. “Warm-up” phenomenon in diabetic patients with stable angina treated with diet and sulfonylureas. *Coron Art Dis.* 2007;18:455-462.
46. Rezende PC, Garcia RM, Uchida AH, Costa LM, Scudeler TL, Melo RM, Oikawa FT, Garzillo CL, Lima EG, Segre CA, Favarato D, Girardi P, Takiuti M, Strunz CC, Hueb W, Ramires JA, Kalil Filho R. Hypotheses, rationale, design, and methods for evaluation of ischemic preconditioning assessed by sequential exercise tests in diabetic and non-diabetic patients with stable coronary artery disease--a prospective study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013 Dec 13;13:117.
47. Meneghelo RS, Araújo CGS, Stein R, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, Serra SM et al. /Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(5 supl.1): 1-26.

- 
48. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2013-2014/Sociedade Brasileira de Diabetes; [organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio]. São Paulo: AC Farmacêutica; 2014.
  49. Rahmi RM, Uchida AH, Rezende PC, Lima EG, Garzillo CL, Favarato D, Strunz CMC, Takiuti M, Girardi P, Hueb W, Kalil Filho R, Ramires JAF. Effect of hypoglycemic agentes on ischemic preconditioning in patients with type 2 diabetes and symptomatic coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2013; 36(6): 1654-9.
  50. Kristiansen SB, Løfgren B, Støttrup NB, Khatir D, Nielsen-Kudsk JE, Nielsen TT, Bøtker HE, Flyvbjerg A. Ischaemic preconditioning does not protect the heart in obese and lean animal models of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2004;47(10):1716-21.
  51. Kravchuk E, Grineva E, Bairamov A, Galagudza M, Vlasov T. The effect of metformin on the myocardial tolerance to ischemia-reperfusion injury in the rat model of diabetes mellitus type II. *Exp Diabetes Res*. 2011;2011:907496.
  52. Honda T, Kaikita K, Tsujita K, Hayasaki T, Matsukawa M, Fuchigami S, Sugiyama S, Sakashita N, Ogawa H, Takeya M. Pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury in mice with metabolic disorders. *J Mol Cell Cardiol*. 2008;44(5):915-26.
  53. Lopaschuk GD, Saddik M, Barr R, Huang L, Barker CC, Muzyka RA. Effects of high levels of fatty acids on functional recovery of ischemic hearts from diabetic rats. *Am J Physiol*. 1992;263(6 Pt 1):E1046-53.
  54. Kersten JR, Toller WG, Gross ER, Pagel PS, Warltier DC. Diabetes abolishes ischemic preconditioning: role of glucose, insulin, and osmolality. *Am J Physiol*. 2000;278:H1218-H1224.



- 
55. Hadour G, Ferrera R, Sebbag L, Forrat R, Delaye J, de Lorgeril M. Improved myocardial tolerance to ischaemia in the diabetic rabbit. *J Mol Cell Cardiol.* 1998;30(9):1869-75.
  56. Ravingerová T, Neckář J, Kolář F. Ischemic tolerance of rat hearts in acute and chronic phases of experimental diabetes. *Mol Cell Biochem.* 2003;249:167-74.
  57. Hassouna A, Loubani M, Matata BM, Fowler A, Standen NB, Galinanes M. Mitochondrial dysfunction as the cause of the failure to precondition the diabetic human myocardium. *Cardiovasc Res.* 2006;69(2):450-458.
  58. Sivaraman V, Hausenloy DJ, Wynne AM, Yellon DM: Preconditioning the diabetic human myocardium. *J Cell Mol Med.* 2010;14(6B):1740-1746.
  59. Ghosh S, Standen NB, Galinanes M. Failure to precondition pathological human myocardium. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:711-8.
  60. Cleveland JC Jr., Meldrum DR, Cain BS, Banerjee A, Harken AH. Oral sulphonylurea hypoglycaemic agents prevent ischemic preconditioning in human myocardium. Two paradoxes revisited. *Circulation.* 1997;96:29-32.
  61. Ferreira BM, Moffa P, Falcão A, Uchida A, Camargo P, Pereyra P, Soares PR, Hueb W, Ramires JA. The effects of glibenclamide, a K(ATP) channel blocker, on the warm-up phenomenon. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2005;10:356-362.
  62. Hueb W, Uchida AH, Gersh BJ, Betti RT, Lopes N, Moffa PJ, Ferreira BM, Ramires JA, Wajchenberg BL. Effect of a hypoglycemic agent on ischemic preconditioning in patients with type 2 diabetes and stable angina pectoris. *Coron Artery Dis.* 2007;18:55-59.

- 
63. Garratt KN, Brady PA, Hassinger NL, Grill DE, Terzic A, Holmes DR. Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:119-124.
  
  64. Su H, Sun X, Ma H, Zhang HF, Yu QJ, Huang C, Wang XM, Luan RH, Jia GL, Wang HC, Gao F. Acute hyperglycemia exacerbates myocardial ischemia/reperfusion injury and blunts cardioprotective effect of GIK. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;293(3):E629-35.